

Спектр когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

А.Х. Забирова, И.С. Бакулин, М.Н. Захарова, Е.В. Гнедовская, Н.А. Супонева

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Когнитивные нарушения (КН) являются распространённым проявлением рассеянного склероза (РС), значимо влияющим на повседневную и профессиональную активность пациентов. Несмотря на развитие методик скрининговой оценки КН при РС, сохраняется недостаток данных об их распространённости в российской популяции.

Цель исследования – комплексная оценка когнитивных функций у пациентов с разными типами течения РС.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с РС, не имеющие иных возможных причин развития КН и заболеваний или состояний, затрудняющих тестирование. КН определяли с помощью батареи тестов Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis и теста Струпа как снижение показателей ниже среднего на 1,5 и более стандартных отклонения. Субъективную оценку КН проводили с помощью опросника Perceived Deficit Questionnaire, утомления – шкалы Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). Для сравнения использовали критерий Манна–Уитни и точный критерий Фишера, для оценки корреляций – критерий Спирмена.

Результаты. Обследованы 77 пациентов с РС (30 мужчин, возраст 40 [30; 48] лет, 47 – с ремиттирующим РС, 30 – с прогрессирующим РС). Частота КН у пациентов с ремиттирующим РС составила 23,4%, с прогрессирующим РС – 77%, при этом у пациентов с прогрессирующим РС статистически значимо чаще встречались мультидоменные КН. Наиболее часто регистрировались нарушения скорости обработки информации. Пациенты с ремиттирующим РС и КН были статистически значимо старше и имели большую длительность заболевания по сравнению с пациентами без КН. Субъективная выраженность КН статистически значимо коррелировала с показателями MFIS, но не с результатами тестирования.

Заключение. Показана достаточно высокая частота КН у пациентов с РС, при этом большая выраженность и вовлечение большего числа доменов наблюдались при прогрессирующем РС. Обнаружено отсутствие корреляции субъективной и объективной оценки КН, что может свидетельствовать о недооценке пациентами дефицита.

Ключевые слова: рассеянный склероз; когнитивные нарушения; утомление; батареи когнитивных тестов

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 1-7/23 от 25.01.2023).

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Восстановление и адаптация больных с повреждением нервной системы: современные возможности изучения механизмов, практико-ориентированные подходы» (номер государственной регистрации 122041800162-9).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: alfijasabirowa@gmail.com. Забирова А.Х.

Для цитирования: Забирова А.Х., Бакулин И.С., Захарова М.Н., Гнедовская Е.В., Супонева Н.А. Спектр когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(3):5–13.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1139>

Поступила 22.05.2024 / Принята в печать 18.07.2024 / Опубликовано 30.09.2024

Spectrum of Cognitive Impairment in Patients with Multiple Sclerosis

Alfiia H. Zabirowa, Ilya S. Bakulin, Maria N. Zakharova, Elena V. Gnedovskaya, Natalia A. Suponeva

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Cognitive impairment (CI) is a common manifestation of multiple sclerosis (MS), which significantly affects patients' daily life and professional activity. Despite the development of methods to screen MS patients for CI, data on its prevalence in the Russian population are still lacking.

Aim: to comprehensively assess cognitive functions in patients with different types of MS.

Materials and methods. The study included MS patients who did not have any other possible causes of CI and no diseases or conditions that confounded this assessment. CI was determined using the Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BICAMS) test battery and the Stroop test as a decrease in the scores below the mean by at least 1.5 standard deviations. CI was subjectively assessed using the Perceived Deficit Questionnaire; fatigue was subjectively assessed using the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). The Mann–Whitney test and Fisher's exact test were used for comparison, and the Spearman test was used to evaluate correlations.

Results. We evaluated 77 MS patients (30 men; age 40 [30; 48] years; 47 with relapsing-remitting MS, 30 with progressive MS). CI incidence was 23.4% in patients with relapsing-remitting MS and 77% in patients with progressive MS, while multi-domain CI was statistically significantly more common in patients with progressive MS. Impairment of processing speed was the most common. Patients with relapsing-remitting MS and CI were statistically significantly older and had longer disease duration than those without CI. There was a statistically significant correlation of subjective CI severity with MFIS scores but not with testing results.

Conclusion. CI incidence in MS patients was relatively high with greater severity and involvement of more domains in patients with progressive MS. No correlation was found between subjective and objective CI assessment results, which may suggest that patients underestimated their deficit.

Keywords: multiple sclerosis; cognitive impairment; fatigue; cognitive test batteries

Ethics approval. All patients provided their voluntary informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Research Center of Neurology (Protocol 1-7/23, dated 25 January 2023).

Source of funding. This study was performed as part of the “Rehabilitation and adaptation of patients with nervous system damage: current possibilities for studying mechanisms and practice-oriented approaches” study (state registration number 122041800162-9).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.
E-mail: alfijasabirowa@gmail.com. Zabirowa A.H.

For citation: Zabirowa A.H., Bakulin I.S., Zakharova M.N., Gnedovskaya E.V., Suponeva N.A. Spectrum of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):5–13.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1139>

Received 22.05.2024 / Accepted 18.07.2024 / Published 30.09.2024

Введение

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся достаточно высокой распространённостью. В разных географических областях она оценивается на уровне от 2 до 165 случаев на 100 тыс. населения [1], в России – 50–80 случаев на 100 тыс. населения [2, 3]. В зависимости от типа течения, активности и длительности заболевания в его патогенезе преобладают механизмы нейровоспаления или дегенерации [4–6]. Несмотря на значительное развитие подходов к терапии РС и наблюдаемое смягчение течения заболевания, частота инвалидизации остаётся достаточно высокой [7, 8]. Преимущественно поражая пациентов молодого и среднего возраста, РС приводит к значимому

ухудшению их профессиональной и повседневной активности, а также снижению качества жизни [9].

Когнитивные нарушения (КН) являются достаточно сложным для диагностики проявлением РС, часто игнорируемым самими пациентами, в связи с чем их нередко относят к так называемым скрытым симптомам РС [10, 11]. В расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) оценка когнитивных функций ограничивается субъективным впечатлением оценивающего исследователя, поэтому КН зачастую не учитывают при определении активности заболевания, хотя их выявление может дополнительно увеличить чувствительность диагностики обострений [12]. КН также могут быть маркером более агрессивного течения заболевания [13].

К возможным механизмам развития КН у пациентов с РС относят как процессы демиелинизации, так и атрофию серого вещества. В частности, ряд исследователей предполагают, что развитие КН обусловлено «разобщением» нейронных сетей за счёт поражения белого вещества [14]. В патогенезе КН важную роль могут играть процессы атрофии серого вещества таламуса, базальных ядер, коры гиппокампа и некоторых участков коры больших полушарий, мозжечка [15, 16].

В последние годы всё больше внимания уделяется исследованию когнитивных функций с помощью специализированных шкал и опросников, включая инструменты для скрининговой оценки и расширенные батареи нейропсихологических тестов. К наиболее распространённым инструментам скрининговой оценки относят символично-цифровой тест (Symbol-Digit Modalities Test, SDMT) и его модификации, а также батарею краткой международной когнитивной оценки при РС (Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis, BICAMS), к более подробным – Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests in multiple sclerosis (BRB-N), Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS), Battery Evaluating Cognitive Functions in Multiple Sclerosis (BCcogSEP) и др. [17]. Разработаны ряд опросников для субъективной оценки когнитивных функций, например, нейропсихологический опросник при рассеянном склерозе (Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire, MSNQ) [18] и опросник воспринимаемого дефицита (Perceived Deficit Questionnaire, PDQ). Предполагается, что инструменты для скрининга могут быть использованы у всех пациентов для оценки наличия КН и динамики изменения показателей, в то время как расширенные шкалы целесообразно использовать у избранных групп пациентов, в частности, имеющих жалобы на ухудшение когнитивных функций, или при выявлении КН с помощью скрининговых инструментов [19].

Как общая частота КН, так и их фенотип зависят от типа течения РС. Так, для ремиттирующего РС (PPC) более характерны лёгкие однодоменные КН с нарушением таких функций, как вербальная память или семантическая беглость. При прогрессирующем РС (ПРС) чаще регистрируются мультидоменные КН или выраженные нарушения внимания и регуляторных (исполнительных) функций [20]. Однако данные относительно частоты КН в разных доменах в зависимости от типа течения РС остаются противоречивыми [21].

Цель исследования – всесторонняя оценка когнитивных функций у пациентов с различными типами течения РС.

Материалы и методы

В кросс-секционное исследование включены пациенты с РС, проходившие стационарное лечение в Научном центре неврологии (Москва, Россия) в 2021–2024 гг. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 1-7/23 от 25.01.2023) и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Критерии включения пациентов в исследование:

- добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- возраст более 18 лет;
- диагноз РС, подтверждённый в соответствии с критериями McDonald, 2017.

Критерии невключения в исследование:

- диагностированные заболевания и состояния, способные приводить к КН (сопутствующие неврологические заболевания, приводящие к ухудшению когнитивных функций, клинически выраженная депрессия; использование лекарственных препаратов с известным влиянием на когнитивные функции; злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами);
- диагностированные заболевания и состояния, способные затруднять выполнение когнитивных тестов (некорректируемые нарушения зрения и слуха, выраженные дизартрия, тремор в доминирующей руке, парез в доминирующей руке со снижением мышечной силы до 2 баллов по Шкале оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований (MRC Weakness Scale) и ниже);
- диагностированная тяжёлая соматическая или неврологическая коморбидная патология.

Наличие обострения заболевания (клинических проявлений или активности по данным МРТ с введением контрастного вещества) не являлось критерием невключения в исследование.

После подписания информированного согласия у всех пациентов проводились сбор демографических данных, общего и медицинского анамнеза, оценка выраженности неврологического дефицита с помощью шкалы EDSS, оценка выраженности депрессии с помощью соответствующей подшкалы Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Для оценки выраженности субъективных когнитивных нарушений пациенты заполняли опросник PDQ; для оценки утомления использовали русскоязычную версию Модифицированной шкалы влияния утомления (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS) [22]. Объективное определение КН проводили с помощью русскоязычной версии батареи тестов BICAMS [23], включающей следующие тесты [24, 25]:

- *SDMT*, оценивающий скорость обработки информации. В данном тесте испытуемым необходимо в течение ограниченного времени (90 с) как можно быстрее сопоставлять геометрические фигуры с одной из 9 цифр в соответствии с приведённым в задании ключом. Суммарный балл рассчитывается как общее количество верно названных цифр. Во избежание влияния пареза в руке на скорость выполнения задания используется устная версия данного теста, когда испытуемый называет цифры вслух, а исследователь записывает их под соответствующими символами.
- *Калифорнийский тест вербального обучения – версия II (CVLT-II, Californian Verbal Learning Test – Second Edition)* – тест, оценивающий кратковременную вербальную память и научение. В батарее BICAMS используются первые 5 попыток, тестирующих непосредственное воспроизведение. В данном тесте иссле-

дователь читает вслух список из 16 слов, относящихся к 4 семантическим группам, которые испытуемому необходимо запомнить и воспроизвести непосредственно после предъявления в любом порядке. Предъявление повторяется 5 раз, в качестве финальной оценки используется суммарное количество правильно воспроизведённых слов за все 5 попыток.

- *Краткий тест визуально-пространственной памяти (пересмотренная версия) BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test – Revised)* – тест на невербальную зрительную память и научение. Как и в случае с CVLT-II, оцениваются только попытки, тестирующее непосредственное воспроизведение. Испытуемым предъявляется рисунок, состоящий из 6 геометрических фигур, который они изучают в течение 10 с; затем необходимо по памяти нарисовать как можно больше запомненных фигур, при этом необходимо расположить их в правильной последовательности. Рисунок предъявляется 3 раза, при этом в каждой попытке оценивается точность воспроизведения как формы фигуры (1 балл), так и её положения (1 балл). Общая оценка включает суммарный балл за 3 попытки.

Учитывая, что у пациентов с ПРС часто наблюдается нарушение регуляторных функций, для оценки ингибирования батарею BICAMS дополнили русскоязычной вербальной версией *теста Струпа*. Тест состоит из 3 частей: в первой из них испытуемый читает последовательность названий цветов (красный, синий, жёлтый и зелёный), напечатанную чёрным цветом; во второй части испытуемому предъявляется последовательность шестиугольников, раскрашенных в те же цвета, при этом испытуемый называет цвет фигур. В третьей части испытуемому предъявляется последовательность названий цветов, напечатанных шрифтом разного цвета, при этом цвет букв не всегда совпадает со значением слова. В данной части испытуемому необходимо называть цвет букв, игнорируя написанное слово. Для оценки регуляторных функций используется только третья часть теста, при этом суммируется количество правильных ответов за 45 с [26].

В настоящем исследовании пациентами с КН считались пациенты, у которых результаты как минимум одного когнитивного теста из батареи BICAMS или теста Струпа отличались не менее чем на 1,5 стандартных отклонения от средних нормативных значений [25, 26]. Данные пороговые значения обладают наиболее высокой чувствительностью и достаточно высокой специфичностью [26]. Соответственно, нарушением скорости обработки информации считалось снижение баллов по шкале SDMT до 44 баллов и менее (чувствительность 0,95; специфичность 0,848), нарушением вербальной памяти – снижение по шкале CVLT-II до 39 баллов и ниже (чувствительность 0,93; специфичность 0,875), нарушением пространственной памяти – снижение по шкале BVMT-R до 17 баллов и менее (чувствительность 0,946; специфичность 0,933) [25]. Для теста Струпа в качестве пороговых значений использовано 30 баллов и ниже в соответствии с нормативными данными [26].

Для получения данных описательной статистики использовали пакет программ «IBM SPSS Statistics v. 27». Поскольку

ку распределения результатов были отличны от нормального (критерий Шапиро–Уилка; $p < 0,05$), для анализа использованы методы непараметрической статистики. Для сравнения показателей когнитивного тестирования и данных опросников между группами был использован критерий Манна–Уитни, различия частот КН оценивали с помощью точного критерия Фишера; оценка корреляций проводилась с помощью коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считались различия с $p < 0,05$. Коррекция на множественные сравнения проводилась с помощью поправки Бонферрони.

Результаты

В исследование были включены 77 пациентов с РС (30 мужчин, возраст 40 [30;48] лет (здесь и далее данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$); из них 47 пациентов с РРС и 30 пациентов с ПРС (26 – с вторично-прогрессирующим РС, 4 – с первично-прогрессирующим РС). Клинико-демографические данные пациентов, а также результаты когнитивного тестирования приведены в табл. 1.

По результатам анализа КН наблюдались у 11 (23,4%) пациентов с РРС, из них у 7 отмечались однодоменные нарушения, по 2 пациента имели нарушения в 2 и 3 из оцениваемых доменов соответственно. Следует отметить, что пациенты с РРС и мультидоменными нарушениями были в обострении заболевания на момент включения, не принимали ПИТРС, при этом у пациентов с нарушениями в 3 доменах длительность заболевания составляла более 7 лет. Среди пациентов с ПРС КН отмечались у 23 (77%) пациентов, при этом у 9 отмечались однодоменные КН; у 6 – КН в 2 доменах; у 5 – в 3; у 3 – в 4. Общая частота КН и частота мультидоменных КН у пациентов с ПРС были статистически значимо выше по сравнению с пациентами с РРС (точный критерий Фишера, $p < 0,001$), в то время как для однодоменных нарушений статистически значимых различий по частоте не обнаружено (табл. 1).

Группы пациентов с РРС и ПРС не имели статистически значимых различий по полу, уровню образования, однако отличались по возрасту и тяжести заболевания (критерий Манна–Уитни, $p < 0,001$), а также частоте приёма ПИТРС (точный критерий Фишера, $p < 0,05$; табл. 1). При сравнении групп пациентов с РРС и ПРС статистически значимые различия обнаружены для показателей тестов SDMT, CVLT-II, BVMT-R, теста Струпа, а также MFIS, в то время как для опросника PDQ и подшкалы оценки когнитивного утомления статистически значимых различий не показано. После введения поправки Бонферрони на множественные сравнения статистически значимыми остались все различия, кроме показателей теста BVMT-R. При сравнении частот КН в разных доменах также показаны статистически значимые различия для тестов SDMT, CVLT-II и теста Струпа (точный критерий Фишера, $p < 0,05$).

Учитывая статистически значимые различия между группами с РРС и ПРС по возрасту, длительности и тяжести заболевания, мы дополнительно проанализировали зависимость показателей когнитивного тестирования от данных параметров с помощью непараметрического

Таблица 1. Характеристика пациентов с РРС и ПРС

Table 1. Characteristics of RRMS and PMS patients

Показатель Parameter	PPC RRMS (n = 47)	ПРС PMS (n = 30)	p_{unc}	p_{corr}	
Пол (М : Ж) Gender (M : F)	14 : 33	16 : 14	0,055		
Возраст Age	34 [27; 42]	47 [40; 58]	< 0,001		
Высшее образование Higher education	27	18	1,0		
Длительность заболевания, мес Disease duration, months	22 [9; 60]	156 [75; 204]	< 0,001		
Обострение Relapse	45	14	–		
EDSS	3 [2,5; 3,5]	6 [4,5; 6,0]	< 0,001		
Приём ПИТРС (да : нет) DMT use (yes : no)	11 : 36	15 : 14	0,014		
SDMT	результаты теста test results	52 [49,00; 58,00]	38 [31,00; 46,75]	< 0,001	< 0,001
	количество пациентов с КН number of patients with CI	7	20	< 0,001	< 0,001
CVLT-II	результаты теста test results	55 [50,25; 61,00]	45 [38,25; 50,75]	< 0,001	< 0,001
	количество пациентов с КН number of patients with CI	2	9	0,003	0,015
BVMТ-R	результаты теста test results	25 [21,50; 28,50]	23 [15,75; 26,00]	0,022	0,11
	количество пациентов с КН number of patients with CI	7	9	0,15	0,6
Тест Струпа Stroop test	результаты теста test results	43 [38,50; 49,50]	34 [26,25; 39,75]	< 0,001	< 0,001
	количество пациентов с КН number of patients with CI	1	10	< 0,001	< 0,001
Количество пациентов с КН Number of patients with CI	общее total	11	23	< 0,001	< 0,001
	однодоменные КН single-domain CI	7	9	0,15	0,6
	КН ≥ 2 доменов CI in ≥ 2 domains	4	14	< 0,001	< 0,001
PDQ	17 [10; 29]	26 [15; 34]	0,311	1,0	
MFIS	общий балл total score	27 [7,0; 45,0]	80 [61,5; 104,5]	0,002	0,01
	подшкала «Когнитивная функция» cognitive function subscale	12 [5,75; 17,00]	15 [7,25; 21,25]	0,475	1,0

Примечание. p_{unc} — уровень значимости без коррекции; p_{corr} — уровень значимости с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. ПИТРС — препараты, изменяющие течение РС.

Note. p_{unc} , significance level without correction; p_{corr} , significance level with Bonferroni correction for multiple comparisons. DMTs, disease-modifying therapies.

коэффициента Спирмена. Средняя отрицательная статистически значимая корреляция с возрастом показана только для теста SDMT, с длительностью заболевания — для тестов SDMT и CVLT-II, с тяжестью по EDSS — для тестов SDMT, CVLT-II и теста Струпа (табл. 2).

Дополнительно были проанализированы различия показателей когнитивного тестирования и опросников у пациентов, принимающих и не принимающих ПИТРС

на момент включения в исследование. Статистически значимых различий не обнаружено как для показателей исследованных тестов, так и для субъективной выраженности КН и показателей утомляемости в общей группе пациентов и при отдельном анализе.

Проанализированы различия между пациентами, имеющими и не имеющими КН, отдельно для групп пациентов с РРС и ПРС по возрасту, длительности и тяжести

Таблица 2. Корреляции показателей тестирования и опросников

Table 2. Correlations between test parameters and questionnaires

Показатель Parameter		Возраст Age	Длительность Duration	EDSS	PDQ	MFIS	MFIS _{cogn}
SDMT	ρ	-0,402	-0,554	-0,618	-0,087	-0,270	-0,111
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,459	0,020	0,911
CVLT-II	ρ	-0,272	-0,471	-0,509	-0,225	-0,371	-0,257
	p	0,017	< 0,001	< 0,001	0,054	0,001	0,027
BVMТ-R	ρ	-0,339	-0,334	-0,260	-0,092	-0,200	-0,077
	p	0,003	0,003	0,023	0,437	0,087	0,514
Тест Струпа Stroop test	ρ	-0,286	-0,255	-0,544	-0,149	-0,278	-0,193
	p	0,012	0,026	< 0,001	0,204	0,017	0,099
PDQ	ρ	0,002	0,097	0,198	–	0,726	0,828
	p	0,985	0,415	0,091	–	< 0,001	< 0,001

Примечание. p — уровень значимости; ρ — коэффициент корреляции Спирмена. MFIS_{cogn} — Modified Fatigue Impact Scale — Cognitive Subscale.
Note. p , significance level; ρ , Spearman correlation coefficient. MFIS_{cogn}, Modified Fatigue Impact Scale, Cognitive Subscale.

заболевания. Пациенты с РРС и КН были статистически значимо старше пациентов с РРС без КН (критерий Манна–Уитни, $p = 0,010$), а также имели большую тяжесть заболевания ($p = 0,043$), в то время как по длительности заболевания статистически значимых различий не обнаружено. Между пациентами с РРС статистически значимых различий по возрасту, длительности и тяжести заболевания не выявлено.

Дополнительно проанализирована корреляция субъективной выраженности КН с показателями когнитивного тестирования и шкалы утомления (общего показателя и подшкалы когнитивного утомления). При анализе связи показателей когнитивного тестирования с суммарным баллом опросника PDQ статистически значимых корреляций не было. Оценка утомления (общего и когнитивного), напротив, имела статистически значимую сильную корреляцию с субъективной выраженностью КН по данным опросника PDQ. Кроме того, мы оценили связь общей тяжести утомления и подшкалы когнитивного утомления с показателями когнитивного тестирования. При этом показана только умеренная статистически значимая отрицательная корреляция между общим баллом шкалы утомления и результатами теста CVLT-II (табл. 2).

Обсуждение

КН наблюдаются примерно у четверти пациентов с РРС, в то время как при ПРС их частота является значительно более высокой — 77%. Тяжесть КН также выше у пациентов с РРС, однако она может частично объясняться старшим возрастом и длительностью заболевания у пациентов данной группы. Спектр КН различен: в то время как для РРС характерны однодоменные КН,

чаще всего проявляющиеся снижением скорости обработки информации или зрительно-пространственной памяти, при ПРС чаще отмечаются мультидоменные КН. При ПРС также преимущественно отмечается снижение скорости обработки информации, нарушения в остальных доменах встречаются несколько реже и имеют схожую частоту. Для субъективной оценки КН и утомления не показано статистически значимой корреляции с показателями когнитивного тестирования независимо от типа течения РС.

Полученная в нашем исследовании частота КН у пациентов с РРС (23,4%) согласуется с данными некоторых исследований [27, 28]. Другими исследовательскими группами, напротив, показана более высокая частота КН — 30–45% [29–31]. Отдельно следует отметить, что в нашем исследовании среди пациентов с РРС преобладали пациенты с обострением заболевания, в то время как в ряде исследований со сходной или более высокой частотой КН при РРС включались пациенты в ремиссии [27, 30, 31], а в других данные относительно активности заболевания отсутствовали [28, 29]. Поскольку показано, что для пациентов в обострении характерна большая выраженность КН [32, 33], данное несоответствие нуждается в дальнейшем изучении.

Частота КН у пациентов с РРС в нашем исследовании в целом сходна с данными литературы [21, 31]. Различия спектра КН у пациентов с РРС и ПРС также согласуются с полученными ранее данными, обобщёнными в обзоре В. Brochet и соавт. [21]. Более высокая частота однодоменных КН у пациентов с РРС и мультидоменных КН у пациентов с ПРС также сходна с результатами крупного исследования Е. De Meo и соавт. [20], где у пациентов

с ранним РРС чаще всего отмечались лёгкие однодоменные нарушения вербальной памяти/семантической беглости. В нашей же группе наиболее распространёнными среди однодоменных КН были нарушения скорости обработки информации. С другой стороны, наиболее высокая частота ухудшения скорости обработки информации в нашем исследовании согласуется с предложенной ранее моделью нарушений когнитивных функций, согласно которой наиболее ранними КН являются нарушения скорости обработки информации, затем следует ухудшение зрительно-пространственного обучения, вербального обучения, рабочей памяти/внимания и регуляторных функций [34].

Связь КН с возрастом пациента, тяжестью и длительностью заболевания, установленная нами, также была показана в предыдущих работах [21, 31, 35]. Данные относительно того, является ли тип течения независимым фактором риска КН или же больший вклад в различия вносят возраст пациента и тяжесть заболевания, остаются противоречивыми [29, 31]. Несмотря на то что улучшение показателей когнитивной функции при приёме ПИТРС показано в метаанализе N.C. Landmeuеги соавт. [36], нам не удалось обнаружить статистически значимых различий между пациентами, принимающими и не принимающими ПИТРС. Это может быть обусловлено высокой долей пациентов с ранним РРС, у которых терапия ПИТРС была начата недавно.

Как и в предыдущих исследованиях, нам не удалось обнаружить статистически значимой корреляции субъективной выраженности КН с результатами объективного тестирования [37]. Ранее было показано, что на выраженность субъективных КН в большей степени влияют депрессия и утомление [38], что согласуется с полученными нами результатами. Статистически значимая умеренная корреляция общего показателя утомления с результатами теста CVLT-II на вербальную память сходна с результатами исследования, показавшего связь показателей батареи ВІСАМС и субъективной выраженности утомления, в котором наиболее значимо утомление влияло на показатели теста CVLT-II [39]. Как и в другом недавнем исследовании, нами установлена корреляция когнитивного утомления с субъективными КН, но не данными объективного тестирования [40].

К ограничениям текущего исследования можно отнести малый размер выборки и достаточно высокую гетерогенность пациентов, однако полученные результаты достоверно вы-

являют частоту КН в реальной клинической практике при оценке с помощью стандартизированных скрининговых инструментов. Кроме того, в качестве важного ограничения исследования может рассматриваться использование единых пороговых нормативных значений для определения КН, в связи с чем в будущих исследованиях может быть целесообразной оценка надёжности определения КН при использовании других нормативных значений, полученных на русскоязычной популяции, например, основанных на регрессии норм. Наконец, информативным в дальнейших исследованиях представляются изучение динамики КН в зависимости от активности заболевания и оценка иных когнитивных доменов, а также сравнение групп пациентов с доброкачественным и высокоактивным РС.

Таким образом, в проведённом исследовании впервые дана комплексная оценка распространённости КН у пациентов с разными типами течения РС и разной активностью заболевания с помощью стандартизированной русскоязычной версии батареи тестов ВІСАМС и теста Струпа. Дополнительно оценены клинико-демографические различия между пациентами с КН и сохранными когнитивными функциями. Впервые на русскоязычной популяции проанализирована связь субъективной выраженности КН как с показателями когнитивного тестирования, так и с выраженностью утомления у данной группы пациентов.

Заключение

При оценке когнитивной функции у пациентов с разными типами течения РС с использованием стандартизированных батарей тестов показано, что КН являются достаточно распространённым симптомом при разных типах течения РС, при этом наиболее часто нарушаемой функцией является скорость обработки информации. КН ассоциированы как с клинико-демографическими особенностями пациентов (возраст, тяжесть и длительность заболевания), так и с его типом течения, и для РРС характерны более высокая тяжесть КН и поражение нескольких когнитивных доменов. Также подтверждено отсутствие значимой корреляции субъективных КН с показателями тестирования, что свидетельствует о недооценке своего дефицита пациентами. Таким образом, КН являются достаточно частым проявлением РС, и для их выявления необходимо активное использование стандартизированных батарей тестов для объективной оценки КН в клинической практике.

Список источников / References

1. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):269–285. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5
2. Ласков В.Б., Логачева Е.А., Третьякова Е.Е., Гриднев М.А. Клинико-эпидемиологические особенности больных рассеянным склерозом в Курской области. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):55–60. Laskov V.B., Logacheva E.A., Tretyakova E.E., Gridnev M.A. Clinical and epidemiological features of patients with multiple sclerosis in the Kursk Region. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):55–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1-55-60

3. Смагина И.В., Ельчанинова Е.Ю., Ельчанинова С.А. Рассеянный склероз в Алтайском крае: результаты проспективного эпидемиологического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(2-2): 7–11. Smagina I.V., Elchaninova E.Yu., Elchaninova S.A. Multiple sclerosis in the Altai region of Russia: a prospective epidemiological study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(2-2):7–11. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2019119227
4. Захарова М.Н., Абрамова А.А., Аскарова Л.Ш. и др. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения. Практическое руководство для врачей. М.; 2018.

- Zakharova M.N., Abramova A.A., Askarova L.Sh. et al. Multiple sclerosis: questions of diagnostics and treatment. Moscow; 2018. (In Russ.)
5. Milo R., Korczyn A.D., Manouchehri N., Stüve O. The temporal and causal relationship between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2020;26(8):876–886. DOI: 10.1177/1352458519886943
6. Kuhlmann T., Moccia M., Coetzee T. et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol.* 2023;22(1):78–88. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00289-7
7. Koch-Henriksen N., Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2021;17(11):676–688. DOI: 10.1038/s41582-021-00556-y
8. Ward M., Goldman M.D. Epidemiology and pathophysiology of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2022;28(4):988–1005. DOI: 10.1212/CON.0000000000001136
9. Pashazadeh Kan F., Hoseinipalangi Z., Ahmadi N. et al. Global, regional and national quality of life in patients with multiple sclerosis: a global systematic review and meta-analysis. *BMJ Support. Palliat. Care.* 2022;12(2):158–166. DOI: 10.1136/bmjspcare-2020-002604
10. Penner I.K. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions. *Acta Neurol. Scand.* 2016;134 Suppl 200:19–23. DOI: 10.1111/ane.12651
11. Lakin L., Davis B.E., Binns C.C. et al. Comprehensive approach to management of multiple sclerosis: addressing invisible symptoms – a narrative review. *Neurol. Ther.* 2021;10(1):75–98. DOI: 10.1007/s40120-021-00239-2
12. Morrow S.A., Conway D., Fuchs T. et al. Quantifying cognition and fatigue to enhance the sensitivity of the EDSS during relapses. *Mult. Scler.* 2021;27(7):1077–1087. DOI: 10.1177/1352458520973618
13. Moccia M., Lanzillo R., Palladino R. et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult. Scler.* 2016;22(5):659–667. DOI: 10.1177/1352458515599075
14. Zhang J., Cortese R., De Stefano N., Giorgio A. Structural and functional connectivity substrates of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2021;12:671894. DOI: 10.3389/fneur.2021.671894
15. Dekker I., Schoonheim M.M., Venkatraghavan V. et al. The sequence of structural, functional and cognitive changes in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2021;29:102550. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102550
16. 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. DOI: 10.1002/hbm.25274
17. Ruet A., Brochet B. Cognitive assessment in patients with multiple sclerosis: from neuropsychological batteries to ecological tools. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2020;63(2):154–158. DOI: 10.1016/j.rehab.2018.01.006
18. Benedict R.H., Cox D., Thompson L.L. et al. Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2004;10(6):675–678. DOI: 10.1191/1352458504ms1098oa
19. Kalb R., Beier M., Benedict R.H. et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult. Scler.* 2018;24(13):1665–1680. DOI: 10.1177/1352458518803785
20. De Meo E., Portaccio E., Giorgio A. et al. Identifying the distinct cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78(4):414–425. DOI: 10.1001/jamaneuro.2020.4920
21. 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. DOI: 10.3390/brainsci12020183
22. Gavrilov Y.V., Shkilnyuk G.G., Valko P.O. et al. Validation of the Russian version of the fatigue impact scale and fatigue severity scale in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol. Scand.* 2018;138(5):408–416. DOI: 10.1111/ane.12993
23. Evdoshenko E., Laskova K., Shumilina M. et al. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in the Russian Population. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2022;28(5):503–510. DOI: 10.1017/S1355617721000722
24. Langdon D.W., Amato M.P., Boringa J. et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult. Scler.* 2012;18(6):891–898. DOI: 10.1177/1352458511431076
25. Beier M., Gromisch E.S., Hughes A.J. et al. Proposed cut scores for tests of the Brief International Cognitive Assessment of Multiple Sclerosis (BICAMS). *J. Neurol. Sci.* 2017;381:110–116. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.019
26. Morrow S.A. Normative data for the Stroop color word test for a North American population. *Can. J. Neurol. Sci.* 2013;40(6):842–847. DOI: 10.1017/s0317167100015997
27. Eijlers A.J.C., van Geest Q., Dekker I. et al. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain.* 2018;141(9):2605–2618. DOI: 10.1093/brain/awy202
28. Renner A., Baetge S.J., Filser M. et al. Characterizing cognitive deficits and potential predictors in multiple sclerosis: a large nationwide study applying Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in standard clinical care. *J. Neuropsychol.* 2020;14(3):347–369. DOI: 10.1111/jnp.12202
29. Planche V., Gibelin M., Cregut D. et al. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2016;23(2):282–289. DOI: 10.1111/ene.12715
30. Dackovic J., Pekmezovic T., Mesaros S. et al. The Rao's Brief Repeatable Battery in the study of cognition in different multiple sclerosis phenotypes: application of normative data in a Serbian population. *Neurol. Sci.* 2016;37(9):1475–1481. DOI: 10.1007/s10072-016-2610-1
31. Ruano L., Portaccio E., Goretti B. et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult. Scler.* 2017;23(9):1258–1267. DOI: 10.1177/1352458516674367
32. Giedraitiene N., Kaubrys G., Kizlaitiene R. Cognition during and after multiple sclerosis relapse as assessed with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Sci. Rep.* 2018;8(1):8169. DOI: 10.1038/s41598-018-26449-7
33. Benedict R.H., Pol J., Yasin F. et al. Recovery of cognitive function after relapse in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2021;27(1):71–78. DOI: 10.1177/1352458519898108
34. Wojcik C., Fuchs T.A., Tran H. et al. Staging and stratifying cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2022;28(3):463–471. DOI: 10.1177/13524585211011390
35. Amato M.P., Prestipino E., Bellinva A. et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: an exploratory analysis of environmental and lifestyle risk factors. *PLoS One.* 2019;14(10):e0222929. DOI: 10.1371/journal.pone.0222929
36. 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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009522
37. Merlo D., Kalincik T., Zhu C. et al. Subjective versus objective performance in people with multiple sclerosis using the MSReactor computerised cognitive tests. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;58:103393. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103393
38. Davenport L., Cogley C., Monaghan R. et al. Investigating the association of mood and fatigue with objective and subjective cognitive impairment in multiple sclerosis. *J. Neuropsychol.* 2022;16(3):537–554. DOI: 10.1111/jnp.12283
39. Bellew D., Davenport L., Monaghan R. et al. Interpreting the clinical importance of the relationship between subjective fatigue and cognitive impairment in multiple sclerosis (MS): how BICAMS performance is affected by MS-related fatigue. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;67:104161. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104161
40. Thomas G.A., Riegler K.E., Bradson M.L. et al. Subjective report, objective neurocognitive performance, and "invisible symptoms" in multiple sclerosis. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2023;38(2):169–181. DOI: 10.1093/arclin/acac086

Информация об авторах

Забирова Альфия Ходжаевна – лаборант-исследователь группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

Бакулин Илья Сергеевич – канд. мед. наук, с. н. с., рук. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Гнедовская Елена Владимировна – д-р мед. наук, г. н. с., рук. 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

Гнедовская Елена Владимировна – д-р мед. наук, в. н. с., зам. директора по научно-организационной работе Научного центра неврологии, директор Института медицинского образования и профессионального развития Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>

Супонева Наталья Александровна – д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Вклад авторов: *Забирова А.Х.* – создание концепции исследования, разработка методологии, проведение исследования, курирование и анализ данных, подготовка черновика статьи, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи; *Бакулин И.С.* – создание концепции исследования, разработка методологии, проведение исследования, анализ данных, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи; *Захарова М.Н.* – создание концепции исследования, разработка методологии, анализ данных, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи; *Гнедовская Е.В.* – создание концепции исследования, руководство научно-исследовательской работой, анализ данных, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи; *Супонева Н.А.* – создание концепции исследования, разработка методологии, руководство научно-исследовательской работой, анализ данных, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

Information about the authors

Alfia H. Zabirowa – research assistant, Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

Ilya S. Bakulin – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Maria N. Zakharova – Dr. Sci. (Med.), principal researcher, Head, 6th Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

Elena V. Gnedovskaya – Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Deputy director for research, organizational work, Head, Institute of Medical Education and Professional Development, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>

Natalia A. Suponeva – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Author contribution: *Zabirowa A.H.* – conceptualization, methodology, investigation, data curation and analysis, writing – original draft, writing – review and editing; *Bakulin I.S.* – conceptualization, methodology, investigation, data analysis, writing – review and editing; *Zakharova M.N.* – conceptualization, methodology, data analysis, writing – review and editing; *Gnedovskaya E.V.* – conceptualization, supervision, data analysis, writing – review and editing; *Suponeva N.A.* – conceptualization, methodology, supervision, data analysis, writing – review and editing.