



А. Е. Барулин

## Когнитивные расстройства у пациентов с рассеянным склерозом

**А. Е. Барулин**, д.м.н., проф., зав. курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии

**О. В. Курушина**, д.м.н., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии

**Р. С. Рожас**, аспирант кафедры неврологии



О. В. Курушина

Факультет усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

### *Cognitive disorders in patients with multiple sclerosis*

A. E. Barulin, O. V. Kurushina, R. S. Rojas

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

#### Резюме

Выбранная тема определяется актуальностью и осознанием важности ранней диагностики различных когнитивных и эмоциональных нарушений у больных рассеянным склерозом, что позволяет проводить соответствующее лечение и улучшать прогноз заболевания. В статье представлен обзор патогенеза и новых теорий происхождения когнитивных нарушений при рассеянном склерозе. Авторы рассматривают комплексные подходы к лечению, учитывающие не только терапию рассеянного склероза, но и привлечение семьи, общества и системы здравоохранения.

Ключевые слова: **деменция, ранняя диагностика, когнитивные нарушения, рассеянный склероз.**

#### Summary

The subject of the article is defined by the relevance and recognition of the importance of early diagnosis of different cognitive and emotional disturbances in patients with multiple sclerosis. This allows appropriate treatment and improve the prognosis of the disease. The article presents a review of the pathogenesis and new theories about cognitive impairment in patients with different forms of multiple sclerosis. The author proposes a holistic treatment where treatment integral includes not only of multiple sclerosis, but also an approach that includes treatment of all pathologies present in the patient, the family, society and the health system.

Key words: **dementia, early diagnosis, cognitive disturbances, multiple sclerosis.**

Восстановительное лечение когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом — проблема, которая становится все более актуальной в наши дни в связи с резким ростом распространенности этого заболевания. Рассеянный склероз — это катастрофа, которая полностью меняет жизнь не только пациента, но и его семьи, а временами и всего рабочего коллектива. И традиционно при оценке тяжести состояния и возникшего дефицита принято учитывать в основном двигательные нарушения как причину нарушения трудоспособности и самообслуживания. Но практика демонстрирует, что возникающие когнитивные, психоэмоциональные и вегетативные нарушения оказывают ничуть не меньшее, а иногда и более значительное влияние на бытовую, трудовую и социальную адаптацию [3]. Кроме того, когнитивный дефицит затрагивает и мотивационную сферу, тем самым усложняя и замедляя терапевтический процесс.

Нарушения высших нервных функций, которые возникают при рассеянном склерозе, отличаются разнообразием проявлений и степенью выраженности. Если говорить о всех проявлениях когнитивной дисфункции, то она встречается у у 50–80% пациентов, заболевших рассеянным склерозом [3, 7]. Распространенность деменции, то есть выраженного нарушения, по данным различных авторов, наблюдается при длительном течении заболевания и колеблется от 5 до 20% [7]. Несмотря на то что механизм развития когнитивных нарушений при демиелинизирующем заболевании разнообразен и подвержен влиянию многих причин, клиническая практика демонстрирует нарастание дефекта с течением времени. Причиной этого являются многофакторность и разнообразие патогенетических механизмов возникающего когнитивного снижения.

#### Патогенез когнитивных нарушений

Ведущим механизмом развития нарушений когнитивных функций при рассеянном склерозе принято считать органическое поражение белого вещества головного мозга и разобщение корково-подкорковых связей [1, 9]. Наличие анатомических изменений после установленного диагноза рассеянного склероза не вызывает сомнений, а современный арсенал клинко-психологических методов позволяет в условиях неврологического отделения зафиксировать уровень когнитивных нарушений. Сложности начинаются при попытке подтвердить причинно-следственную связь между этими событиями.

Согласно последним исследованиям лишь в сравнительно небольшом числе случаев развитие деменции при рассеянном склерозе можно связать с поражением определенных участков центральной нервной системы [9, 11].

В этом случае когнитивный дефицит развивается остро или подостро, в последующем не происходит прогрессирования, а, напротив, наблюдается частичное или полное восстановление. Но такое течение когнитивных расстройств встречается нечасто. Это и стало одним из аргументов пересмотра целесообразности применения концепции стратегических зон мозга. Наиболее часто в качестве стратегических когнитивных указывают зоны, входящие в бассейн передней и задней мозговых артерий (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, таламус), базальные ганглии (прежде всего хвостатое ядро, в меньшей степени — бледный шар), прилегающее белое вещество, а также область стыка затылочной, височной и теменной коры (особенно угловая извилина). Но концепция статичного закрепления функции за определенными зонами коры современными нейробиологами отвергнута, и на смену ей пришло учение о функциональной многозначности мозга. Согласно новым взглядам, в центральной нервной системе существуют две формы структуры и деятельности: инвариантные, генетически детерминированные и подвижные, вероятностно-детерминированные. Проявляются эти свойства центральной нервной системы на всех уровнях: поведенческом, нейронном, синаптическом и нейрохимическом. Результатом перечисленных уникальных способностей мозга являются возможности восстановления утраченных функций (в том числе и когнитивных) за счет иных, не подверженных патологическому процессу, участков [2, 10].

Кроме того, нельзя не учитывать тот факт, что органические изменения, как правило, являются результатом длительно протекающего аутоиммунного процесса, сопровождающегося демиелинизацией белого вещества, которое само по себе является фактором риска развития деменции [5]. Утрата миелина с образованием типичных склерозированных бляшек приводит к разобщению корково-подкорковых связей, уменьшению энергетических запасов мозга, что отрицательно сказывается на высших нервных функциях.

### **Классификация когнитивных нарушений**

В связи со сложностью патогенетической классификации для выделения различных вариантов когнитивного дефицита при рассеянном склерозе используют степень его выраженности и распространенности. Так, наиболее часто выделяют три варианта когнитивных нарушений.

1. Монофункциональные или фокальные нарушения. Они затрагивают одну сферу высшей нервной деятельности, такую как речь (афазия), память (амнезия), нарушения восприятия (агнозии). Их, как правило, связывают с очаговыми повреждениями тех или иных зон мозга.
2. Умеренное когнитивное расстройство. Данный вид нарушений диагностируется при многофункциональном когнитивном снижении, не приводящим к деменции, но являющимся клинически значимым для пациента.
3. Деменция. Выраженные множественные нарушения когнитивных функций, которые приводят к дезадаптации пациента.

И если монофункциональные расстройства и деменция фиксируются в большинстве случаев, то умеренные когнитивные нарушения зачастую ускользают от внимания лечащего врача и остаются без должной терапии. Это приводит к постепенному нарастанию дефицита, замедляет реабилитационный процесс и усиливает дезадаптацию пациента.

### **Факторы риска развития когнитивных нарушений**

Риск развития деменции, по данным различных авторов, не зависит ни от характера, ни от вида течения рассеянного склероза, ни от зоны поражения. Напротив, наибольшее влияние на развитие когнитивных нарушений оказывают преморбидные особенности пациента.

*Возраст.* Одним из самых достоверных факторов риска является возраст пациента. Согласно мета-анализу, проведенному по результатам исследований с 1950 по 2009 год, у пациентов с возрастом при заболеваниях уве-

личивается риск развития деменции [4, 10]. Безусловно, ведущим механизмом развития дефицита в данном случае является возрастное истощение так называемого церебрального резерва. Компенсаторные способности мозга базируются на уникальной способности формирования новых нейрональных связей на базе неактивных нейронов. Но естественной характеристикой старения головного мозга является апоптоз неактивных нейронов, что и приводит к уменьшению способностей к компенсации возникшего дефицита.

*Низкий уровень образования и когнитивные расстройства.* Предшествующий невысокий уровень интеллекта, врожденный или приобретенный, также обсуждается в качестве достоверного фактора риска когнитивных нарушений при рассеянном склерозе. С одной стороны, он не обеспечивает достаточный интеллектуальный резерв, позволяющий компенсировать возникший дефицит. С другой стороны, этот фактор также является ведущим среди преморбидных расстройств при нейродегенеративных заболеваниях.

*Сопутствующие заболевания.* Роль сопутствующих заболеваний в развитии нарушений когнитивных функций неоднозначна. Наиболее часто в литературе встречаются указания на роль сахарного диабета, повторных черепно-мозговых травм и кардиоваскулярной патологии, приводящей к гипоксии (инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, гипотензия) в качестве факторов риска когнитивных нарушений у пациентов, страдающих рассеянным склерозом. Эти же заболевания встречаются в перечне дополнительных факторов риска возникновения болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся деменцией.

Разделить и разграничить взаимосвязанные, а порой и взаимозависимые процессы не всегда возможно. Таким образом, когнитивные расстройства, возникающие при рассеянном склерозе, нельзя считать результатом только воспалительных нарушений, они развиваются под воздействием многих патологических процессов в ЦНС.

## Значение когнитивных нарушений при рассеянном склерозе

Клиническая значимость возникающих когнитивных расстройств прежде всего заключается в ухудшении прогноза у пациентов при рассеянном склерозе. Для пациентов с деменцией характерна более высокая смертность. Наличие даже легких когнитивных нарушений у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями нервной системы считается большинством авторов прогностически неблагоприятным [3, 5, 7].

Негативное влияние когнитивных нарушений связано с целым рядом факторов. Во-первых, менее благоприятный прогноз во многом обусловлен преморбидными особенностями пациентов, перечисленных в факторах риска, на базе которых и формируется выраженный дефект высшей нервной деятельности. С другой стороны, сам по себе развивающийся когнитивный дефицит нельзя сводить только к нарушениям памяти или внимания [6]. Ведущим звеном когнитивного дефицита как на стадии умеренного когнитивного расстройства, так и на стадии деменции чаще всего являются нарушения регуляторных функций, связанных с дисфункцией лобных долей. Поражение так называемых управляющих функций приводит к множественным нарушениям мотивации, поведения и настроения. К управляющим функциям относят формирование мотивации, выбор новой цели, контроль деятельности и другие центральные механизмы поддержания сознательного поведения. Именно их дисфункция, отражающая поражение фронтостриарных, фронтолимбических и таламокортикальных кругов, наилучшим образом коррелирует с нарушенным состоянием повседневной активности и качества жизни пациентов.

Так, нарушение мотивационной активности ведет к формированию безразличия, апатии, абулии, которые затрудняют и значительно замедляют процесс терапии. Такие пациенты характеризуются утратой прежних интересов, пессимистичной позицией, отсутствием веры в успех проводимого лечения, что приводит к активному или пассивному сопротивлению терапев-

тическим мероприятиям. При изучении приверженности лечению данной группы пациентов была выявлена обратная корреляция между степенью депрессивных проявлений, наличием апатии и выполнением врачебных рекомендаций [8]. А нарушение комплаентности пациентов, снижение их приверженности лечению является одним из наиболее значимых факторов риска возникновения обострения рассеянного склероза и последующей социальной дезадаптации и инвалидизации.

Изолированное или сочетанное поражение дорсолатеральной префронтальной коры ведет к трудностям при переключении деятельности, выборе новой цели, брадифрени, инертности пациентов. При этом поражение управляющих зон может и не сопровождаться выраженным когнитивным дефицитом. Но наличие рассогласованности корково-подкорковых структур, определенная нейротрансмиттерная дефицитарность (дофаминергическая, холинергическая) приводят к тому, что когнитивные нарушения любой степени выраженности являются неблагоприятными прогностическими факторами, предвещающими плохое восстановление неврологических функций и функционального статуса, низкой комплаентностью данной категории пациентов.

## Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

Авторами было проведено обследование 40 пациентов с рассеянным склерозом, находившихся на наблюдении в Центре аутоиммунных заболеваний г. Волгограда.

Были проанализированы жалобы пациентов. Наиболее часто у обследованных больных встречались жалобы на:

- снижение памяти;
- ухудшение умственной работоспособности;
- трудности концентрации внимания или сосредоточенности;
- повышенную утомляемость при умственной работе;
- трудности подбора слова в разговоре или при выражении мыслей;

- трудности в профессиональной деятельности, в социуме и при взаимодействии с другими людьми, в быту и при самообслуживании.

Наибольшее значение имели активные жалобы пациента, которые они высказывали самостоятельно, без навязывающего вопроса. Известно, что 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 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 отсутствия 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.

Объективизация когнитивных нарушений проводилась с помощью Mini-Cog-теста, батареи лобных тестов и MoCA-теста. Нарушения памяти и внимания у пациентов с различными формами течения рассеянного склероза продемонстрированы в табл. 1.

Обращает внимание значительная распространенность нарушений памяти и внимания во всех группах пациентов. Но нарушения внимания встречались в подавляющем большинстве случаев и превалировали над нарушениями памяти.

Для оценки функции праксиса пациента просили выполнить то или иное действие (например: покажите, как расчесываются; как режут бумагу ножницами и т.д.). Конструктивный праксис оценивался в пробах на рисование: пациента просили нарисовать самостоятельно или перерисовать трехмерное изображение (например кубик), часы со стрелками и др. (табл. 2).

Таким образом, нарушения праксиса, которые часто остаются незамеченными при рутинном обследовании

Таблица 1  
Распространенность нарушений памяти и внимания у пациентов с рассеянным склерозом

Вариант течения рассеянного склероза	Пациенты с РС		Нарушения памяти		Нарушения внимания	
	Пациенты	Процент	Пациенты	Процент	Пациенты	Процент
Ремиттирующий	29	72,50	14	48,3	20	68,9
Первично прогредиентный	2	5,00	1	50,0	2	100
Вторично прогредиентный	7	17,50	5	71,4	7	100
Прогрессирующий с обострениями	2	5,00	2	100	2	100

Таблица 2  
Нарушения праксиса у пациентов с рассеянным склерозом

Вариант течения рассеянного склероза	Нарушения праксиса			
	Пациенты	Процент	Пациенты	Процент
Ремиттирующий	29	72,5	2	6,9
Первично прогредиентный	2	5,0	2	100
Вторично прогредиентный	7	17,5	1	14,3
Прогрессирующий с обострениями	2	5,0	1	50

пациентов с демиелинизирующими заболеваниями нервной системы, являются распространенными и обеспечивают значительное снижение качества жизни этих пациентов.

### Лечение когнитивных нарушений

При формировании плана лечения когнитивных нарушений необходимо учитывать то, что они являются проявлением разнообразных патологических процессов, поэтому нецелесообразно возлагать надежду лишь на одну фармакологическую группу или препарат. Чрезвычайно важно обозначить задачи проводимого лечения для того, чтобы выработать терапевтическую стратегию, оптимально отвечающую потребностям пациента. В большинстве случаев когнитивных нарушений речь идет не о полном восстановлении когнитивной функции, а о компенсации имеющегося дефицита, адаптации к новым условиям и предупреждению прогрессирования деменции.

Патогенетическое лечение когнитивных расстройств также является многоплановым процессом. Оно должно включать в себя как терапию аутоиммунных расстройств, так и коррекцию нейротрансмиттерной дефицитарности. Так как при когнитивных нарушениях любого генеза имеет место дисфункция дофаминергической, глутаматергической и ацетилхоли-

нергической систем, то терапия этих нарушений также должна быть направлена на нормализацию обмена этих нейротрансмиттеров [4].

Селективные ингибиторы антихолинэстеразы представляют собой ключевую группу препаратов для коррекции когнитивных нарушений различной этиологии. Одним из наиболее изученных препаратов в этой группе является донепезил (Алзепил). Особенностью действия этого препарата является преимущественное ингибирование активности антихолинэстеразы и отсутствие влияния на пре- и постсинаптические звенья холинергической медиации. Это обуславливает лучшую переносимость терапии, меньшее количество побочных эффектов, что особенно важно для описываемой категории пациентов. Применение Алзепила при лечении пациентов с рассеянным склерозом позволяет сфокусироваться именно на коррекции когнитивной дисфункции, так как у них, как правило, отсутствуют расстройства психотического и поведенческого спектра в отличие от пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Что касается побочных эффектов при лечении донепезилом, то все они преимущественно связаны с проявлениями гиперактивации холинергических систем в целом и характерны в той или иной степени для всех препаратов, влияющих на обмен ацетилхолина.

Препарат обладает высокой биодоступностью, легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, при этом он имеет длительный период полувыведения — около 70 часов, что позволяет применять его однократно, что повышает комплаентность пациентов. В начале терапии доза донепезила (Алзепила) составляет 5 мг, но в дальнейшем может быть повышена до 10 мг.

В итоге донепезил (Алзепил) сегодня можно рассматривать в качестве возможного препарата выбора при доминировании в клинической картине когнитивной дисфункции.

В лечении когнитивных расстройств у пациентов с рассеянным склерозом может применяться неконкурентный антагонист глутаматных NMDA(N-метил-D-аспартат)-рецепторов мемантин. Предполагают, что он оказывает нейропротективное действие в отношении эксайтотоксичности в коре больших полушарий и гиппокампе, обусловленное избыточным выбросом глутамата в синаптическую щель. Механизм его действия связан с модулированием глутаматергической передачи, которая опосредует кортико-кортикальные и кортико-субкортикальные взаимосвязи в головном мозге. Мемантин можно рассматривать как препарат первого выбора при умеренной деменции в качестве монотерапии или сочетать с ингибиторами антихолинэстеразы. Потенциально

нейропротективное действие мемантина основано на том, что он способен защищать клетки от токсического эффекта возбуждающих аминокислот и тормозить образование нейрофибрилярных клубочков. Мемантин снижает эффект гиперактивированности глутаминергической системы, что обеспечивает прохождение нормальных сигналов между нейронами и в то же время предотвращает эксайтотоксичные эффекты чрезмерного выделения глутамата.

Мемантин характеризуется хорошей переносимостью при сравнимой с плацебо выраженности побочных эффектов, причем как у пожилых, так и у более молодых пациентов. Тем самым определяются возможности препарата как средства эффективной и мягкой терапии для больных с когнитивными нарушениями при рассеянном склерозе.

В качестве эффективного средства коррекции нейротрансмиссивного обмена можно использовать холина альфосцерат, который является предшественником ацетилхолина. Он легко проходит через гематоэнцефалический барьер и в головном мозге расщепляется на холин и глицерофосфат. Холин является субстратом для синтеза нейромедиатора ацетилхолина, некоторых сигнальных молекул и липидов, включая необходимые компоненты клеточных мембран (фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, сфингомиелин), а также донатором метильных групп, необходимых для процессов метилирования ДНК и ресинтеза метионина. Глицерофосфат — предшественник фосфатидилхолина, одного из главных фосфолипидов клеточных мембран, при повреждении которых в результате ишемических процессов в головном мозге образуются высокотоксичные свободные радикалы. Механизм действия препарата при когнитивных нарушениях основан на усилении выделения ацетилхолина в гиппокампе, тем самым увеличивая потенциальные возможности памяти и внимания. Надо отметить, что важной особенностью холина альфосцерата является уменьшение выраженности некоторых поведенческих симптомов, прежде всего апатии, одновременно с низким риском психомоторного возбуждения по влиянию препарата. В то же время

преимуществом холина альфосцерата являются его безопасность и хорошая переносимость, в том числе больными с брадикардией, бронхиальной астмой и другими сопутствующими соматическими заболеваниями.

Улучшение настроения пациентов и устранение эмоциональной лабильности наряду с нормализацией соматического состояния под влиянием холина альфосцерата у пациентов с когнитивными нарушениями различного генеза приводят к повышению качества жизни в целом.

Холина альфосцерат у пациентов с когнитивными нарушениями при рассеянном склерозе может использоваться как в монотерапии, так и дополнять терапию ингибиторами холинэстеразы и мемантином.

Необходимо отметить, что вне зависимости от избранной фармакологической группы, лечение когнитивных нарушений должно быть длительным и комплексным. План лечения должен быть долговременным, рассчитанным на шесть и более месяцев терапии. Поэтому необходимо заранее планировать условия наблюдения и поддержания лечения больных как в стационарных, так и амбулаторных и санаторных условиях. Неоценимую помощь при этом могут оказать родственники пациента, которых необходимо информировать о плане лечения, возможных сложностях и задачах терапии [2].

Участие семьи и близких пациента также является неотъемлемым условием проведения немедикаментозной коррекции когнитивных нарушений. Несмотря на то что нет достоверных свидетельств эффективности специальных упражнений по развитию памяти, внимания и других отдельных когнитивных функций, в целом поддержание должного уровня мышления и настроения пациента служит залогом успеха всей реабилитационной программы. Факторами антириска развития когнитивных нарушений и одновременно мощными механизмами стимуляции выздоровления являются высокий уровень физической, социальной и интеллектуальной активности.

## Заключение

Таким образом, когнитивные расстройства при рассеянном склерозе составляют важную часть клинической картины, которая оказывает значительное влияние не только на качество жизни этих пациентов, но и на их приверженность проводимому лечению, что влияет на его эффективность и прогнозы. В то же время эта группа симптомов часто остается недооцененной в реальной клинической практике, так как внимание лечащих докторов фокусируется на двигательных и координаторных расстройствах.

## Список литературы

- Захаров В. В., Вахнина Н. В. Дифференциальный диагноз и лечение когнитивных нарушений // РМЖ, 2013, № 10, с. 518–523.
- Курушина О. В., Барулин А. Е., Коновалова О. В. Коррекция психоэмоциональных и вегетативных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 9–2. С. 50–54.
- Алексеева Т. Г., Ениколопова Е. В., Садыльская Е. В. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии. — 2002. — Спецвыпуск. — С. 20–22.
- Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2009.
- Лебеико Т. Я. Клинико-психологическая характеристика больных рассеянным склерозом: Дис. канд. мед. наук: 14.00.13 / Т. Я. Лебеико. — Гродно, 2007. 123 л.
- Friedova L, Rusz J, Motyl J et al. Slowed articulation rate is associated with information processing speed decline in multiple sclerosis: A pilot study. *J Clin Neurosci.* 2019 May 6. pii: S0967-5868 (19) 30528-4. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.04.018.
- Mayo CD, Miksche K, Attwell-Pope K, Gawryluk JR. The relationship between physical activity and symptoms of fatigue, mood, and perceived cognitive impairment in adults with multiple sclerosis. // *J Clin Exp Neuropsychol.* 2019 May 16: 1–8. DOI: 10.1080/13803395.2019.1614535.0.
- Noy S. et al. A new approach to affective symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis. // *Compr. Psychiatry.* — 1995. — Vol. 36. — № 5. — P. 390–395.
- O'Brien JT. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors. *VASCOG, San Antonio, 2007;* p. 31.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // *Neurology.* — 1993. — Vol. 43, N2. — p. 250–260.
- Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL et al. Cerebral infarcts and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology* 2004; 62: 1148–55.

