

**Е.С. Шахбазова¹, Ю.В. Микадзе¹, Р.Ц. Бембеева²,
Э.Ю. Волкова³**

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³Российская детская клиническая больница, Москва

Оценка когнитивной сферы у подростков с рассеянным склерозом: поиск новых подходов к исследованию*

В статье ставится проблема поиска новых подходов и методов исследования когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом (РС), связанных с анализом дефицита межсистемных взаимодействий и его влияния на формирование когнитивного дефицита. Приведены результаты апробации авторской методики для исследования семантической памяти у здоровых подростков и больных рассеянным склерозом. Представлены обзор литературы, данные неврологического осмотра и особенности когнитивного развития при раннем дебюте заболевания.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, нейропсихологический синдромный анализ, теория системной динамической локализации ВПФ А.Р. Лурия, рассеянный склероз, кросс-модальные синтезы, межсистемные взаимодействия.

Контактная информация: Микадзе Юрий Владимирович.

E-mail: ymikadze@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2012

По данным современных исследований, частота когнитивных нарушений при рассеянном склерозе (РС) колеблется в пределах 13–70% [1–7]. Исследования когнитивных функций у детей и подростков с РС указывают на наличие у данной группы больных разнородных нарушений [8–10]. Несмотря на

расхождение данных, большинство современных исследователей считает, что когнитивные нарушения – важный прогностический симптом и фактор дальнейшего развития, а также социализации больных [6, 11–13]. Среди различных нарушений можно выделить как характерные для данной нозологии в целом (па-

E.S. SHAKHBAZOVA, Yu.V. MIKADZE, R.Ts. BEMBEEVA, E.Yu. VOLKOVA

Evaluation of the cognitive sphere in adolescents with multiple sclerosis: searching for new investigative approaches

The paper highlights the problem of seeking new approaches and methods of research into cognitive disorders in patients with multiple sclerosis associated with analysis of deficit of intersystemic interactions in the body and its impact on the formation of cognitive deficit. Outcomes of approval of the author's own method for investigation of semantic memory in healthy adolescents and MS patients are adduced. A literature review is presented and so are the data of neurological examination and peculiar features of cognitive development in early onset multiple sclerosis.

Key words: cognitive impairments, neuropsychological syndrome analysis, the theory of systemic dynamic localization of higher psychic functions developed by A.R. Luria, multiple sclerosis, cross-modal synthesis, intersystemic interactions.

* Работа выполнена в Российской детской клинической больнице при поддержке Российского гуманитарного научного фонда (грант № 09-06-00891а).

мять, внимание, скорость обработки информации, регуляторные функции), так и свойственные в большей степени ювенильной группе больных (зрительно-пространственные функции, зрительно-моторные координации, лингвистический дефицит, в том числе номинативная функция). Последние могут быть соотнесены (кроме зрительно-моторных координаций), с точки зрения концепции А.Р. Лурия [14], с работой задних ассоциативных полей, обеспечивающих синтез модально специфических афферентаций.

Можно предположить, что для больных РС (дебют заболевания до 18 лет) характерны нарушение кроссмодальных синтезов, а также взаимодействие речевой и модальных систем, приводящих впоследствии к соответствующему когнитивному дефициту. Такой ракурс рассмотрения проблемы когнитивных нарушений может дать развитие новому направлению исследований, которое требует разработки нового диагностического и исследовательского инструментария. В связи с этим нами была разработана методика исследования кроссмодальных синтезов, которая апробирована на выборке здоровых подростков и больных РС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментальную группу вошли подростки с диагнозом «рассеянный склероз», в контрольную группу – подростки того же возрастного диапазона, не имеющие в анамнезе хронических неврологических заболеваний, сердечно-сосудистой патологии, астмы, психических заболеваний, задержек психического или речевого развития. Дополнительными обязательными условиями для включения испытуемых в исследование были отсутствие семейного левшества, праворукость и наличие только одного основного языка в семье. Обе группы были уравнены по половозрастному составу. Предпочтение отдавали детям, имеющим оценки выше среднего по основным предметам (алгебра, геометрия, русский язык, история, литература). Основные демографические и клинические характеристики испытуемых в контрольной и экспериментальной группах представлены в *таблицах 1, 2*.

Неврологическое обследование проводили по классической методике осмотра больных: выявление общемозговых симптомов, исследование функций черепных нервов, двигательной, чувствительной и вегетативной сфер, оценка состояния высших психических функций.

Клинические симптомы, выявленные у больных РС в экспериментальной группе, представлены в *таблице 3*. Наиболее часто выявляли симптомы

Таблица 1
Основные демографические характеристики испытуемых в контрольной и экспериментальной группах

| Параметр | Контрольная группа | Экспериментальная группа |
|------------------------|--------------------|--------------------------|
| Общее количество | 25 | 14 |
| Средний возраст, лет | 15 | 14,7 |
| Пол (мальчики/девочки) | 5/21 | 3/11 |

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов с рассеянным склерозом

| Показатель | Значение |
|-------------------------------------------------------|-----------------|
| Возраст дебюта РС, лет | 6-16 |
| Длительность заболевания на момент обследования, мес | 12-72 |
| Длительность ремиссии, мес | 2-38 |
| Состояние на момент обследования, ремиссия/обострение | 12/2 |
| Соотношение типов течения по группе | PPPC-12; ВППС-2 |

PPPC – рецидивирующе-ремиттирующее течение РС.
ВППС – вторично прогрессирующее течение РС.

Таблица 3
Неврологический статус пациентов с РС на период нейропсихологического обследования

| Клинический симптом | Частота встречаемости, % |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Общемозговые симптомы | - |
| Менингеальный синдром | - |
| Оптический неврит | 43 |
| Диплопия | 14 |
| Межъядерная офтальмоплегия | - |
| Парез лицевых мышц | 21 |
| Онемение лица | - |
| Вестибулярная дисфункция | 28 |
| Нарушения чувствительности | 35,7 |
| Пирамидные нарушения: | |
| пирамидная недостаточность | 71,4 |
| центральный парез | 7 |
| Мозжечковые симптомы | 56 |
| Тазовые нарушения | - |
| Парциальные эпилептические приступы | - |
| Шкала инвалидизации EDSS, баллы (максимально – 10 баллов) | 1,5-7 (среднее значение – 1,9) |

поражения пирамидного тракта (72,8%), мозжечка (56%), нарушение чувствительности (35%), поражение зрительного нерва (35,7%), реже – других черепных нервов. Оценку степени инвалидизации, основанную на степени выраженности клинических симптомов, проводили по шкале функциональных систем FS и инвалидизации EDSS J.F. Kurtzke. Средний балл в экспериментальной группе составил 1,9 (из 10 возможных).

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга проводили всем больным, МРТ спинного мозга – по показаниям. Исследование выполняли на томографе «Signa Horizont» GE с напряженностью магнитного поля 1,5 тесла в стандартных пульсовых последовательностях SE и FSE в T1 и T2 взвешенном изображении в аксиальной и сагиттальной проекциях, импульсной последовательности (FLAIR), МРТ с контрастным усилением препаратами «Магневист», «Гадовист», «Шеринг».

По данным МРТ головного мозга, в целом по всей выборке получено следующее распределение частоты локализации повреждения белого вещества головного мозга: перивентрикулярно – 100%, в стволе мозга – 72%, в мозжечке – 50%, субкортикально – 23%. Атрофия коры головного мозга выявлена в 14,2% случаев.

Оригинальная компьютерная методика исследования. Испытуемому предъявляют на компьютере пары стимулов, которые необходимо сравнить и ответить на вопрос: «Связаны ли стимулы между собой по смыслу?». Испытуемый нажимает на клавишу, соответствующую ответу. Процедура предъявления: фиксационный крест в центре экрана (2000 мс) – первый стимул (400 мс) – пауза (1000 мс) – второй стимул (400 мс) – ответ испытуемого. Предъявляемые стимулы представляют собой изображения конкретных животных, предметов (картинки), обозначающих их слов (слова) и издаваемых ими звуков (звуки).

Варианты пар стимулов (порядок записи соответствует порядку предъявления).

1. Картинка–слово.
2. Звук–слово.
3. Слово–слово.
4. Слово–картинка.
5. Слово–звук.
6. Картинка–картинка.

Нейропсихологическое обследование проводили с помощью следующих методик.

- Краткое нейропсихологическое обследование когнитивной сферы (КНОКС) (И.М. Тонконогий [16]).

- Прогрессивные матрицы Равенна [15].

- Пробы из общего нейропсихологического обследования [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки чувствительности методики подсчитаны средние значения времени реакции и количества ошибок для испытуемых контрольной и экспериментальной групп. Средние значения по группе приведены в *таблице 4*. Показатели времени выполнения и продуктивности как среди здоровых подростков, так и в группе больных РС различны для разных типов пар, что свидетельствует в пользу чувствительности примененной методики к исследованию кросс-модальных синтезов, взаимодействию модальных и речевой систем как у здоровых, так и у больных испытуемых.

Для оценки *влияния особенностей нейропсихологического профиля* испытуемого на результаты тестирования изучали параметры продуктивности испытуемого, а также наличие корреляций данных параметров с нейропсихологическими шкалами. Для этого подсчитывали средние значения по шести типам пар в компьютерной методике, а также по всему тесту в целом (среднее количество верных ответов). Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического коэффициента Пирсона.

По параметру продуктивности данные общих шкал нейропсихологических тестов у здоровых испытуемых не коррелируют с результатами выполнения компьютерного тестирования. В группе больных РС наблюдается сильная статистическая связь между общим показателем продуктивности компьютерного тестирования и результатами выполнения Стандартных прогрессивных матриц Равенна [15]. Последний тест – не только хороший диагностический инструмент для оценки интеллекта вне зависимости от культуральных особенностей и развития

Таблица 4

Средние значения скорости реакции (мс) и количества ошибок при компьютерном тестировании для различных типов пар в контрольной и экспериментальной группах

| Тип пары | Скорость реакции/количество ошибок | |
|-------------------|------------------------------------|--------------------------|
| | контрольная группа | экспериментальная группа |
| Картинка–слово | 948/0,97 | 1395/0,97 |
| Слово–картинка | 1003/0,98 | 1280/0,98 |
| Звук–слово | 1014/0,97 | 1536/0,94 |
| Слово–звук | 1226/0,97 | 1588/0,96 |
| Слово–слово | 1237/0,93 | 1573/0,91 |
| Картинка–картинка | 1104/0,96 | 1492/0,96 |

речи испытуемого, он позволяет также оценить состояние зрительного восприятия и зрительно-пространственных функций, так как требует от обследуемого анализа взаимного расположения различных элементов матриц.

И в контрольной группе, и в группе больных подростки данные нейропсихологических шкал [14] коррелируют с показателями продуктивности одних и тех же типов пар: «слово–картинка», «звук–слово». Исключение составляет пары типа «слово–слово», «слово–звук». Это может указывать на особую чувствительность первых типов пар к нейропсихологическим особенностям испытуемых как в норме, так и при наличии неврологической патологии. Интересно, что в норме низкая продуктивность в вышеуказанных парах стимулов в программе будет совпадать с относительно менее успешным выполнением заданий на вербальное ассоциирование и более продуктивным запоминанием фактической информации, отраженным в шкале «Память на президентов» [16], выстраиванием ее в хронологической последовательности. В группе пациентов с РС увеличение количества ошибок в парах типа «слово–картинка», «звук–слово», «слово–слово» будет приводить к более продуктивному выполнению заданий, связанных с номинацией предметов (шкалы «Сравнение», «Называние», свободные ассоциации [16]), зрительным и зрительно-пространственным анализом (матрицы Равена [15], наложенные изображения [14]), что требует дополнительного анализа.

ВЫВОДЫ

Полученные в исследовании результаты показывают, что использованный в методике подход к анализу состояния кроссмодальных синтезов и взаимодействия вербальной и невербальной систем у подростков с РС может быть перспективным для оценки легких нарушений когнитивной сферы. Методика чувствительна к обнаружению различий в разных вариантах предъявления стимульного материала. Большее время реакции, отсутствие равномерного увеличения времени реакции для каждой пары сравниваемых стимулов у подростков с РС по сравнению со здоровыми испытуемыми может указывать на наличие неравномерности во взаимодействии модальных и речевой систем. Этот факт подтверждается наличием корреляций результатов тестирования по определенным парам стимульного материала с данными других методик, применяемых в обследовании. Отсутствие корреляций с общими показателями тестирования в норме также может

указывать на независимость примененного вида диагностики от уровня интеллекта и общего неврологического статуса, что позволяет использовать ее в обследовании неврологических больных.

Литература

1. Hohol M., Guttman C., Orav J. et al. Serial Neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging in MS. Arch Neurol 1997; 54: 1018–25.
2. Rao S.M., Hammeke T.A., McQuiller M.P., et al. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. Arch Neurol 1984; 41: 625–31.
3. Rao S.M. Multiple sclerosis In: Cumming J.L., editor. Subcortical dementia. New York: Oxford University Press; 1990. p. 164–80.
4. Rao S.M. Neuropsychology of multiple sclerosis: critical review. J Clin Exp Neuropsychol 1986; 8: 503–42.
5. Rao S.M. Neuropsychology of MS. Cur Opin neuron 1995; 8: 216–20.
6. Rao S.M., Leo G.J., Bernardin L. & Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Frequency, patterns and prediction. Neurol 1991; 41: 685–91.
7. Rao S.M., Bernardin L., Leo G.J., et al. Cerebral disconnection in multiple sclerosis. Relationship to atrophy of the corpus callosum. Arch Neurol 1989; 46: 918–20.
8. MacAllister W., Belman A., Milazzo M., et al. Cognitive functioning in children and adolescence with multiple sclerosis. Neurology 2005; 64: 1422–5.
9. MacAllister W., Christodoulou C., Milazzo M., et al. Longitudinal neuropsychological assessment in pediatric multiple sclerosis. Dev Neuropsychol 2007; 32 (2): 625–44.
10. McCann K., Farmer J., Patel N. Childhood-Onset multiple sclerosis and mood disorders: a case study. Child Neuropsychol 2004; 10 (2): 102–16.
11. Amato M., Ponziani G., Pracucci G., et al. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in 4-year follow-up. Arch Neurol 1995; 52: 168–72.
12. Amato M., Ponziani G., Pracucci G., et al. Cognitive dysfunction in early multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. Arch Neurol 2001; 58: 1602–6.
13. Banwell B., Anderson P. Neuropsychological features of pediatric multiple sclerosis. Neurology 2002; 58: 1602–6.
14. Лурия А.П. Высшие корковые функции человека и их нарушение при локальных поражениях мозга. Изд 3-е. – М.: Академический проект, 2000, 512 с.
15. Равен Дж.К., Стейл И., Равен М. Цветные прогрессивные матрицы. Изд. 2-е, стереотип. – М.: Когито-Центр, 2004, 37 с.
16. Тонконогий И.М. Краткое нейропсихологическое обследование когнитивной сферы (КНОКС) / Под ред. Ю.В. Микадзе. – М.: ПЕР СЭ, 2010, 69 с.