



¹ Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования

² Московский
многопрофильный
научно-клинический
центр
им. С.П. Боткина

³ Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт
им. М.Ф. Владимирского

Когнитивные нарушения у пациентов с рассеянным склерозом

А.В. Шемякина¹, С.В. Котов, д.м.н., проф.³, В.Ю. Лиждвой, к.м.н.³,
О.С. Левин, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Александра Владимировна Шемякина, vlad.sasha.hr@mail.com

Для цитирования: Шемякина А.В., Котов С.В., Лиждвой В.Ю., Левин О.С.. Когнитивные нарушения у пациентов с рассеянным склерозом. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (25): 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-25-12-16

Когнитивные нарушения (КН) играют важную роль в клинической картине рассеянного склероза (РС), существенно влияя на качество жизни пациентов. По мере прогрессирования заболевания частота и выраженность КН возрастают. Исследования показывают, что КН встречаются у 40–70% пациентов с РС и могут предшествовать физическому дефициту на ранних стадиях заболевания. В настоящем исследовании оценивали особенности когнитивных расстройств у пациентов с РС и влияние на оценку по нейропсихологическим шкалам других немоторных симптомов заболевания, таких как утомляемость и аффективные расстройства. Это позволит в дальнейшем более дифференцированно подходить к определению причины когнитивной дисфункции и оптимизировать подходы к ее коррекции.

Ключевые слова: демиелинизация, рассеянный склероз, когнитивные нарушения, аффективные нарушения, утомляемость, качество жизни, предиктор течения

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, сопровождающееся последующей нейродегенерацией центральной нервной системы. РС, который часто встречается среди молодого трудоспособного населения, является важнейшей медико-социальной проблемой [1]. РС значительно снижает качество жизни пациентов [2]. В зависимости от типа течения РС пациентов могут беспокоить периодические обострения симптомов или их неуклонное прогрессирование. К наиболее распространенным проявлениям РС относят моторные, сенсорные, зрительные, тазовые или мозжечковые нарушения [1]. Такие немоторные проявления, как утомляемость, депрессия, тревога, нарушение сна и когнитивных функций, также достаточно распространены [3].

Встречаемость когнитивных нарушений (КН) на фоне РС варьирует от 40 до 70%. Они могут быть выявлены даже на доклинической стадии (при радиологически изолированном синдроме). По некоторым данным, раннее обнаружение когнитивной дисфункции у пациентов с РС может быть предиктором негативного прогноза течения заболевания [4]. Выраженность КН зависит от длительности [5] и типа течения РС. При прогрессирующих типах (первично- и вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС, ВППРС)) отмечается тенденция к более выраженному

нарушению когнитивных расстройств [6]. Например, при ВППРС имеют место более грубые нарушения, затрагивающие несколько когнитивных сфер (память, внимание, регуляторную и зрительно-пространственную функции), в то время как при ремиттирующем РС (РРС) чаще нарушается одна из когнитивных функций [7]. Согласно метаанализу, препараты, изменяющие течение РС, оказывают положительный эффект на когнитивные функции пациентов с РРС. Вместе с тем это не может расцениваться как показание для эскалации терапии [8].

Некоторые авторы сообщают о том, что КН могут быть единственным проявлением как самого РС, так и его обострения [9]. В зарубежной литературе даже существует понятие изолированных когнитивных рецидивов (ICRs, isolated cognitive relapses), которое используется при описании острых когнитивных нарушений у пациентов с РС. Такие рецидивы часто остаются недиагностированными в отсутствие объективной нейропсихологической оценки. Для выявления подобных изменений тест кодирования считается наиболее чувствительным и простым в выполнении [10]. Сказанное подчеркивает важность регулярного когнитивного мониторинга у пациентов с РС даже в отсутствие очевидных моторных или сенсорных симптомов.

Единого мнения о механизмах развития КН у пациентов с РС на данный момент нет. Наиболее значимыми считаются три теории:



- 1) разрушение нейрональных связей ввиду обширного повреждения белого вещества [11];
- 2) увеличение общей атрофии головного мозга, а также его локальных областей (таламуса, гиппокампа, задней поясной коры, мозолистого тела) [12];
- 3) нарушение синаптической передачи [7].

Несмотря на распространенность, стандартизированная диагностика КН у пациентов с РС затруднена. Это обусловлено, во-первых, отсутствием единых алгоритмов их выявления, а, во-вторых, нехваткой времени у клинициста для полноценного нейропсихологического тестирования.

Аффективные нарушения также считаются значимыми симптомами РС, поскольку существенно влияют на общее состояние здоровья пациентов, их способность адаптироваться к изменениям, связанным с РС, и эффективность лечения. Негативно влияя на когнитивные функции, мотивацию и социальное взаимодействие, депрессия и тревога могут ухудшать течение основного заболевания и снижать качество жизни больных. По данным некоторых авторов, депрессия встречается примерно в 30–80% случаев [13], тревога – в 50% [14]. Тревожные состояния негативно отражаются на функциональном статусе пациентов, тем не менее часто остаются недиагностированными [15]. Утомляемость – проявление хронического и непропорционального на грузке истощения (физического, когнитивного или эмоционального), которое необязательно связано с уровнем активности и объемом физической нагрузки. Разделение утомляемости на подтипы позволяет выделить три основных ее варианта: когнитивную, физическую и психологическую [16]. Когнитивная определяется как снижение производительности во время выполнения когнитивных задач в сравнении с исходными показателями [17]. Физическая утомляемость проявляется в снижении мышечной силы и ощущении истощения. Психологическая утомляемость выражается в эмоциональном истощении, снижении мотивации [18]. Помимо этого утомляемость подразделяют на субъективную, оцениваемую с помощью опросников и шкал, и объективную, которая зависит от общего состояния и эмоционального фона [19]. По некоторым данным, утомляемость встречается примерно у 80% пациентов и преобладает у пациентов с прогрессирующими формами РС [20]. Механизмы развития данного симптома до конца не ясны. Существует мнение, что в ее основе лежат нарушения нейроиммунной регуляции (повышение воспалительных медиаторов), нейроэндокринной функции (гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси) [21] и нарушение дофаминергической системы [22].

Цель – изучить спектр когнитивных расстройств у пациентов с РС и определить влияние аффективных нарушений и утомляемости на формирование когнитивного дефицита.

Материал и методы

В исследование было включено 150 пациентов: 105 пациентов с РС составили группу исследования (ГИ),

45 здоровых добровольцев – группу контроля (ГК). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Для оценки неврологического дефицита применялась расширенная шкала инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) (J.F. Kurtzke, 1955). Всем участникам исследования проводилось когнитивное тестирование, включавшее оценку нейропсихологического профиля с использованием теста 3-КТ (О.С. Левин, 2010), зрительно-пространственных функций (сложная фигура Рея – Остеррица (A. Rey, 1941, P.A. Osterrieth, 1944), тест ориентации линий Бентона (A.L. Benton, 1978), тест рисования часов (S. Lovenstoneet, S. Gauthier, 2001)), регуляторных функций (тест прокладывания пути (часть А и В) (R.M. Reitan, 1958), семантически и фонетически опосредованные ассоциации)), внимания (тест кодирования (A. Smith, 1982)), кратковременной памяти (отсроченное и опосредованное воспроизведение). Исследование аффективных нарушений выполнялось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) (A.S. Zigmond, R.P. Snaith, 1983). Утомляемость и качество жизни оценивались у пациентов с РС по шкале хронической усталости MFIS (Modified Fatigue Impact Scale) (P.G. Ritvo, 1997) и специальному опроснику MusiQol (Multiple sclerosis Quality of Life) (M.S. Simeoni, 2008) соответственно.

В зависимости от типа течения заболевания пациенты с РС были разделены на три подгруппы: PPC, ВППС и ПППС.

У 67 пациентов ГИ диагностирован ремиттирующий тип течения заболевания, у 25 – вторично-прогрессирующий, у 13 – первично-прогрессирующий (рис. 1). КН оценивали по разным когнитивным доменам. Когнитивный дефицит диагностировали при соответствии хотя бы одному из следующих критериев:

- ✓ выполнение сложной фигуры Рея – Остеррица < 18 баллов;
- ✓ фонетическая речевая активность ≤ 16 слов и семантическая речевая активность ≤ 18 слов;
- ✓ выполнение теста кодирования < 45 баллов;
- ✓ суммарный балл за отсроченное и опосредованное воспроизведение < 10.

Для статистического анализа использовалось программное обеспечение SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 26.

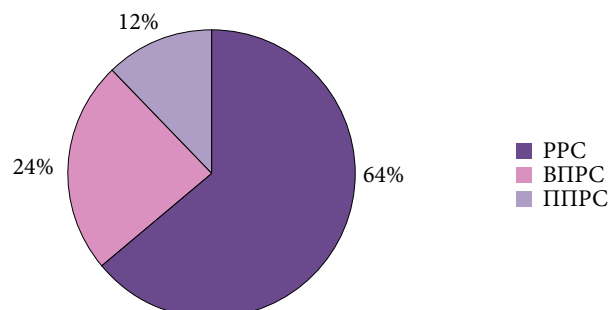


Рис. 1. Распределение пациентов по типам течения рассеянного склероза



Таблица 1. Характеристики пациентов ГИ и ГК

Показатель		ГИ (n = 105)	ГК (n = 45)	p
Суммарный балл 3-КТ		23; 26; 28	28; 28; 29	< 0,001
Количество пациентов с когнитивными нарушениями., абс.	умеренные	31	2	< 0,001
	выраженные	16	0	
Дисрегуляторный профиль, %		68,57	10,47	< 0,001
Сложная фигура Рея – Остеррица	Результат теста	18,95 (SD +/- 9,06)	30,81 (SD +/- 3,16)	< 0,001
Тест рисования часов		4; 4; 4	4; 5; 5	< 0,001
Тест прокладывания пути (часть В), абс.		64	7	0,000
Фонетически опосредованные ассоциации		10; 12; 15	15; 17; 18	< 0,001
Семантически опосредованные ассоциации		16; 18; 24	18; 19; 23	0,092
Тест кодирования		26; 36; 45	45; 49; 54	< 0,001
Отсроченное воспроизведение		5; 5; 5	4; 5; 5	0,077
Опосредованное воспроизведение		5; 5; 5	5; 5; 5	0,190
Депрессия		3; 4; 7	2; 3; 5	0,003



Рис. 2. Спектр мультифункциональных нарушений в ГИ и ГК

Таблица 2. Сравнение когнитивного дефицита у пациентов с различными формами РС

Показатель		РРС (n = 67)	ВПРС (n = 25)	ППРС (n = 13)	p
Наличие КН	умеренные	19	8	4	0,524
	выраженные	8	7	1	
Дисрегуляторный профиль, абс.		45	16	11	–
Тест кодирования	Результат	38,8 (SD +/- 11,2)	32,1 (SD +/- 10,7)	38,1 (SD +/- 9,8)	0,067

Результаты и обсуждение

Распространенность и особенность когнитивных и аффективных нарушений у пациентов с РС. У пациентов ГИ чаще, чем у пациентов ГК, выявлялись различные нейропсихиатрические симптомы. Значимые статистические различия ($p < 0,005$) обнаружены в отношении как распространенности и выраженности КН, так и большинства когнитивных тестов, оценивающих сферу внимания, регуляторные и зрительно-пространственные функции. При этом статистически значимой разницы по показателям кратковременной памяти не зарегистрировано. Кроме того, пациенты с РС имели более высокие уровни депрессии и тревоги (табл. 1). При оценке количества вовлеченных функций у пациентов ГИ и здоровых лиц ГК также была выявлена статистически значимая разница ($p = 0,000$). В ГИ преобладали мультифункциональные расстройства с нарушением внимания, регуляторных и зрительно-пространственных функций. В то же время в ГК зафиксирован изолированный дисрегуляторный дефицит (рис. 2).

Немоторные симптомы и качество жизни у пациентов с различными формами РС. Сравнение пациентов с разными типами течения РС не показало значимых отличий по частоте встречаемости и выраженности когнитивного дефицита в целом (табл. 2). Однако на фоне прогрессирующих типов течения, особенно ППРС, чаще, чем при РРС, отмечались более выраженные дисрегуляторные нарушения, что, по всей видимости, связано с большим объемом поражения и более неблагоприятным типом течения (рис. 3). По госпитальной шкале тревоги и депрессии, которая использовалась для оценки аффективных расстройств, у пациентов с ВПРС и ППРС показатели были хуже, чем у пациентов с РРС (табл. 3). Исследование утомляемости показало, что физическая, психологическая и общая утомляемость значимо выше у пациентов с ППРС и возрастает при переходе от РРС к ВПРС и ППРС, что отражает прогрессирование заболевания. Качество жизни наиболее снижено у пациентов с ППРС в сферах «Дневная активность», которая отражает трудности при выполнении повседневных задач, и «Отношение к медицинской системе», которая показывает удовлетворенность медицинской помощью, что может быть связано с ощущением недостаточного содействия при тяжелом течении болезни (табл. 3).

Оценка взаимосвязей когнитивных и аффективных функций с утомляемостью и удовлетворенностью качеством жизни. Чтобы оценить связь когнитивных расстройств с выраженностью аффективных нарушений и утомляемостью, был проведен корреляционный анализ. Выявлена обратная корреляционная связь между оценкой депрессии по шкале HADS и показателями фонетической и семантической речевой активности



(-0,255; -0,175 соответственно; $p < 0,001$). Кроме того, установлено достоверное влияние тревоги на выполнение тестов на память, что подтверждается отрицательной корреляцией соответствующего раздела госпитальной шкалы с показателями отсроченного воспроизведения (-0,223; $p < 0,001$).

Оценка утомляемости также достоверно влияла на оценку нейропсихологических шкал: чем выше утомляемость, тем выраженнее когнитивный дефицит. Причем отдельные аспекты утомляемости, оцениваемые по субшкалам MFIS, влияли на выполнение тестов, оценивающих разные когнитивные домены. Зафиксированы обратные корреляционные связи между тестом кодирования и показателями общей утомляемости (-0,211; $p < 0,001$), тестом рисования часов и оценкой физической утомляемости (-0,230; $p < 0,001$), а также между семантически-опосредованными ассоциациями и когнитивной утомляемостью (-0,146; $p < 0,001$).

Все немоторные симптомы РС (когнитивные, аффективные расстройства, утомляемость) негативно влияли на качество жизни, что подтверждается обратной корреляционной связью между тестом кодирования и оценкой по субшкале «Повседневная активность» (-0,355; $p < 0,001$), между отсроченным воспроизведением и оценкой по субшкале «Выраженность симптомов» (-0,258; $p < 0,001$) и прямой корреляционной связью между общим психическим благополучием и показателями копирования (+0,528; $p < 0,001$).

На показатели качества жизни влияли и аффективные нарушения. Выраженные симптомы депрессии и тревоги сопровождаются усиленным субъективным восприятием клинических проявлений заболевания и возрастающей потребностью в адаптации: депрессия коррелирует с усиленной выраженностью симптомов ($r = +0,475$; $p < 0,001$), а уровень тревоги связан с активным использованием копинг-стратегий ($r = +0,395$; $p < 0,001$). Это подчеркивает роль эмоционального состояния в восприятии болезни и ее преодолении.

Заключение

Когнитивные нарушения широко распространены у пациентов с РС и во многом зависят от типа его течения. Наиболее часто при данном заболевании выявляется дисрегуляторный профиль КН, который характеризуется дисфункцией регуляторных процессов, таких как способность к последовательному выполнению действий, планирование и контроль сложных задач. Прогрессирование РС сопровождается не только ухудшением когнитивных функций, но и расширением спектра вовлеченных в процесс когнитивных сфер. Подобные изменения на ранних стадиях заболевания могут рассматриваться как негативный предиктор дальнейшего течения РС.

Одним из значимых факторов, влияющих на когнитивную сферу при РС, является утомляемость: повышение ее уровня ассоциируется с увеличением выраженности КН, особенно в сфере внимания, зрительно-пространственных и регуляторных функций.

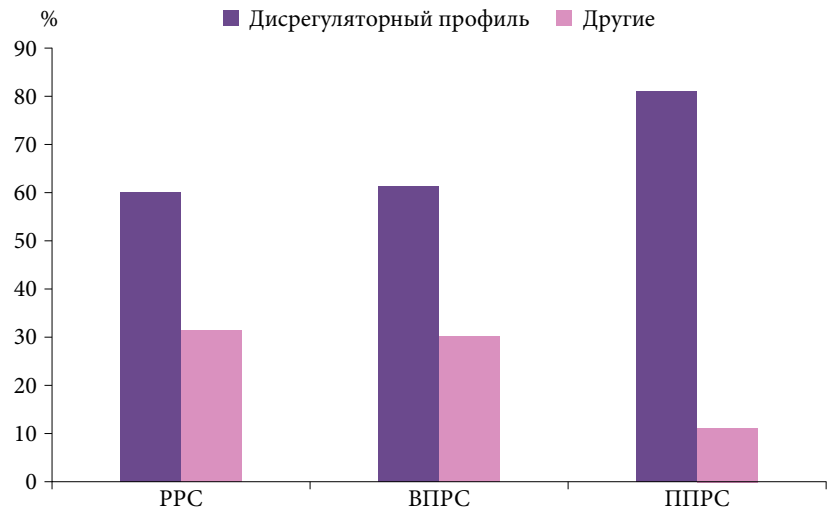


Рис. 3. Представленность дисрегуляторного дефицита среди пациентов с различными типами течения РС

Таблица 3. Характеристики пациентов ГИ с разным типом течения РС

Показатель		PPC (n = 67)	ВПРС (n = 25)	ППРС (n = 13)	p
Депрессия (шкала HADS)	Результат теста	3; 4; 6	4; 6; 8	3; 6; 8	0,026
<i>Подшкалы MFIS</i>					
Физическая утомляемость	Результат теста	6; 13; 20	11; 24; 26	22; 27; 27	< 0,001
Психологическая утомляемость		0; 1; 3	2; 3; 5	4; 5; 6	< 0,001
Общая утомляемость		11,5; 23; 35	21; 32; 43	32; 38; 43	0,005
<i>Подшкалы MusiQol</i>					
Дневная активность	Результат теста	11; 15; 21	16; 22; 30	23; 24; 27	< 0,001
Отношение к системе здравоохранения		11; 13; 15	10; 12; 13	6; 10; 12	0,005

Примечание. В связи с неправильным распределением данных, значения представлены в виде медиан с определением квартилей.

Это подчеркивает важность контроля и коррекции утомляемости для поддержания когнитивного ресурса пациентов. Кроме того, КН негативно влияют на повседневную активность, ухудшая способность к самообслуживанию и социальной адаптации, что в свою очередь снижает субъективную оценку качества жизни пациентов в некоторых сферах жизни. Аффективные нарушения (тревога, депрессия) усугубляют утомляемость и негативно влияют на восприятие различных сфер жизни. Взаимосвязь когнитивных, аффективных нарушений и утомляемости свидетельствует о необходимости комплексного подхода к ведению пациентов с РС. Оптимизация когнитивной реабилитации, контроль уровня утомляемости и коррекция аффективных расстройств могут способствовать улучшению когнитивного статуса пациентов, повышению их функциональной независимости и улучшению качества жизни. *



Литература

- McGinley M.P., Goldschmidt C.H., Rae-Grant A.D. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. JAMA. 2021; 325 (8): 765–779.
- DeLuca J., Chiaravalloti N.D., Sandroff B.M. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. Nat. Rev. Neurol. 2020; 16 (6): 319–332.
- Ayache S.S., Chalah M.A. Fatigue and affective manifestations in multiple sclerosis – a cluster approach. Brain Sci. 2019; 10 (1): 10.
- Zipoli V., Goretti B., Hakiki B., et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. Mult. Scler. 2010; 16 (1): 62–67.
- Brochet B., Clavelou P., Defer G., et al. Cognitive impairment in secondary progressive multiple sclerosis: effect of disease duration, age, and progressive phenotype. Brain Sci. 2022; 12 (2): 183.
- Benedict R.H.B., Amato M.P., DeLuca J., Geurts J.J.G. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. Lancet Neurol. 2020; 19 (10): 860–871.
- Забирова А.Х., Бакулин И.С., Захарова М.Н. и др. Спектр когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2024; 18 (3): 5–13.
- Landmeyer N.C., Bürkner P.C., Wiendl H., et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. Neurology. 2020; 94 (22): e2373–e2383.
- Pardini M., Uccelli A., Grafman J., et al. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014; 85 (9): 1035–1037.
- Weinstock Z.L., Benedict R.H.B. Cognitive relapse in multiple sclerosis: new findings and directions for future research. NeuroSci. 2022; 3 (3): 510–520.
- Dineen R.A., Vilisaar J., Hlinka J., et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Brain. 2009; 132 (Pt 1): 239–249.
- Lommers E., Guillemin C., Reuter G., et al. Voxel-based quantitative MRI reveals spatial patterns of grey matter alteration in multiple sclerosis. Hum. Brain Mapp. 2021; 42 (4): 1003–1012.
- Малыгин В.Л., Бойко А.Н., Коновалова О.Е. и др. Особенности тревожных и депрессивных расстройств у больных рассеянным склерозом на различных этапах болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (2–2): 58–63.
- Zhang X., Song Y., Wei Z., et al. The prevalence and risk factors of anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Front. Neurosci. 2023; 17: 1120541.
- Boeschoten R., Braamse A., Beekman A., et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J. Neurol. Sci. 2017; 372: 331–341.
- Fisk J.D., Pontefract A., Ritvo P.G., et al. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. Can. J. Neurol. Sci. 1994; 21 (1): 9–14.
- Kluger B.M., Krupp L.B., Enoka R.M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. Neurology. 2013; 80 (4): 409–416.
- Manjaly Z., Harrison N., Critchley H., et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2019; 90 (6): 642–651.
- Linnhoff S., Fiene M., Heinze H.J., Zaehle T. Cognitive fatigue in multiple sclerosis: an objective approach to diagnosis and treatment by transcranial electrical stimulation. Brain Sci. 2019; 9 (5): 100.
- Marchesi O., Vizzino C., Filippi M., Rocca M. Current perspectives on the diagnosis and management of fatigue in multiple sclerosis. Exp. Rev. Neurother. 2022; 22 (8): 681–693.
- Ayache S.S., Chalah M.A. Fatigue in multiple sclerosis – insights into evaluation and management. Neurophysiol. Clin. 2017; 47 (2): 139–171.
- Dobryakova E., Genova H.M., DeLuca J., Wylie G.R. The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders. Front. Neurol. 2015; 6: 52.

Cognitive Impairments in Patients with Multiple Sclerosis

A.V. Shemyakina¹, S.V. Kotov, PhD, Prof.³, V.Yu. Lizhdvoi, PhD³, O.S. Levin, PhD, Prof.^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center

³ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute

Contact person: Aleksandra V. Shemyakina, vlad.sasha.hr@mail.com

Cognitive impairment plays an important role in the clinical picture of multiple sclerosis, significantly affecting the quality of life of patients. As the disease progresses, their frequency and severity increase. Studies show that cognitive impairment occurs in 40–70% of patients with multiple sclerosis and can precede physical deficits in the early stages of the disease. In this study, we assessed the characteristics of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and the impact of other non-motor symptoms of the disease, such as fatigue and affective disorders, on the assessment of neuropsychological scales. This will further allow a more differentiated approach to determining the cause of cognitive dysfunction and optimizing approaches to its correction.

Keywords: demyelination, multiple sclerosis, cognitive impairment, affective disorders, fatigue, quality of life, predictor of the course