

На правах рукописи

АРЕПРИНЦЕВА ДАРЬЯ КОНСТАНТИНОВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОГНИТИВНЫХ И
ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОКОВОМ
АМИОТРОФИЧЕСКОМ СКЛЕРОЗЕ**

3.1.24 – неврология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Кутлубаев Мансур Амирович

Официальные оппоненты:

Алексеева Татьяна Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии с клиникой института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Васенина Елена Евгеньевна - доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «17» декабря 2024 года в __:__ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б) и на сайте организации (<https://kazangmu.ru>).

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Лапшина С.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Боковой амиотрофический склероз (БАС) - нейродегенеративное заболевание, характеризующееся поражением центральных и периферических двигательных нейронов. Основное проявление БАС – прогрессирующая мышечная слабость, которая в течение нескольких лет распространяется на основные группы мышц и приводит к развитию дисфагии, респираторной недостаточности и вторичных осложнений (Бакулин И.С. и соавт., 2017, Ермилов Е.А., Исаева Н.Р., 2023). В большинстве случаев смерть наступает в течение 2-3 лет от начала заболевания (Traхinger K. et al., 2013). Немоторные нарушения, в частности, когнитивные и поведенческие расстройства, занимают важное место в клинической картине БАС. Они могут оказывать выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов и ухудшать прогноз заболевания (Katerelos A. et al., 2023).

Первые систематические исследования по когнитивной дисфункции у пациентов с БАС датируются 2000-ми годами (Neary D. et al., 2000, Lomen-Noerth C. et al., 2003). Однако, в настоящее время остается целый ряд малоизученных аспектов патогенеза и клинических особенностей названных расстройств (Бутылин Д.Ю. и соавт., 2022).

Имеющиеся данные свидетельствуют о мультисистемности поражения центральной нервной системы при БАС (Lomen-Noerth C. et al., 2003). Они позволяют рассматривать БАС и лобно-височную деменцию (ЛВД) как разные проявления единого спектра заболеваний. В 2009 году предложены 5 клинических фенотипов когнитивных и поведенческих нарушений при БАС (Strong M. J. et al., 2009).

Нарушения когнитивной и поведенческой сфер у пациентов с БАС могут выражаться в нарушении механизмов планирования и организации сложных видов деятельности, языковых навыков и др. Отмечается также возникновение навязчивых идей, повышенной раздражительности, дефицит

побуждения к социальному взаимодействию (кооперации) (Rusina R. et al., 2021, Palumbo F. et al., 2022). Снижение беглости речи, памяти и концентрации внимания также относятся к часто диагностируемым симптомам при БАС (Abrahams S. et al., 2023).

По результатам популяционных исследований было обнаружено, что когнитивные нарушения встречаются более чем у 1/3 пациентов с БАС. У 5—10% пациентов когнитивные нарушения представлены ЛВД, при этом чаще всего встречается поведенческий вариант болезни (Васенина Е.Е. и соавт., 2015; Deutschlander A.V. et al., 2018; Jellinger K. et al., 2023).

Для оценки специфических и неспецифических когнитивных и поведенческих нарушений у данной категории пациентов была разработана Единбургская шкала скрининга когнитивных и поведенческих нарушений при БАС (ECAS). В 2018 году был опубликован переведенный на русский язык вариант шкалы – ECAS-R (Черненко В.Ю. и соавт., 2018), требующий дальнейшей валидации.

Отечественными исследователями были опубликованы единичные работы по данной проблеме. Г.Н. Левицкий и соавт. (2015) провели исследование психических нарушений (в основном аффективного спектра) у пациентов с БАС и их родственников, Д.Ю. Бутылин и соавт. (2022) исследовали 27 пациентов с БАС с помощью ECAS до валидации ее русскоязычной версии. Полученные результаты по частоте когнитивных и аффективных нарушений были сопоставимы с результатами зарубежных исследований (Левицкий Г.Н. и соавт., 2015; Бутылин Д.Ю. и соавт., 2022).

Своевременное выявление различных симптомов БАС имеет большое значение для его ранней диагностики, формирования тактики паллиативной терапии и оценки прогноза (Алексеева Т.М. и соавт., 2017). В настоящее время в отечественной клинической практике уделяется недостаточное внимание немоторным проявлениям БАС, в частности, когнитивным и поведенческим нарушениям. Необходимость более подробного изучения вариантов БАС с немоторными нарушениями, отсутствие повсеместного

применения специальных методов диагностики когнитивных и поведенческих нарушений в практическом здравоохранении и недостаточный опыт организации паллиативной помощи таким пациентам определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Изучение клинических характеристик и подходов к диагностике когнитивных и поведенческих нарушений у пациентов с БАС для дальнейшего совершенствования паллиативной медицинской помощи данной категории пациентов.

Задачи исследования

1. Изучить характер когнитивных нарушений у пациентов с БАС и оценить применимость в отечественной клинической практике русскоязычной версии шкалы для оценки когнитивных и поведенческих нарушений при БАС - ECAS-R.
2. Проанализировать клинические особенности расстройств социальных когнитивных функций у пациентов с БАС.
3. Исследовать структуру поведенческих и аффективных нарушений при БАС.
4. Провести мета-анализ мировых данных по частоте и коррелятам апатии при БАС
5. Изучить клинические характеристики синдрома апатии у пациентов с БАС и сопоставить с результатами проведённого мета-анализа.

Научная новизна исследования

Впервые проведен комплексный анализ клинических характеристик когнитивных и поведенческих нарушений у пациентов с различными формами БАС с использованием специализированных валидированных русскоязычных шкал.

Определена высокая частота недементных когнитивных нарушений у пациентов с БАС – 68%. Они представлены в основном расстройством

исполнительных функций, а также понимания чужого сознания и социального восприятия.

Впервые показана высокая частота апатии среди пациентов с БАС в различных регионах мира по результатам расчета ее средневзвешенной частоты с использованием методологии мета-анализа.

Показано преобладание синдрома апатии в структуре поведенческих нарушений при БАС, с частотой 53% по оценке окружающих и 22% по данным самооценки. Установлено отсутствие связи между апатией и другими проявлениями БАС, кроме когнитивных нарушений.

Установлено место когнитивных и поведенческих расстройств в клинической картине БАС в качестве самостоятельных проявлений болезни.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Изучение клинических характеристик когнитивных и поведенческих нарушений при БАС позволит оптимизировать подходы к паллиативной терапии данной категории пациентов. Определение высокой надежности шкалы ECAS-R может служить основанием внедрения ее в отечественную практику для скрининга пациентов с БАС на когнитивные и поведенческие нарушения. Мета-анализ результатов ранее проведенных исследований дал возможность сопоставить частоту и корреляты апатии при БАС в отечественной и других популяциях для лучшего понимания данного феномена.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования основана на обследовании 72 пациентов с верифицированным диагнозом БАС, а также 76 практически здоровых людей контрольной группы. Проведено комплексное клиничко-неврологическое, психометрическое и инструментальное обследование пациентов. Проведена оценка когнитивных функций с акцентом на социальных когнитивных функциях, проанализирована структура поведенческих нарушений, включая апатию. Полученные результаты исследования подвергнуты статистической обработке с использованием IBM

SPSS Statistics 22. Для сопоставления полученных данных с мировыми показателями проведен мета-анализ результатов всех ранее выявленных в ходе систематического поиска исследований по частоте и коррелятам апатии при БАС с использованием метода случайных эффектов в Stata (College Station, TX).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Недементные когнитивные нарушения являются важной немоторной составляющей клинического фенотипа БАС и выявляются у 68% пациентов; специфичным и надежным инструментом для их оценки является шкала ECAS-R.

2. В клинической картине БАС преобладают нарушения исполнительных и социальных когнитивных функций, которые выявляются у 84% пациентов.

3. Наиболее частые формы поведенческих нарушений у пациентов с БАС включают синдром апатии, а также нарушение симпатии/эмпатии и расторможенность.

4. Апатия является частым немоторным проявлением БАС по данным мета-анализа результатов 52 исследований, её частота значительно варьирует в разных регионах мира, достигая наибольших значений в Австралии, а наименьших – в странах Азии.

5. Апатия при БАС развивается независимо от аффективных нарушений, моторных проявлений и соматических осложнений болезни, но связана с выраженностью когнитивных нарушений.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четко поставленной целью и задачами, использованием современных методов статистического анализа. Апробация работы проведена на заседании Проблемной комиссии «Психиатрия, наркология, нервные болезни» и кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 17 сентября 2024 года.

Материалы диссертации представлены на «IV ежегодной конференции по БАС с международным участием», г. Москва, 28-29 мая 2021 года; Международной научно-практической конференции «Психиатрия неврология, нейрохирургия и реабилитация: грани интеграции» г. Самарканд 14-15 октября 2022 года; Республиканской научно-практической онлайн конференции «Современные аспекты неврологии пожилого возраста» г. Уфа 10 октября 2022 года; Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» г. Уфа, 25 мая 2022 года.

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи исследования, проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования. Автором лично проведено комплексное клинико-неврологическое обследование 72 пациентов с БАС. Автором проведен статистический анализ и обобщение результатов, сформулированы выводы, практические рекомендации, написан текст диссертации и автореферата.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Данные полученные в ходе выполнения работы используются в практике отделения неврологии с функцией регионального сосудистого центра ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, из них 4 – в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 165 листах машинописного текста, содержит 36 таблиц, 10 рисунков. Работа состоит из введения, трех глав, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 195 источников, из них 178 зарубежных, списка иллюстративного материала и приложений.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Набор участников в исследование осуществлялся с 2020 по 2023 гг. на базе ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова и Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, куда направлялись все пациенты с подозрением на БАС, выявленные на территории Республики Башкортостан. Критериями включения были ясное сознание, наличие достоверного или вероятного диагноза БАС по пересмотренным критериям El Escorial, с учетом результатов игольчатой электромиографии (ЭМГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга. Критериями исключения были нарушение сознания, возникающее в терминальной стадии болезни, наличие тяжелой соматической, психической или неврологической (включая ЛВД) коморбидности.

На основании клинико-неврологического обследования 72 пациентов со спорадической формой БАС была сформирована группа для оценки надежности русскоязычной версии ECAS – 56 человек и основная группа для анализа когнитивных и поведенческих нарушений – 50 пациентов. Некоторые пациенты (n=34) были включены в обе группы и дважды проходили тестирование по ECAS с перерывом не менее 6 месяцев (Таблица 1).

Клинико-неврологическое исследование проводили дважды. Метод включал сбор жалоб, анамнестических сведений, проведение неврологического осмотра по стандартной методике (Триумфов А. В., 2014).

Оценка надежности ECAS-R проводилась на группе пациентов 56 человек и группе контроля 26 человек. Все пациенты проходили тестирование по шкале ECAS, а также Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA — от англ. Montreal Cognitive Assessment) (Nasreddine Z.S. et al., 2012) и PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9 — Опросник здоровья пациента) (Kroenke K. et al., 2001) для оценки конвергентной и дивергентной валидности. Социальные когнитивные функции оценивались с помощью теста чтения сознания по взгляду (RMET — от англ. Reading the Mind in the Eyes) и теста Экмана (Lee S. et al., 2021; Baron-Cohen S. et al., 2001).

Таблица 1 – Клинико-демографические показатели пациентов и участников контрольной группы

Параметры	Основная группа n=50	Группа валидации n=56	Контроль основной n=50	Контроль для валидации n=26
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	62,5 [39; 77]	62,5 [58; 68]	61 [57; 68]	61,5 [58; 62]
Пол (мужчины/ женщины), n (%)	31 (62%)/ 19 (38%)	35 (62,5%)/ 21 (37,5%)	30 (60%)/ 20 (40%)	16 (61,5%)/ 10 (38,5%)
Начало заболевания (бульбарное/ спинальное), n (%)	11 (22%)/ 39 (78%)	13 (23%)/ 43 (77%)		
Классификация по шкале King's college, n(%)				
I	3 (6%)	4 (7,1%)		
II	32 (64%)	36 (64,3%)		
III	13 (26%)	13 (23,2%)		
IV	2 (4%)	3 (5,4%)		
Образование (высшее/среднее), n (%)	18 (36%)/ 32 (64%)	24 (42,8%)/ 32 (57,2%)		
Семейное положение (женат (замужем)/не женат (не замужем)), n(%)	39 (78%)/ 11 (22%)	41 (73%)/ 15 (27%)		
Оценка ALSFRS-R, Me [Q1; Q3]	40 [36; 42]	40 [36; 42]		

Примечания. Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль), ALSFRS-R – Пересмотренная шкала нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе.

Для оценки симптомов депрессии использовали шкалу PHQ-9, апатии – Шкалу оценки апатии (AES – Apathy Evaluation Scale) (Marin R.S. et al., 1991), тревоги – тест ГТР-7 (GAD-7 – Генерализованное тревожное расстройство) (Spitzer R.L. et al., 2006). Все использованные шкалы, тесты и опросники имели русскоязычную адаптацию и разрешены к использованию на территории России.

Лабораторно-инструментальные методы включали в себя клинический анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов; биохимический анализ, включая концентрацию в крови общего белка, общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего холестерина и креатинфосфокиназы.

Из инструментальных методов обследования использовались игольчатая ЭМГ для верификации диагноза и МРТ головного и спинного мозга для исключения других возможных причин нарушения двигательных функций. Спирография – для оценки жизненной емкости легких (ЖЕЛ).

Для проведения мета-анализа частоты и коррелятов апатии при БАС был проведен поиск в базах данных MEDLINE, PubMed и GoogleScholar (с момента создания до 15 октября 2020 г.). Поисковые термины использовались в виде произвольного текста или медицинских тематических заголовков (MeSH) в соответствии с запросами MEDLINE «apathy» или «abulia» и «motor neuron disease» или «amyotrophic lateral sclerosis».

Критерии включения и исключения исследований: ограничений по дате и языку публикаций не было. Включались наблюдательные исследования вне зависимости от дизайна, за исключением клинических случаев, исследований с ограничениями по полу и возрасту и серий случаев с участием менее 10 человек. Исследования, в которых участвовали пациенты с болезнью двигательного нейрона, отличными от БАС (включая первичный латеральный склероз и прогрессирующую мышечную атрофию), были исключены из анализа.

Заголовки и резюме всех ссылок проверялись одним автором, а полные тексты статей проверялись совместно с научным руководителем для определения соответствия критериям включения. Неоднозначные вопросы обсуждались с экспертом. Далее поиск исследований проводился через списки литературы и цитирования подходящих исследований. Рисунок 1 представляет блок-схему PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) для процесса систематического обзора. Статьи на языках, отличных от английского и русского, переводились на русский/английский языки.

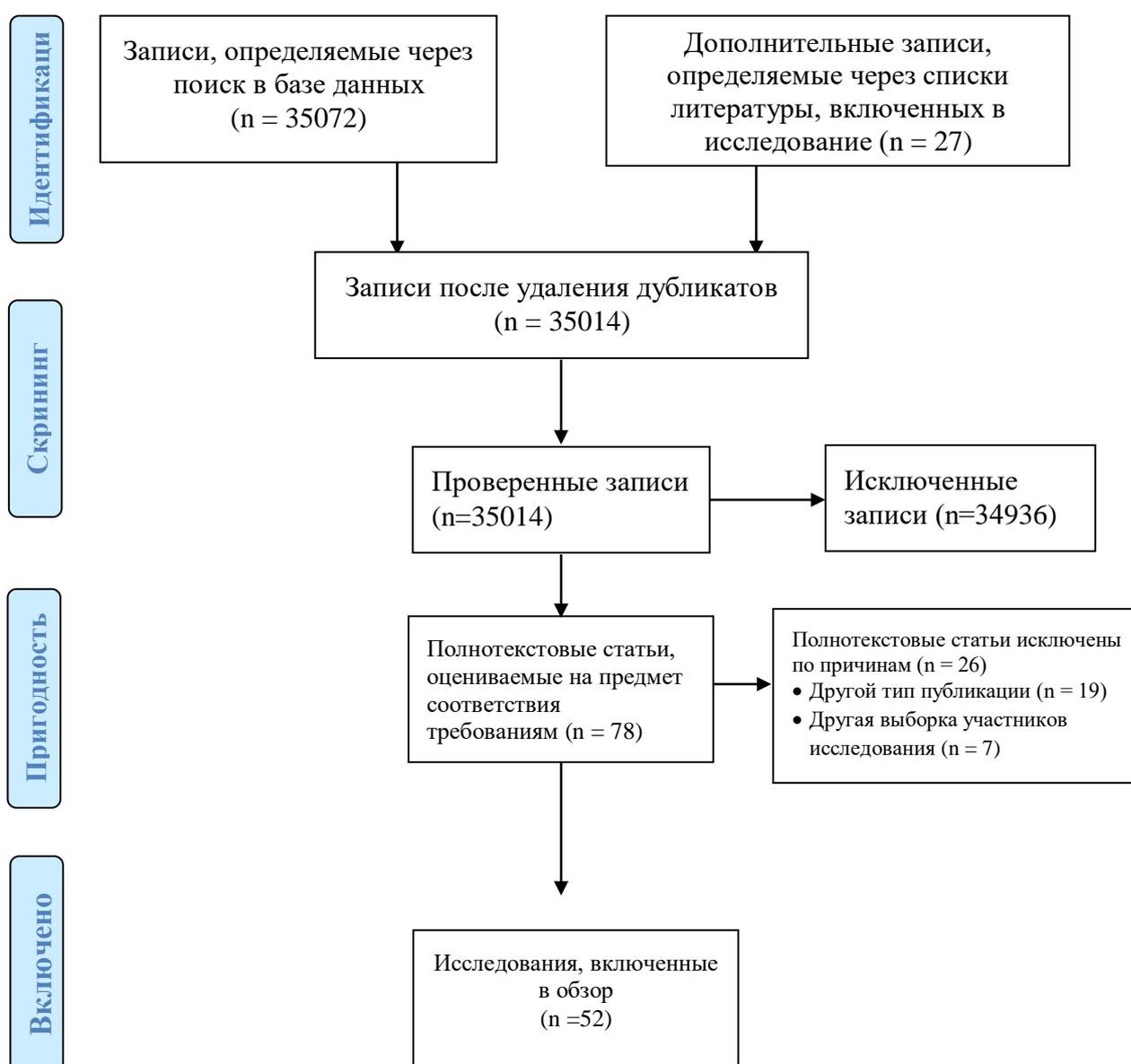


Рисунок 1 – Блок-схема PRISMA для процесса систематического обзора

Проводилась выкопировка данных: дизайн исследования, регион, страна, возраст исследуемой популяции, размер выборки, место набора, частота апатии при БАС, критерии, используемые для диагностики БАС, методология, используемая для оценки апатии и выявления коррелятов апатии.

Заголовки и аннотации всех ссылок проверялись автором, а полные тексты статей проверялись совместно с научным руководителем. Качество наблюдательных исследований, включенных в систематический обзор, оценивалось в соответствии с руководством STROBE (Moher D. et al., 2009). Результаты были представлены в соответствии с рекомендациями PRISMA (von Elm E. et al., 2007).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22. Полученные данные представлены в абсолютных значениях и процентах от общего числа больных. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены медианой (Me) и межквартильным размахом (Q1 – Q3), так как распределение величин в группах отличалось от нормального. Для сравнения непрерывных переменных использовались тест Манна-Уитни, а для категориальных переменных использовался критерий хи-квадрат. Для оценки силы и направления связи между количественными признаками был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критическим уровнем значимости принято значение $p < 0,05$.

Оценки внутренней согласованности ECAS-R проводилась путем вычисления стандартизованного коэффициента альфа Кронбаха, при этом значение $\geq 0,70$ классифицировалось как хорошее. Культуральные пороговые значения ECAS-R определялись как два стандартных отклонения ниже средних значений в контрольной группе. Дивергентная и конвергентная

валидность шкалы оценивалась методом корреляционного анализа результатов ECAS и PHQ-9, ECAS и MoCA соответственно.

Для оценки частоты апатии по данным ранее проведенных исследований первоначально был проведен систематический обзор. На основании полученных данных рассчитана средневзвешенная частота апатии при БАС в исследованиях, в которых использовались инструменты оценки близких и самооценки. Оценка частот в рамках вариабельности размеров выборок проводилась как квадратный корень из $(p(1 - p)/n)$, где p - это распространенность, а n является размером выборки. Количественный синтез частоты встречаемости апатии при БАС был проведен с использованием модели со случайными эффектами в Stata (College Station, TX). При проведении мета-анализа предвзятость публикаций оценивалась путем изучения графиков воронки. Также были проведены тесты Эггера для оценки асимметрии воронки-графика. Статистическую неоднородность и согласованность оценивали с помощью стандартных I^2 и Q , где $p < 0,05$ указывает на неоднородность и $I^2 > 75\%$ указывают на высокую несогласованность.

Анализ подгрупп проводился на основе размера выборки, разделенного по ее медиане, и региона, из которого были набраны пациенты (Великобритания и Ирландия, континентальная Европа, Северная Америка, Австралия, Азия). Мета-регрессия была проведена для изучения связи между частотой апатии при БАС и непрерывными переменными (годы публикации, количество участников).

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка надежности ECAS-R

Изначально была проведена оценка надежности шкалы ECAS-R, для этого были привлечены 56 пациентов с БАС и 26 человек для контрольной группы в течение 2020-2021 гг. соответствующих по полу, возрасту и уровню образования. Серьезные психиатрические/неврологические заболевания,

включая когнитивные нарушения в контрольной группе, исключались на основании данных, полученных путем клинического интервью (Таблица 2).

Таблица 2 – Нормативные данные и предлагаемые пороговые значения для ECAS-R и доменов (N=26)

Разделы ECAS-R	Среднее± стандартное отклонение	Пограничный балл	Пациенты с БАС с когнитивными нарушениями, n(%)
Оценка, специфичная для БАС	85,4±6,2	73	36 (72%)
<i>Языковые навыки</i>	27,0±1,2	25	25 (50%)
<i>Беглость речи</i>	17,8±3,7	11	10 (20%)
<i>Исполнительные функции</i>	40,5±2,9	35	42 (84%)
Неспецифическая оценка БАС	26,3±4,7	17	11 (22,0%)
<i>Память</i>	14,3±3,6	8	13 (26%)
<i>Зрительно-пространственные нарушения</i>	11,9±1,6	9	5 (10%)
Общий счет	111,7±8,9	94	32 (64%)

Внутренняя согласованность (стандартизированный коэффициент альфа Кронбаха) ECAS-R и в группе пациентов с БАС, и в контрольной группе составила 0,73. Для оценки конвергентной валидности был проведен анализ корреляционной связи между результатами ECAS-R и MoCA. Была выявлена положительная корреляция между показателем MoCA и общим показателем ECAS-R ($r=0,72$, $p=0,0001$), а также с результатами специфической ($r=0,67$, $p=0,0001$) и неспецифической ($r=0,55$, $p=0,0001$) частей шкалы.

Для оценки дивергентной валидности был проведен анализ корреляционной связи между результатами ECAS-R и PHQ-9. Связи между результатами PHQ-9 и общим показателем ECAS-R ($r=-0,161$, $p=0,236$), результатами специфической ($r=-0,152$, $p=0,263$) и неспецифической ($r=-0,172$, $p=0,204$) частей выявлено не было.

Анализ ECAS-R продемонстрировал хорошую внутреннюю согласованность и конвергентную/дивергентную валидность. ECAS-R является надежным инструментом для выявления когнитивных и поведенческих нарушений у русскоязычных пациентов с БАС.

Когнитивные нарушения при БАС

Результаты исследования когнитивных функций с использованием шкалы ECAS в основной группе пациентов с БАС (n=50) показали их нарушение у 68% пациентов (n=34). Доля пациентов, набравших баллы ниже пороговых значений в специфической части шкалы, преобладали над неспецифической (n=36 (72%), n=11 (22%), соответственно). Когнитивные расстройства, специфичные для БАС, имели следующую структуру: частота нарушений в домене «Языковые навыки» составила 50 % (n=25), «Беглость речи» - 20% (n=10), «Исполнительные функции» - 84% (n=42). Когнитивные нарушения неспецифичные для БАС встречались реже: «Память» - 26% (n=13), «Зрительно-пространственные нарушения» - 10% (n=5).

По данным сравнительного анализа пациенты со снижением общего показателя по ECAS, по ее специфической части, а также доменам «Беглость речи» и «Исполнительные функции» были старше ($p < 0,01$). Выявлялась также статистически значимая связь между общими показателями шкал ALSFRS-R и ECAS-R, и рядом доменов (и поддоменов) соответствующих друг другу по характеру нарушений. При нарушении в домене «Исполнительные функции» шкалы ECAS отмечались более выраженные нарушения почерка ($p=0,018$). У пациентов с более выраженными изменениями поддоменами «Речь» ($p=0,019$), «Слюнотечение» ($p=0,009$), «Глотание» ($p=0,002$), «Почерк» ($p=0,033$), «Способность резать продукты/пользоваться посудой» ($p=0,002$) шкалы ALSFRS-R был ниже общий показатель по ECAS-R. При более низких показателях по неспецифической части ECAS выявлялись более грубые изменения по доменам «Почерк» ($p=0,019$) и «Подъем по лестнице» ($p=0,037$).

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная связь между показателями возраста и снижением общего балла ($r=-0,267$, $p=0,037$) и балла в специфической части ($r=-0,328$, $p=0,037$) шкалы ECAS-R. У более пожилых пациентов отмечались более выраженные когнитивные нарушения по ECAS-R (Рисунок 2).

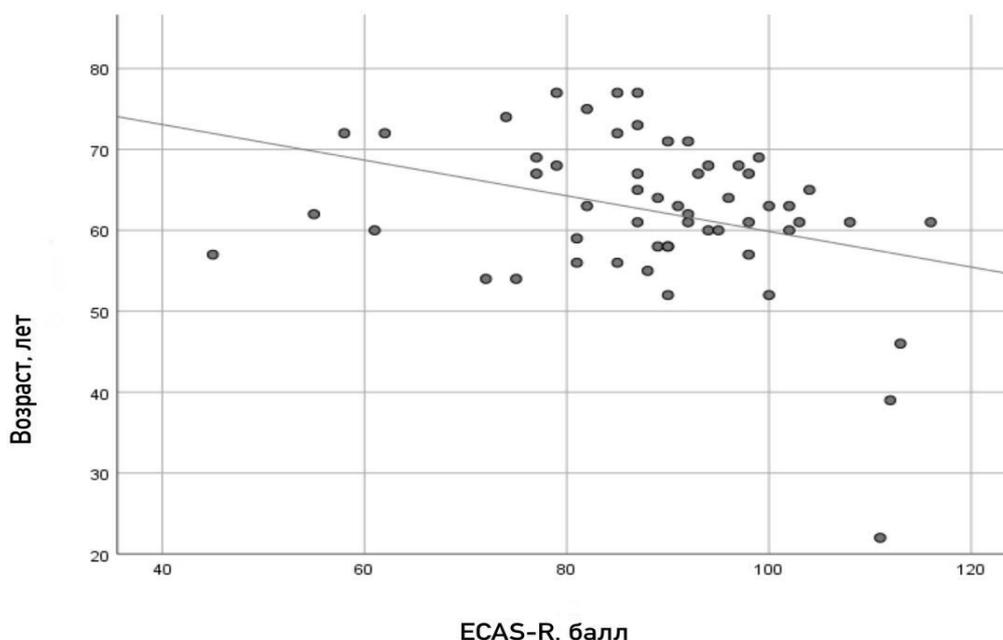


Рисунок 2 – Корреляционная связь между возрастом и когнитивными нарушениями по шкале ECAS-R

Связи выраженности нарушений когнитивных функций с показателями клинического анализа крови, биохимического анализа крови, а также показателями спирометрии установлено не было. Это указывает на то, что когнитивные нарушения при БАС являются проявлением собственно болезни, а не ее осложнений, таких как гипоксия, аффективные расстройства или нутритивная недостаточность.

У 47 (84%) человек отмечалось нарушение понимания чужого сознания (пограничное значение - 22). Средний показатель по RMET составил 19 (18-21). Показатель RMET не коррелировал с возрастом пациентов, тяжестью болезни, выраженностью когнитивных и аффективных нарушений.

Общий показатель социального восприятия по результатам теста Экмана был достоверно ниже в сравнении с контрольной группой (Me 42 (37-45) балла против 50 (47-52) в контрольной группе). Наиболее низкие баллы выявлены при восприятии таких состояний, как «страх» и «гнев» (Me 4 (1,5-5,5) и 5 (4-6)) (Таблица 3). Связи выраженности нарушений социальных когнитивных функций с клинико-демографическими показателями установлено не было.

Таблица 3 – Основные показатели по шкале Экмана в группе пациентов с БАС и контрольной группе

Параметры	Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=50)
Удивление	9 (8-9)	9 (8-9)
Печаль	8 (8-9)	8 (8-9)
Счастье	10 (8,5-10)	10 (9-10)
Страх	4 (1,5-5,5)	7 (7-9)
Презрение	7 (6-9)	9 (8-9)
Гнев	5 (4-6)	9 (8-9)
Общий показатель	42 (37-45)	50 (47-52)

Примечание. Жирным выделены различия при $p < 0,05$

Одним из основных последствий социальных когнитивных нарушений является затруднение в установлении и поддержании отношений с окружающими. Люди с нарушением социальных когнитивных функций могут испытывать трудности с пониманием эмоций других людей, невербальными сигналами и коммуникативными навыками, что может приводить к социальной изоляции, конфликтам и непониманию. Также эти нарушения могут серьезно повлиять на качество профессиональной и личной жизни. Люди с нарушением социальных когнитивных функций могут испытывать трудности в выполнении социальных обязанностей, поддержании рабочих отношений, а также могут сталкиваться с проблемами адаптации к новым ситуациям. Более того, нарушение социальных когнитивных функций может оказать влияние на психическое здоровье, приводя к тревожности, депрессии, ухудшению самооценки и ухудшению качества жизни. Таким образом, своевременная диагностика и коррекция

нарушений социальных когнитивных функций может предотвратить развитие вышеописанных последствий.

Мета-анализ частоты и коррелятов апатии при БАС

Изначально был проведен систематический обзор. Полученные результаты включали 52 исследования (51 когорта), включая 4169 пациентов с БАС. Два исследования были ретроспективными, остальные – проспективными. Было проанализировано 49 поперечных и три лонгитюдных исследования; 42 из них были проведены в больницах, 5 — на основе регистров, 1 — на популяционном уровне, а в еще одном была набрана подгруппа пациентов из популяционного исследования. Качество исследований варьировало от 18 до 22 баллов по шкале STROBE.

Частота апатии колебалась от 5% до 86% со значительной неоднородностью между исследованиями ($I^2=94,5\%$, $p<0,0001$). Средневзвешенная частота апатии при БАС составила 34% (95% доверительный интервал (ДИ) 27–41%), согласно исследованиям, в которых использовались инструменты для оценки ухаживающими, и 25% (95% ДИ 15–35%), согласно результатам исследований с использованием самооценки (Рисунок 3). В ходе анализа достоверных различий в частоте апатии в исследованиях, которые оценивали апатию на основе самооценки и оценке ухаживающих, не обнаружено ($p=0,16$).

Результаты мета-регрессии не выявили связи между частотой апатии при БАС по самооценке и по оценке ухаживающих и годом публикации или количеством участников. Анализ подгрупп не выявил различий в частоте апатии при БАС в исследованиях, которые делили группы в соответствии с размером выборки с использованием метода медианного разделения. Выявлена значительная разница в частоте апатии при БАС, оцененной ухаживающими, в исследованиях из разных регионов мира ($p<0,0001$). Частота апатии была наиболее высокой в исследованиях, проведенных в Австралии (61% (95% ДИ 29–93%)), затем в исследованиях, проведенных в Великобритании и Ирландии (32% (95% ДИ 24–40%)), континентальной

Европе (30% (95% ДИ 21–39%)) и Латинской Америке (29% (95% ДИ 14–45%)). Самая низкая частота апатии при БАС зарегистрирована в исследованиях из Азии (16% (95% ДИ 12–19%)). Неоднородность между исследованиями, проведенными во всех вышеупомянутых регионах, кроме Азии ($I^2=0\%$, $p=0,46$) и Латинской Америке ($I^2=63\%$, $p=0,07$) была значительной ($I^2=72–97\%$, $p<0,05$). Такой анализ подгрупп не проводился для исследований, в которых использовалась самооценка апатии, из-за их небольшого количества.

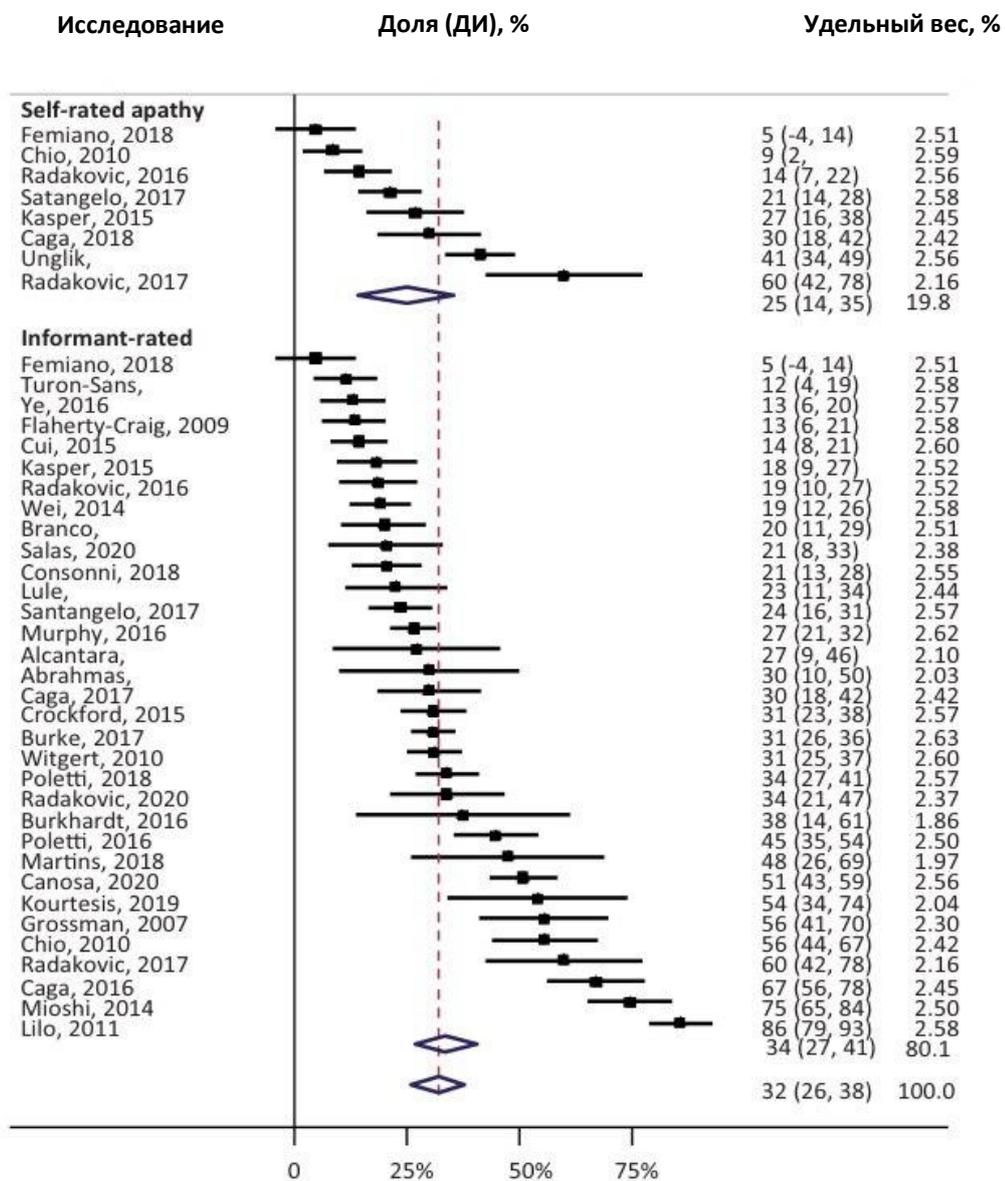


Рисунок 3 – Частота апатии при БАС по данным мета-анализа

Анализ графика воронки не выявил элементов предвзятости публикаций. Тест Эггера не выявил асимметрии, позволяющей предположить предвзятость публикаций в исследованиях, в которых применялись оценки апатии на основе информации ухаживающих и самооценки ($p=0,23$ и $0,17$ соответственно).

Поведенческие и аффективные нарушения при БАС.

По результатам ECAS-R у 71,9% ($n=23$) пациентов с БАС наблюдались те или иные поведенческие нарушения. Апатия выявлена у 17 пациентов (53%), потеря симпатии/эмпатии у 11 (34,4%), поведенческая расторможенность у 9 пациентов (28,1%), стереотипное/компульсивное/ритуальное поведение у 4 (12,5%), гипероральность и измененные пищевые предпочтения у 3 пациентов (9,4%) (Рисунок 4). Ни у одного из пациентов с БАС не было симптомов психоза.

Сравнительный анализ социально-демографических и клинических характеристик показал, что пациенты с поведенческими нарушениями по типу расторможенности ($p=0,005$), гиперорализмом ($p=0,041$), имевшие стереотипное/компульсивное/ритуальное поведение ($p=0,005$) состояли в более старшей возрастной группе. Связи разных поведенческих нарушений с полом, формой и стадией заболевания, тяжестью по шкале ALSFRS выявлено не было.

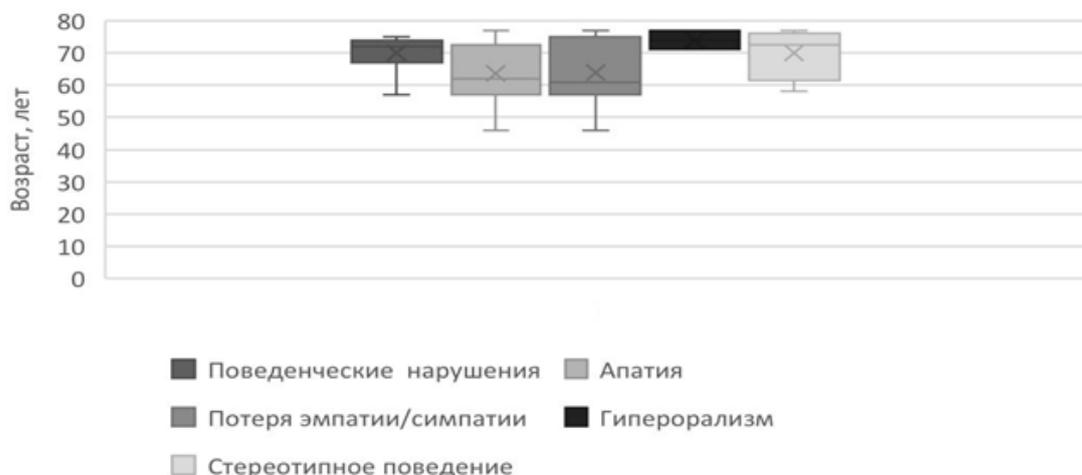


Рисунок 4 – Поведенческие нарушения у пациентов БАС выявленные с помощью поведенческой части ECAS-R

Выраженность поведенческих нарушений коррелировала со снижением когнитивных функций в БАС–специфичных доменах: «Беглость речи» ($p=0,008$), «Языковые навыки» ($p=0,016$), «Исполнительные функции» ($p=0,040, p<0,05$), «Понимание» ($p=0,022$), а также интегральным показателем по специфической части ECAS-R ($p=0,005$) и ее общим показателем ($p=0,004$).

В структуре аффективных нарушений преобладала депрессивная симптоматика ($n=42, 84\%$). Доля пациентов с легкой депрессией составила 40% ($n=20$), умеренной 32% ($n=16$), умеренно тяжелой 12% ($n=6$), выраженную депрессию выявили у 4% пациентов ($n=2$). Тревожные расстройства встречались реже – у 26% пациентов ($n=13$).

Корреляционный анализ не выявил связи между депрессией/тревогой с возрастом, выраженностью когнитивных нарушений, функциональным дефицитом по шкале ALSFRS-R. Сравнительный анализ выявил отсутствие значимых различий по показателям, отражающим социально-демографические характеристики.

Для более детальной оценки апатии проводилось исследование пациентов по Шкале AES. Доля пациентов с апатией по Шкале AES составила 22% ($n=11$). Сравнительный анализ социально-демографических и клинических характеристик больных с апатией и без нее не выявил значимых различий.

Корреляционный анализ выявил умеренную обратную связь между Шкалой апатии AES и показателем MoCA ($r=-0,363, p=0,011$), специфической ($r=-0,341, p=0,014$) и общей частью шкалы ECAS-R ($r=-0,381, p=0,006$), а так же ее поддоменами «Понимание» ($r=-0,332, p=0,017$) и «Узнавание» ($r=-0,332, p=0,017$). У более пожилых пациентов отмечалась более выраженная апатия ($r=0,683; p=0,012$) (Рисунок 5).

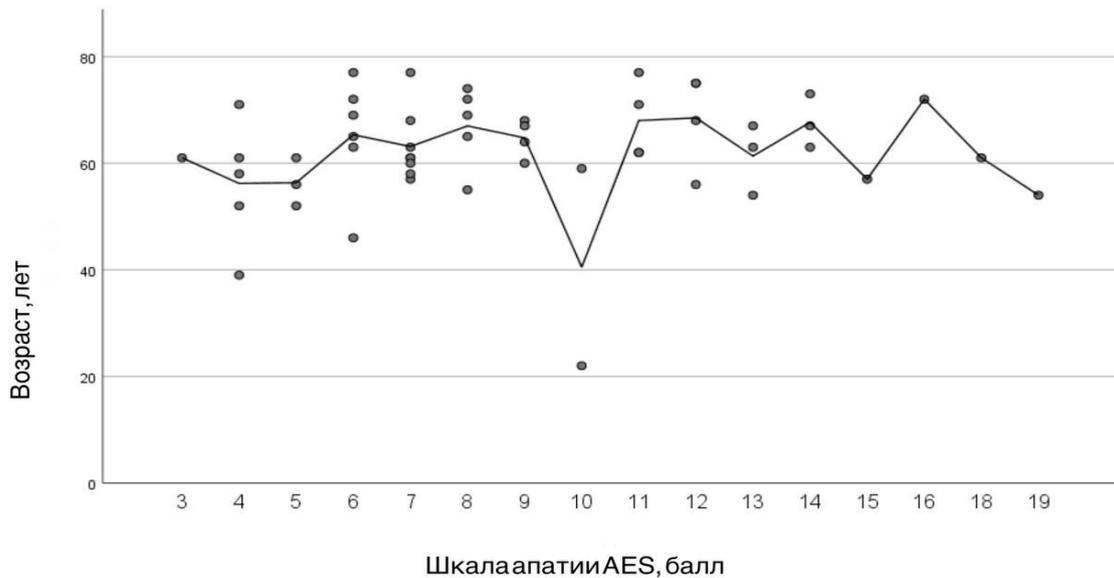


Рисунок 5 – Корреляционная связь между возрастом и выраженностью апатии по AES

Отсутствие связи между наличием/выраженностью апатии при БАС и осложнениями болезни указывает на ее клинико-патогенетическую самостоятельность. Ее развитие, вероятно, может рассматриваться как одно из проявлений процесса дегенерации структур префронтальной коры.

ВЫВОДЫ

1. Недементные когнитивные нарушения встречаются у 68% пациентов с БАС, они характеризуются преимущественным нарушением исполнительных и социальных когнитивных функций (84%), снижением языковых навыков (50%), развиваются вне зависимости от формы и стадии болезни и могут успешно выявляться с помощью русскоязычной версии шкалы ECAS.

2. Нарушения социальных когнитивных функций у пациентов с БАС представлены нарушением понимания чужого сознания, а также социального восприятия, которые тесно взаимосвязаны между собой ($r=0,76$; $p=0,001$).

3. Частота апатии при БАС варьирует от 5 до 86% в разных странах. Ее средневзвешенная частота по результатам мета-анализа мировых данных

составляет 34% (95% (ДИ) 27–41%) по оценкам ухаживающих и 25% (95% ДИ 15–35%) согласно самооценке пациентов.

4. Поведенческие нарушения при БАС по оценкам окружающих встречаются в 71,9 % случаев и представлены в основном апатией. Ее частота составляет 53% и сопоставима с показателями, полученными в Австралии, но значительно выше, чем в странах Азии, что может быть обусловлено этнокультурными особенностями населения и генетическими характеристиками болезни в различных регионах мира. Далее по частоте следуют нарушения симпатии/эмпатии (34%) и расторможенность (28%). Все названные поведенческие нарушения достоверно связаны с выраженностью специфичных для БАС когнитивных нарушений ($p=0,005$).

5. Апатия по самооценке пациентов с БАС встречается в 22% случаев. Она развивается независимо от стадии болезни, тяжести аффективных расстройств, двигательных нарушений и дыхательной недостаточности ($p>0,05$), но достоверно связана со степенью снижения когнитивных функций ($p=0,01$), что позволяет интерпретировать ее как самостоятельное проявление нейродегенеративного процесса при БАС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациентов с БАС необходимо проводить скрининг на когнитивные и поведенческие нарушения, в том числе с использованием шкалы ECAS-R для дальнейшей оптимизации тактики ведения пациента.

2. При исследовании когнитивной сферы пациентов с БАС необходимо использовать методики по оценке исполнительных функций, социальных когнитивных функций и языковых навыков.

3. При диагностике поведенческих нарушений у пациентов с БАС следует использовать шкалы для выявления апатии, основанные как на самооценке, так и оценке окружающих.

4. В мультидисциплинарную команду для оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с БАС целесообразно включать психологов для более детального обследования тех, у кого выявляются когнитивные и поведенческие нарушения на этапе скрининга.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжить исследование влияния когнитивных и поведенческих нарушений на продолжительность и качество жизни больных БАС в зависимости от сроков выявления и степени выраженности когнитивных, поведенческих и эмоционально-волевых нарушений. Наряду с изучением особенностей когнитивного профиля пациентов с БАС перспективным направлением является исследование эволюции этих нарушений на протяжении всей болезни, а также исследование влияния патогенетической терапии БАС на когнитивную и поведенческую сферы.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

- 1. Apathy in amyotrophic lateral sclerosis: systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes / M.A. Kutlubaev, J. Caga, D.K. Areprintseva [et al.] // Amyotroph. Lateral Scler. – 2022. – Vol. 24 – Pp. 14- 23.**
- 2. Comorbid amyotrophic lateral sclerosis and sarcoidosis / M.A. Kutlubaev, T.A. Hardy, D.K. Areprintseva [et al.] // Acta Neurol. Belg. – 2022. – № 123. – Pp. 709-710.**
- 3. Арепринцева, Д.К. Когнитивные и поведенческие нарушения при боковом амиотрофическом склерозе / Д.К. Арепринцева, М.А. Кутлубаев // Неврологический вестник имени В. М. Бехтерева. – 2022. – Т. 54, № 3. – С. 26-32.**
- 4. Neuropsychiatric Manifestations of Amyotrophic Lateral Sclerosis / M.A. Kutlubaev, E.V. Pervushina, D.K. Areprintseva [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2022. – Vol. 52, No 9. – Pp. 1354-1359.**

5. Нейропсихиатрические проявления бокового амиотрофического склероза / М.А. Кутлубаев, Е.В. Первушина, Д.К. Арепринцева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 5. – С. 36–42.

6. Когнитивные и аффективные нарушения при боковом амиотрофическом склерозе / Д.К. Арепринцева, М.А. Кутлубаев // Психиатрия, неврология, нейрохирургия и реабилитация: грани интеграции. Материалы международной научно-практической конференции – 2022. – № 197 – С. 24.

7. Когнитивные нарушения при боковом амиотрофическом склерозе / М.А. Кутлубаев, Д.К. Арепринцева, Е.В. Первушина, Л.В. Брылев // Журнал Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 68-74.

8. Кутлубаев, М.А. Влияние мочевой кислоты на течение бокового амиотрофического склероза / М. А. Кутлубаев, Д.К. Арепринцева, Е.В. Первушина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2023. – № 5. – С. 177-180.

9. Psychometric properties of the Russian version of the Edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen / М.А. Kutlubaeв, D.K. Areprintseva, R. Radakovic, E.V. Pervushina // Amyotroph. Lateral Scler. – 2024. – Vol. 0. – Pp. 1–3.

10. Свидетельство № 2024621782 о государственной регистрации базы данных. Российская Федерация. Регистр пациентов с боковым амиотрофическим склерозом в Республике Башкортостан (2020-2022 гг.) / Арепринцева Д.К., Кутлубаев М.А., Первушина Е.В., Смакова Л.А. - № 2024621466: заявл. 15.04.2024; зарег. 23.04.2024.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАС – боковой амиотрофический склероз

ГТР-7 – тест генерализованное тревожное расстройство

ДИ – доверительный интервал

ЛВД – лобно-височная деменция

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЭМГ – электромиография

AES – шкала оценки апатии

ALSFRS-R – Пересмотренная шкала нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе

ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений

MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки

RHQ-9 – опросник для самостоятельного скрининга и измерения тяжести депрессивного расстройства

RMET – Тест чтения психологического состояния по взгляду