

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

АРЕПРИНЦЕВА ДАРЬЯ КОНСТАНТИНОВНА

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

3.1.24 – неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент Кутлубаев Мансур  
Амирович

Уфа – 2024

## Оглавление

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>  | <b>12</b> |
| 1.1 Клиническая характеристика и диагностические аспекты когнитивных и поведенческих нарушений у пациентов с БАС .....           | 12        |
| 1.2 Молекулярно-генетические механизмы развития когнитивных расстройств при БАС .....  | 20        |
| 1.3 Патоморфологические и нейровизуализационные изменения ЦНС при когнитивных и поведенческих нарушениях у пациентов с БАС ..... | 22        |
| 1.4 Диагностика и лечение когнитивных и поведенческих нарушений при БАС .....  | 25        |
| <b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>  | <b>29</b> |
| 2.1. Материалы исследования.....   | 29        |
| 2.1.1. Характеристика клинического материала .....   | 29        |
| 2.2. Методы исследования .....   | 33        |
| 2.2.1. Клинико-неврологический метод .....   | 33        |
| 2.2.2. Психометрический метод .....  | 34        |
| 2.2.3 Лабораторно-инструментальный метод .....   | 37        |
| 2.2.4. Методы проведения систематического обзора и мета-анализа .....  | 38        |
| 2.2.5 Статистическая обработка результатов .....   | 40        |
| <b>ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>   | <b>42</b> |
| 3.1 Оценка применимости шкалы ECAS в отечественной клинической практике .....  | 42        |
| 3.1.1 Демографическая и клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп .....                                  | 42        |
| 3.1.2 Результаты оценки надежности ECAS-R .....  | 44        |
| 3.2 Характеристика когнитивных расстройств .....   | 46        |
| 3.2.1 Демографическая и клиническая характеристика пациентов с БАС.....  | 46        |
| 3.2.2 Оценка и характеристика когнитивных нарушений у пациентов с БАС  | 47        |
| 3.2.3 Оценка и характеристика социальных когнитивных нарушений у пациентов с БАС.....  | 69        |
| 3.2.4 Оценка связи лабораторно-инструментальных показателей и когнитивных нарушений у пациентов с БАС .....                      | 73        |
| 3.3 Оценка средневзвешенной частоты и коррелятов апатии при БАС с использованием методики мета-анализа .....                     | 79        |
| 3.3.1 Анализ данных полученных из выбранных исследований .....   | 79        |

|   |            |
|---|------------|
| 3.3.2 Частота апатии при БАС. Клинические характеристики. ....  | 83         |
| 3.3.3 Корреляты апатии при БАС. ....  | 85         |
| 3.3.4 Апатия и исходы БАС .....   | 87         |
| 3.4 Характеристика поведенческих и эмоционально-волевых расстройств у<br>пациентов с БАС .....  | 87         |
| 3.4.1 Характеристика и оценка поведенческих нарушений у пациентов с БАС<br>.....  | 87         |
| 3.4.2 Оценка апатии у пациентов с БАС .....   | 103        |
| 3.4.3 Оценка аффективных нарушений и эмоциональных расстройств у<br>пациентов с БАС.....  | 106        |
| <b>ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>   | <b>109</b> |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>   | <b>118</b> |
| <b>ВЫВОДЫ .....</b>   | <b>119</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>   | <b>120</b> |
| <b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....</b>   | <b>121</b> |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>   | <b>122</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>  | <b>124</b> |
| <b>СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....</b>   | <b>145</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>   | <b>149</b> |
| Приложение 1 – Пересмотренная шкала нарушений функций при боковом<br>амиотрофическом склерозе (ALS Functional Rating Scale Revised, ALSFRS-R) | 149        |
| Приложение 2 – Система оценки стадии БАС Королевского Колледжа в<br>Лондоне, 2012.....  | 152        |
| Приложение 3 – Эдинбургская шкала оценки поведения и когнитивных<br>функций для пациентов с БАС .....   | 153        |
| Приложение 4 – Шкала когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment -<br>MoCA).....  | 163        |
| Приложение 5 – Шкала оценки здоровья пациента (Patient Health Questionnaire,<br>PHQ-9).....   | 164        |
| Приложение 6 – Тест Генерализованное Тревожное Расстройство ГТР-7 (General<br>Anxiety Disorder-7, GAD-7).....                                 | 165        |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Боковой амиотрофический склероз (БАС) - нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется поражением центральных и периферических двигательных нейронов. Основное проявление БАС – прогрессирующая мышечная слабость, которая в течение нескольких лет распространяется на все основные группы мышц и приводит к развитию дисфагии, респираторной недостаточности и вторичных осложнений [5, 7]. В большинстве случаев БАС приводит к смерти пациента в течение 2-3 лет от начала заболевания [150]. 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 [73].

Нарушения когнитивной и поведенческой сфер у пациентов страдающих БАС впервые были описаны в начале прошлого столетия [34]. Они 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) [45, 131, 160, 166]. Снижение беглости речи, памяти и концентрации внимания также относятся к часто диагностируемым симптомам при БАС [26].

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 лобно-височной деменцией (ЛВД), при этом чаще всего встречается поведенческий вариант болезни [6, 47, 116].

Своевременное выявление и оценка степени тяжести когнитивных и поведенческих нарушений имеет большое значение в отношении определения прогноза заболевания, разработки тактики симптоматической терапии и ведения пациентов с БАС, а также информирования родственников о вероятных особенностях поведения больных БАС [2]. Все это обуславливает необходимость своевременного клинического обследования пациентов с применением специализированных методов тестирования.

В настоящее время в отечественной клинической практике уделяется недостаточное внимание немоторным проявлениям БАС, в частности, когнитивным и поведенческим нарушениям у пациентов с данной болезнью. 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.

### **Степень разработанности темы**

Первые систематические исследования о наличии нарушений когнитивной сферы у пациентов с БАС датируются 2000-ми годами [45, 131]. Изучение когнитивных и поведенческих нарушений при БАС сохраняет актуальность и в настоящее время [8].

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о мультисистемности поражения центральной нервной системы при БАС [45]. Они позволяют рассматривать БАС и ЛВД как разные проявления единого спектра заболеваний. В 2009 году предложены 5 клинических фенотипов когнитивных и поведенческих нарушений при БАС [78].

Для оценки специфических и неспецифических когнитивных и поведенческих нарушений у данной категории пациентов была разработана Эдинбургская шкала скрининга когнитивных и поведенческих нарушений при

БАС (ECAS); в 2018 году была опубликован переведенный на русский язык вариант шкалы – ECAS-R [16], 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 были сопоставимы с результатами зарубежных исследований [8, 12].

Своевременное выявление различных симптомов БАС имеет важное значение для разработки тактики лечения, коррекции симптомов, оценки прогноза заболевания и определения тактики ведения пациента [2]. Пациенты с БАС на протяжении всего периода болезни нуждаются в регулярном наблюдении, что актуализирует проблему разработки и внедрения алгоритмов динамического наблюдения с учетом международных рекомендаций и организации паллиативной помощи пациентам с БАС.

В настоящее время недостаточно данных о когнитивных и поведенческих нарушениях в российской популяции больных БАС и не представлено результатов широкого наблюдения пациентов на разных стадиях болезни. Подобных комплексных исследований когнитивной и поведенческой сфер при БАС с использованием валидированных шкал, в России не проводилось, что явилось основанием для выбора темы настоящего диссертационного 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.

Уточнено 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 клинко-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 различных форм БАС и выявляются у 68% пациентов; специфичным и надежным инструментом для их оценки является шкала ECAS-R.

2. У пациентов с БАС и когнитивными нарушениями 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 наибольший 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. Запланированная диссертационная работа была одобрена локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) (Протокол №10 от 25.11.2020 г). Апробация работы проведена

на заседании Проблемной комиссии «Психиатрия, наркология, нервные болезни» и кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 17 сентября 2024 года (Протокол №4).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на всероссийских и республиканских научно-практических конференциях: «IV ежегодной конференции по БАС с международным участием», г. Москва, 28-29 мая 2021 г.; Международной научно-практической конференции «Психиатрия, неврология, нейрохирургия и реабилитация: грани интеграции» г. Самарканд 14-15 октября 2022г.; 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, наблюдение пациентов на всех этапах болезни. Автором лично составлена электронная база данных полученных результатов, проведен их статистический анализ и обобщение, сформулированы выводы и 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, гор. Уфа.

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 9 работ в ведущих рецензируемых научных журналах, входящих в базу данных SCOPUS, из них 4 – в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Получено одно свидетельство о государственной регистрации базы данных.

### **Объем и структура диссертационной работы**

Диссертация изложена на 165 листах машинописного текста, содержит 36 таблиц, иллюстрирована 10 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с результатами собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 195 источников, из них 17 отечественных и 178 зарубежных, списка иллюстративного материала и приложений.

## Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Клиническая характеристика и диагностические аспекты когнитивных и поведенческих нарушений у пациентов с БАС

Боковой амиотрофический склероз — прогрессирующее инкурабельное заболевание, характеризующееся поражением мотонейронов головного и спинного мозга, которое, по современным данным, не ограничивается страданием только двигательной системы [14]. Это заболевание долгое время считалось чисто двигательным расстройством, однако, по мере накопления новых данных, стало очевидным, что у многих пациентов с БАС развиваются, связанные с лобно-височной дисфункцией, когнитивные и поведенческие нарушения.

По этиологии нарушения высшей нервной деятельности при БАС могут быть психогенными, отражая реакцию пациента на тяжелое заболевание и органическими, развиваясь вследствие дегенерации центральных мотонейронов и разобщения лобно-подкорковых и лобно-височных связей. Разнообразные генетические факторы (в частности наличие гексануклеотидной экспансии в гене *c9orf72*) могут способствовать развитию психических нарушений. При БАС без явлений деменции риск развития реактивных аффективных расстройств остается наиболее высоким, особенно в первые месяцы после установки диагноза. В тяжелых случаях такие нарушения способны привести к суициду [132].

Когнитивные и поведенческие нарушения могут проявляться изменениями личностных особенностей, поведения, а также регуляторных когнитивных функций, языковых навыков и прочим. У пациентов возможно развитие повышенной раздражительности, навязчивых идей и снижение побуждения к социальному взаимодействию. У пациентов может регистрироваться снижение беглости речи, концентрации внимания и памяти [132].

Одним из наиболее частых проявлений нарушения когнитивных функций у пациентов с БАС является нарушение регуляторных функций. Они характеризуются появлением персевераций, нарушением процесса планирования, трудности переключения с одного задания на другое, формирования оценочных суждений. Степень развития таких структурных изменений как атрофия коры дорсолатеральных областей больших полушарий головного мозга соотносится с выраженностью дизрегуляторного синдрома. Одним из ранних признаков нарушения регуляторных функций у пациентов с БАС является снижение фонетической речевой активности (способности назвать определенное количество слов на одну букву за единицу времени).

В ходе развития БАС неизбежно присоединяются и другие симптомы [89, 100]. Самое выраженное отрицательное влияние на когнитивные функции пациента оказывает нарушение процессов, связанных с произвольным вниманием [114]. Развитие поведенческих нарушений (таких как апатия и пр.) коррелирует с нарушением регуляторных функций. Речевые нарушения у пациентов с БАС на практике бывает довольно трудно дифференцировать с одним из проявлений дизрегуляторного синдрома, снижения беглости речи [160]. В исследованиях проведенных А. Ceslis и соавт. [144], нарушения спонтанной вербальной продукции, независимо от варианта дебюта БАС, отмечались у 36% пациентов. Мета-анализ 57 исследований показал, что речевые нарушения при БАС проявляются в виде нарушения подбора слов, синтаксической и грамматической обработки речи и произношения слов. Патогенез их развития основывается на распространении дегенеративного процесса на заднюю, нижнюю лобную и верхнюю височную области [113]. Снижение вербальной продукции может быть сопряжено с наличием дизартрии. Наличие таких частых нейропсихиатрических проявлений при БАС, как апатия и депрессия, также могут оказывать влияние на выраженность речевых нарушений [160].

Нарушение социальных когнитивных функций включает в себя снижение способности к распознаванию эмоций, расстройство аффективной эмпатии, социального восприятия и социального поведения. Модель психического

состояния человека, или «понимание чужого сознания» часто обозначают как способность понимать психическое состояние других людей (их намерения, убеждения, эмоции и желания) и использовать эти данные для понимания и прогнозирования их поведения [114]. При БАС нередко нарушается способность распознавать психическое состояние других людей [144]. Обычно эти нарушения выражаются в снижении эмоционального контроля, нарушении восприятия эмоционального состояния других. Например, пациенты могут испытывать трудности с распознаванием эмоций по выражению лица. Пациентам трудно ориентироваться в непростых социально-психологических ситуациях, что проявляется нарушениями при выполнении теста на распознавание бестактности в социальных ситуациях (*faux pas*) [84, 120]. Эти проявления отражают дисфункцию орбитофронтальной и медиальной областей коры лобной доли [160].

Иногда у пациентов наблюдаются неконтролируемые эмоциональные вспышки, такие как смех и плач, обычно их вызывают соответствующие контексту ситуации. Патологические смех и плач являются отличительным признаком псевдобульбарного синдрома и свидетельствуют об изменениях в дорсолатеральной части префронтальной коры, а также в передней части поясной извилины. Нарушение социальных когнитивных функций затрудняет построение межличностных отношений, что, в свою очередь, нередко приводит к возникновению конфликтов с ухаживающими и родственниками, затрудняя уход за пациентами с болезнью двигательного нейрона [84].

В современной клинической практике диагностика поведенческих нарушений чрезвычайно сложна, поскольку основывается на информации предоставленной лицами, ухаживающими за пациентами. Первичные симптомы включают серьезные нарушения поведения и изменения личности, сопутствующие нарушению социального познания. Поведенческие нарушения при БАС чаще всего представлены возникновением апатии, встречающейся у почти 70% пациентов с БАС. Другие проявления включают в себя такие нарушения как расторможенность, эгоцентризм, ригидность ума, снижение социальной адаптации и потерю эмпатии и проникательности (анозогнозия) [34].

Апатия распространена в широком спектре неврологических заболеваний, таких как инсульт, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера и др.[115]. Согласно недавнему мета-анализу апатия встречается у 59% пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [147]. С точки зрения определения, апатию лучше всего рассматривать как отсутствие мотивации, которое со временем вызывает определенные функциональные нарушения. Потеря мотивации может проявляться нарушением целенаправленного поведения, познания и сопутствующих эмоциональных реакций [115]. Апатия может развиваться в результате неспособности установить связь между эмоционально-аффективными сигналами или выработать план действий, в связи с изменением поведения. Апатия является следствием повреждения структур префронтальной коры и связанных с ней подобластей базальных ганглиев [55].

Пациенты становятся раздражительными, глубоко эгоцентричными. По мере нарастания поведенческих и эмоционально-волевых расстройств, нарушаются социальные и вербальные навыки. Это чаще всего подтверждается родственниками и ухаживающими, но только после целенаправленного опроса. Эти проявления ярко контрастируют с незначительными когнитивными нарушениями, часто оцениваемых с помощью стандартных инструментов.

Частота апатии сильно различается в разных исследованиях, что отчасти связано с широким спектром диагностических инструментов и шкал оценки, которые использовались до настоящего времени [179]. Эти различия в распространенности могут отражать ограничения некоторых используемых универсальных шкал, которые, как правило, сильно ориентированы на физическую дисфункцию, что может привести к переоценке апатии при БАС. На сегодняшний день сопутствующие клинические признаки апатии остаются неясными. В то время, как бульбарный дебют заболевания был связан с более высоким уровнем апатии [87, 135], остается неясным, может ли начало или тяжесть бульбарной формы БАС способствовать развитию апатии. Апатия также была связана с нарушением исполнительных функций [103, 127] и депрессии [102,

103]. Таким образом, апатия может развиваться в результате лобно-височной дегенерации или наложиться на депрессию.

Ранняя диагностика когнитивных и поведенческих симптомов, таких как апатия, имеет прогностическое и клиническое значение. Наличие когнитивных нарушений постоянно ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом [49, 98, 178]. Напротив, взаимосвязь поведенческих изменений и прогноза преимущественно описывалась в контексте снижения когнитивных функций [98]. Все больше данных свидетельствует о том, что пациенты с БАС с когнитивными нарушениями имели более короткую выживаемость, при наличии у них сопутствующих поведенческих изменений, в частности, таких как апатия и расторможенность. Возможно, это было связано с более тяжелым неврологическим дефицитом и предполагало, что поведенческие изменения являются критическими прогностическими факторами при БАС [49].

Характерная особенность нарушения эпизодической памяти у пациентов с болезнью двигательного нейрона связана больше с нарушением процесса извлечения информации, чем ее хранения. Стоит отметить, что в большинстве случаев, степень выраженности нарушения эпизодической памяти остается умеренной. Дисмнестические изменения у пациентов с БАС могут быть обусловлены за счет нарушения регуляторных функций, в частности, нарушения внимания. Стоит заметить, что имеющиеся данные говорят о возможности вовлечения височной доли при БАС [160]. Эти заключения основывались на экспериментальных животных моделях. Исследования проводили на трансгенных мышях, экспрессия гена SOD1 которых была снижена. Вызывает интерес и то, что уже пресимптомной стадии может наблюдаться повреждение ГАМК-ергической системы гиппокампа с развитием нарушения памяти и поведенческих коррелятов тревоги [113].

Нарушения памяти у пациентов, страдающих БАС, прогрессируют совместно с нарастанием выраженности атрофических изменений височных долей и носят стационарный характер [120]. В случаях сочетания БАС с выраженными нарушениями памяти гиппокампального типа, с нарушениями процессов

кодирования и извлечения информации, снижением обучаемости, конфабуляциями, можно говорить о сочетании БАС с болезнью Альцгеймера. В случае последнего характерно развитие вербальных нарушений по типу логопенической афазии, для которой свойственно выраженное нарушение подбора слов [160].

Для диагностики типа нейропсихиатрических нарушений у пациентов с БАС используются диагностические критерии ALS-FTSD [34]. Впоследствии они были модифицированы (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Диагностические критерии когнитивных и поведенческих нарушений при заболеваниях спектра БАС-ЛВД (по M.J. Strong и соавт. [34]) и их клиническая характеристика

| Варианты БАС-ЛВД                                | Сокращение | Характеристики  |
|---|------------|---|
| БАС с когнитивными нарушениями                  | БАСкн      | Нарушение регуляторных/социальных когнитивных функций с/без речевых нарушений   |
| БАС с поведенческими нарушениями                | БАСпн      | Апатия с/без других поведенческих нарушений или наличием двух и более видов поведенческих и когнитивных нарушений, характерных для ЛВД  |
| БАС с когнитивными и поведенческими нарушениями | БАСкпн     | Наличием признаков, характерных для вариантов с когнитивными и поведенческими нарушениями   |
| БАС с ЛВД                                       | БАС-ЛВД    | Прогрессирующие когнитивные и поведенческие нарушения (по данным анамнеза или наблюдения) и наличие трех и более видов поведенческих и когнитивных нарушений, характерных для ЛВД |
| БАС с сопутствующей деменцией                   | БАС-Д      | БАС с сопутствующей болезнью Альцгеймера или любой иной деменцией, чем ЛВД  |
| Синдром напоминающий ЛВД с БАС                  |            | Заболевание, патоморфологическая картина которого соответствует ЛВД с характерными изменениями для БАС, однако клиническая картина не соответствует диагностическим критериям     |

Примечание. БАС – боковой амиотрофический склероз, ЛВД – лобно-височная деменция.

В 2017 году диагностические критерии когнитивных и поведенческих нарушений при БАС (ALSFTD-1) [78] были пересмотрены (ALSFTD-2) чтобы включить в себя новую категорию - БАС сочетанными когнитивными и поведенческими нарушениями (БАСкпн), диагностические критерии других категорий также были скорректированы, что позволило им стать более точными в определении ранних когнитивных нарушений [34, 190], особое внимание было уделено речевым нарушениям [34].

Скрининг на наличие когнитивных нарушений в клинической практике можно провести, оценив показатель беглости речи. Формальный диагноз основывается на нейропсихологической оценке, демонстрирующей либо явное ухудшение когнитивных способностей фронтального типа, либо языковые нарушения [34]. Очень похожий когнитивный фенотип, при отсутствии поведенческих нарушений, также может наблюдаться при первичном боковом склерозе [148].

Пациенты с БАС и сопутствующей деменцией обычно демонстрируют клиническое течение прогрессирующей амнестической деменции, которая типична для БАС с ранними нарушениями эпизодической памяти, с очевидной атрофией гиппокампа на МРТ головы. Случаи коморбидности БАС и болезни Альцгеймера встречаются довольно редко [160].

Противоречивые результаты демонстрируют работы, проводимые в области исследования течения когнитивных нарушений при БАС. Изначально считалось, что прогрессирование когнитивных и двигательных нарушений происходит одновременно [160]. Зависимости между выраженностью когнитивных нарушений и стадией заболевания срезовые исследования, в большинстве случаев, продемонстрировать не смогли. Разную приверженность к дегенеративным процессам различных отделов головного мозга, проявляющуюся в разном темпе прогрессирования моторных и когнитивных расстройств, показали некоторые лонгитюдные исследования [67].

Также замечено, что у тех пациентов, у которых когнитивные нарушения присутствовали в дебюте болезни, в перспективе наличествовало нарастание

нейропсихологических расстройств. При этом, если в начале болезни когнитивных нарушений не отмечалось, то они и редко возникали впоследствии [67]. Бульбарный синдром, симметричное вовлечение конечностей при спинальном варианте начала заболевания являются предвестниками более выраженного когнитивного дефицита при БАС [81].

Роль когнитивного резерва (КР) в развитии когнитивных нарушений у больных с БАС спорна [71, 192]. Нарушения способности называния и регуляторных и социальных когнитивных функций у пациентов с БАС, которые демонстрировали более высокие показатели КР, были менее выражены в сравнении с пациентами с противоположными значениями. Вместе с тем корреляции между показателем беглости речи и КР не было установлено. Эпизодическая память у пациентов с более высоким КР при первой оценке была относительно высокой, однако она стала значительно хуже через 16 месяцев, в сравнении с теми, чей КР изначально был средним или низким. На основании вышеизложенного, можно говорить о разном влиянии КР на определенные когнитивные функции: в одних случаях оттягивает момент развития их во времени, увеличивает темпы прогрессирования (память), в других – он снижает выраженность нарушений (а именно, относительно сохранными остаются социальные когнитивные и регуляторные функции) [81, 192].

Нарушение праксиса, вербальной памяти и регуляторных функций (нарушение когнитивного торможения, фонетической активности) диагностируются у пациентов уже на пресимптомной стадии. Во время манифестации двигательных нарушений у пациентов отмечается нарушение регуляторных функций, снижение сложных видов внимания, расстройства речи, такие пациенты плохо выполняют тесты на время. Вербальная память, а также зрительно-пространственные функции в тоже время остаются относительно сохранными [18, 140].

## 1.2 Молекулярно-генетические механизмы развития когнитивных расстройств при БАС

Морфогенез когнитивных и поведенческих нарушений у пациентов с болезнью двигательного нейрона разнообразен [18]. Генетическое сходство у пациентов с БАС и пациентов, имеющих психические расстройства, неоднократно продемонстрировано обширными исследованиями [152]. Самой изученной мутацией, которая имеется как при БАС, так и при ЛВД, является гексануклеотидная экспансия в гене *c9orf72* [1, 99]. По данным мировой литературы, эта мутация выявляется у 40% больных с семейной формой БАС, у 30% больных с семейной формой ЛВД и у 50-70% пациентов с сочетанием семейной формы БАС и ЛВД [23]. Частота данной мутации в спорадических случаях ниже и составляет около 8% при БАС и 15-20% в случаях сочетания БАС и ЛВД [138]. На территории Российской Федерации эта мутация встречается в 15% случаев у пациентов семейной формы БАС и 2,5% среди спорадической (по данным исследования популяции г. Москвы и Московской области) [62].

Наличие гексануклеотидной экспансии в гене *c9orf72* проявляется широким клиническим разнообразием неврологических симптомов и синдромов, так нередко проявления паркинсонизма, кортико-базальной дегенерации, психотических нарушений, суицидального поведения и др. [138]. Также наличие мутации у родственников пациентов, страдающих БАС, по-видимому, может предопределять повышенный риск возникновения психических нарушений [151].

*C9orf72* представляет собой альтернативно сплайсированный ген, кодирующий три белковых транскрипта, функции которых полностью не выяснены. Молекулярные изменения демонстрируют, что белок локализуется в ядре и структурно подобен белкам DENN, которые содержат фактор обмена гуаниновых нуклеотидов, позволяющий им взаимодействовать с белками RABGTPase и регулировать мембранный транспорт из ядра [61, 182]. Недавние исследования демонстрируют, что белок *c9orf72* играет роль в эндосомальной

деградации и лизосомальном гомеостазе, а также направляет стрессовые гранулы (SG) на аутофагию [20]. Достоверная физиологическая роль белков, кодируемых геном *c9orf72*, остается неизвестной. Количество гексануклеотидных повторов в этом гене в норме колеблется от 2 до 25, в то время как у пациентов с БАС и ЛВД их количество может достигать от 100 до 1000 [99]. Считается, что при наличии умеренного увеличения числа повторов GGGGCC в гене *c9orf72* (от 22 до 30) возрастает риск развития психических нарушений у пациентов с ЛВД и сочетанием БАС и ЛВД, а также с атипичным паркинсонизмом [63, 83, 104, 171]. Различная пенетрантность и феномен антиципации являются характерными процессами, происходящими в гене *c9orf72*, имеющим мутации [27, 54]. Стоит отметить немаловажную роль эпигенетических факторов, способных влиять на количество GGGGCC повторов в различных тканях, делая такую мутацию нестабильной [110]. По данным МРТ-исследования описан ряд биомаркеров носительства мутации гена *c9orf72*, а именно атрофию левого хвостатого ядра, таламуса, скорлупы, определенных участков височной, теменной и затылочной долей [57, 90, 121, 133], а также признаки повреждения трактов белого вещества головного мозга [136]. Примечательно то, что признаков атрофии головного мозга у асимптомных носителей гена *C9orf72* в работе М.К. Floeter и соавт. [120] выявлено не было. Существовавшая ранее гипотеза о дебюте психических нарушений у носителей гексануклеотидной экспансии в гене *C9orf72* до развития видимых структурных изменений в головном мозге последними проведенными исследованиями не подтвердилась [136]. Уровни легких и тяжелых нейрофиламентов и белка поли(GP) в биологических жидкостях могут быть использованы в качестве биомаркеров мутации в гене *c9orf72* [28, 145].

Важно, что, невзирая на исключение из анализа пациентов, которые являются носителями повторов в гене *C9orf72*, связь между БАС и психическими расстройствами сохраняется [107]. Развитие нейропсихических нарушений у пациентов с БАС-ЛВД также, возможно, может быть связано с мутациями в локусах *TBK1*, *PGRN*, *CHCHD10*, *TUB4A*, *VCP* и обладает теми же

молекулярными механизмами, схожими с таковыми при мутации в гене C9orf72 [33, 68].

### **1.3 Патоморфологические и нейровизуализационные изменения ЦНС при когнитивных и поведенческих нарушениях у пациентов с БАС**

Гистологическое исследование часто обнаруживает наличие внутриклеточных включений в нейронах головного мозга пациентов с БАС, которые содержат фосфорилированный патологический белок TDP-43 [33]. У ½ пациентов, страдающих ЛВД, также выявляются аналогичные изменения [105].

На основании морфологии и распределения TDP-43 можно распределить на 4 типа (ABCD), первые два определяются как округлые интрацитоплазматические агрегаты [67]. Примечательно, что из 4 известных типов белка TDP-43 у пациентов с БАС и сочетанием БАС и ЛВД встречается тип В [126]. В структурах головного мозга в зависимости от стадии заболевания можно обнаружить разное распределение белка TDP-43. Первая стадия характеризуется концентрацией белка TDP-43 в нейронах гранулярного слоя премоторной коры, в передних рогах спинного мозга (в частности, альфа-мотонейронах) и в нейронах двигательных ядер черепных нервов ствола головного мозга. Вторая стадия характеризуется поражением ретикулярной формации и премозжечковых ядер. На третьей стадии включения TDP-43 присутствуют в префронтальной неокортексе (в прямой и орбитальной извилинах, сенсорных областях), базальных ганглиях (полосатое тело и нижние холмики), а на завершающей стадии обнаруживается в нейронах переднемедиальных областях височных долей и гиппокампа [165].

Интересно, что подобный механизм распространения белка TDP-43 в нейронах головного мозга схож с тем, что происходит при поведенческом варианте ЛВД, с тем условием, что это распространение развивается в обратном порядке. Первоначально патологический белок определяется в структурах

префронтальной коры и миндалевидном теле, затем распространяется на нейроны базальных ганглиев, таламуса и красных ядер, но уже в развернутой стадии заболевания белок TDP-43 обнаруживается в нейронах моторной коры, ядрах ствола, нейронах передних рогов спинного мозга и зрительной коре [165].

Роль микроглии в развитии нейродегенеративного процесса не менее важна. В частности, при БАС наблюдается ее активация, выражающаяся в переключении с нейропротективного фенотипа M1 на нейротоксичный фенотип M2, что в свою очередь запускает развитие асептического воспаления и усугубляет процесс гибели нейронов [156].

Работы последних лет продемонстрировали взаимосвязь между БАС – ЛВД и шизофренией относительно патоморфологической картины. Те очевидные нейродегенеративные процессы, которые происходят при БАС, для шизофрении не характерны, но одновременно посмертные гистологические исследования показали схожие атрофические изменения в гиппокампе, префронтальной коре, таламусе, а также признаки активации микроглии [108, 112].

В исследованиях с использованием нейровизуализации, а именно магнитно-резонансной томографии (МРТ) регистрировались весьма незначительные изменения структуры головного мозга [174]. Исследования S. Chenji и соавт. [76] показали наличие признаков дегенерации мозолистого тела, поясной извилины и верхнего продольного пучка у пациентов с БАС и когнитивные нарушения по дизрегуляторному типу, в сравнении с пациентами с БАС, у которых отсутствуют когнитивные нарушения. У пациентов первой группы было более выражено поражение белого вещества головного мозга, воксельная морфометрия головного мозга у пациентов с БАС, имеющих когнитивные и поведенческие нарушения выявила значимое истончение серого вещества коры лобной, височной долей, островка, а также подкорковых структур, в частности хвостатого ядра и таламуса. Наряду с этим, наблюдается корреляция между наличием только лишь моторных нарушений с истончением отвечающей за эту функцию областью коры головного мозга у пациентов с БАС [81, 82, 170].

Когнитивные нарушения при БАС рассматриваются многими исследователями как «синдром разобщения». Это объясняет микроструктурные изменения белого вещества и лобно-подкорковой области головного мозга у пациентов с БАС по результатам проведенной МР-трактографии. Нарушение связей между различными отделами головного мозга могут объяснить большинство когнитивных нарушений [192]. Данные электроэнцефалографии (ЭЭГ) у пациентов с БАС продемонстрировали уже с ранних стадий заболевания разобщение когнитивно-поведенческих и моторных нейрональных сетей. Подобные нарушения выражаются в виде нарастающего повышения активности верхней височной и нижней лобной извилин правого полушария головного мозга, на фоне постепенного снижения изначально высокой активности моторной и префронтальной коры. Предвестником развития когнитивных и поведенческих нарушений у пациентов с БАС считается функциональная активность левой дорсолатеральной префронтальной коры [71].

Относительно недавно стал использоваться метод функциональной МРТ (фМРТ), в единичных исследованиях было продемонстрировано снижение активности теменной доли и структур мозжечка у пациентов с БАС, имеющих когнитивные нарушения [140]. Исследования с применением фМРТ в состоянии покоя продемонстрировали, что нарушения коннектома мозга различаются в зависимости от профиля когнитивных нарушений у пациентов с БАС и, вероятно, непосредственно связаны с их развитием [72]. Нарушение модели психического связано с недостаточным метаболизмом в области верхней лобной извилины и добавочной моторной коры обоих полушарий наглядно показаны в работах, использовавших метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [18].

Обнаружена некоторая схожесть морфологии шизофрении и сочетания болезни двигательного нейрона с ЛВД в результатах проведенных нейровизуализационных методов исследования. Атрофические изменения в медиальной фронтальной коре, латеральной височно-затылочной извилине, средней, нижней и верхней височных извилинах, коре передней поясной извилины, островке, орбитофронтальной коре, хвостом ядра, ядрах зрительного

бугра, скорлупе, латеральной затылочной коре обеих полушарий и в правом полушарии мозжечка наблюдались при обоих заболеваниях [58, 181]. Поражение передней поясной извилины и островка указывает на вовлечение в патологический процесс так называемой сети значимости (salience network), которая отвечает за выявление, анализ и интегрирование эмоционально значимых стимулов. Развитие симптоматики ЛВД и шизофрении происходит вследствие нарушения функционирования этой сети [88, 194].

Снижение толщины орбитофронтальной коры и левой прецентральной извилины связано с развитием у пациента с БАС апатии. Наряду с этим уменьшение толщины поясной коры и височной области правого полушария коррелирует со степенью выраженности расторможенности [80].

#### **1.4 Диагностика и лечение когнитивных и поведенческих нарушений при БАС**

Диагностика когнитивных нарушений при БАС основывается на использовании ряда психометрических шкал. Следует заметить, что при этом заболевании далеко не все шкалы подходят для оценки когнитивных функций. К примеру, нельзя считать достаточно информативным использование широко известной во врачебном сообществе краткой шкалы оценки психического статуса для выявления когнитивных нарушений при БАС. В систематическом обзоре, проведенном Т. Тауле и соавт. [153], продемонстрировано, что при оценке когнитивных нарушений при БАС эффективные психометрические свойства обнаружены у Теста распознавания психического состояния по глазам (RMET), тестов лобной дисфункции и Адденброкского теста когнитивной оценки. При анализе результатов Эдинбургской шкалы скрининга когнитивных и поведенческих нарушений при БАС (ECAS) и Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA) также были получены хорошие результаты. Из вышеперечисленных инструментов у Теста распознавания психического

состояния по глазам, который используется для оценки социальных когнитивных функций, и скрининговой шкалы ECAS, выявлялось некоторое преимущество, так как именно эти психометрические инструменты исследовались в группах пациентов с БАС.

Тест ECAS зарекомендовал себя хорошим инструментом для диагностики когнитивных и поведенческих нарушений, и может использоваться у пациентов имеющих как вербальный дефицит, так и двигательные нарушения в руке. На выполнение всех заданий шкалы отводится ограниченное время - не более 15 мин [16].

Опросник ECAS разделен на две части: первая проводится при участии пациента, вторая с ухаживающим лицом (вторую часть теста желательно проводить без присутствия пациента). Первая часть содержит десять заданий различного характера. Исследуются следующие показатели: исполнительные функции, беглость речи, языковые навыки (называние, понимание и правописание). Изучение нарушения памяти проводится путем оценки узнавания, процессов непосредственного и отсроченного воспроизведения, зрительно-пространственного восприятия, восприятия отношений. Во второй части теста содержатся вопросы для оценки поведенческих нарушений, наличия апатии [39], изменения вкусовых предпочтений, потерю эмпатии/симпатии, стереотипное/компульсивное/ритуалистическое поведение. Отдельной графой расположены вопросы для проведения скрининга психоза, характера манифестации поведенческих расстройств. Выполнение теста осуществляется путем опроса родственников пациента и ухаживающих за ним – это позволяет оценить степень выраженности поведенческих нарушений. Максимальное количество баллов при опросе ухаживающих – 10 баллов, на наличие психоза – 3 балла. Явления частичной агнозии у пациентов БАС обуславливают важность привлечения родственников в оценке когнитивно-поведенческой сферы в отношении апатии и нарушения регуляторных функций [36].

В настоящее время шкала ECAS переведена и адаптирована на множество языков, а также валидирована для тестирования пациентов с БАС [44, 186]. Для

частого тестирования пациентов у ECAS имеются дополнительные варианты. В качестве альтернативы ECAS можно использовать шкалы БАС когнитивного и поведенческого скрининга (ALS-CBS) или БАС-ЛВД-КОГ. Стоит заметить, что психометрические свойства последней, по современным данным, недостаточно изучены [163].

В результатах исследования Канадского консорциума по нейровизуализации БАС сообщается о возможном искажении при использовании британских нормативов в группах пациентов, относящихся к североамериканской популяционной группе. Это позволяет сделать вывод о разных нормативах для разных популяций [86]. По предварительным данным, хорошие психометрические свойства показал аудитивный тест на речевые и регуляторные нарушения (Convenient Auditory – Based Language and Executive function Test, CABLET), который был предложен пациентам с БАС для оценки когнитивных нарушений. Проведение такого теста занимает всего около 5 мин [79]. Тест на называние глаголов действия также является скрининговым инструментом для диагностики когнитивной дисфункции, его результаты коррелируют не только с общим показателем шкалы ECAS, но и, в частности, показателями в доменах, отражающих нарушения речи и регуляторных функций [25].

Для лечения БАС с когнитивными нарушениями применяют симптоматическую терапию, нутритивную и респираторную поддержку, поддерживающую реабилитацию и паллиативную помощь. В том случае, если у пациента диагностируются симптомы ЛВД, в лечении целесообразно использование нейролептиков, нормотимиков и мемантина. При сочетании БАС и болезни Альцгеймера применяются ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Такие препараты как рилузол, эдаравон, тоферсен, албриоза и др., используемые в некоторых странах для лечения БАС, не изучены в отношении их влияния на когнитивную и поведенческие сферы [97, 124, 143].

Таким образом, в настоящее время, очевидно, что БАС – это заболевание, которое поражает не только двигательные нейроны, но и другие системы головного мозга. Среди немоторных проявлений особое внимание занимают

когнитивные и поведенческие нарушения, что позволило говорить о спектре заболеваний БАС – ЛВД, однако, выраженность нарушений может варьировать от легких, при типичном БАС до тяжелых при БАС - ЛВД. В настоящее время недостаточно данных о распространенности когнитивных нарушений при БАС в различных популяциях, их связи с поведенческими расстройствами. Неясны клинико-патогенетические особенности названных расстройств. Не валидированы шкалы для оценки когнитивных нарушений при БАС. Отсутствуют исследования по лечению когнитивных и поведенческих нарушений при БАС.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материал исследования

#### 2.1.1. Характеристика клинического материала

Набор пациентов проводился в условиях стационара с 2020 по 2023 гг., куда направлялись все пациенты с подозрением на БАС, выявленные на территории Республики Башкортостан. Диагноз БАС у всех исследуемых пациентов был верифицирован во время плановой госпитализации в медицинские организации г. Уфы, а именно в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканскую клиническую больницу им. Г.Г. Куватова и Клинику Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критерии включения:

1. Ясное сознание.
2. Наличие достоверного или вероятного диагноза «боковой амиотрофический склероз», соответствующий пересмотренным критериям El Escorial, с учетом результатами игольчатой электромиографии и магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга.

Критерии исключения:

1. Нарушение сознания, возникающее в терминальной стадии болезни.
2. Наличие тяжелой соматической, психической или неврологической (включая фронтотемпоральную деменцию) коморбидности.

На основании клинико-неврологического обследования 72 пациентов со спорадической формой БАС была сформирована группа для оценки надежности ECAS-R – 56 человек и основная группа для анализа когнитивных и

поведенческих нарушений из 50 пациентов. Некоторые пациенты (n=34) были включены в обе группы и дважды проходили тестирование по ECAS-R с перерывом не менее 6 мес. Основные клинико-демографические показатели пациентов представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Клинико-демографические показатели пациентов и участников контрольных групп

| Параметры  | Основная группа, n=50 | Группа валидации, n=56    | Контроль, основная группа, n =50 | Контроль для группы валидации, n=26 |
|--|-----------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Возраст, Ме [Q1; Q3]                                     | 62,5 [39; 77]         | 62,5 [58; 68]             | 61[57; 68]                       | 61,5[58; 62]                        |
| Пол (мужчины/женщины), n (%)                             | 31 (62%)/<br>19 (38%) | 35 (62,5%)/<br>21(37,5%)  | 30 (60%)/<br>20 (40%)            | 16 (61,5%)/<br>10 (38,5%)           |
| Начало заболевания (бульбарное/спинальное начало), n (%) | 11(22%)/39<br>(78%)   | 13(23%)/43(<br>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%)                  |                                  |                                     |
| Уровень образования (высшее/среднее), n(%)               | 18 (36%)/<br>32 (64%) | 24 (42,8%)/<br>32 (57,2%) |                                  |                                     |
| Семейное положение (в браке/не состоит в браке), n (%)   | 39 (78%)/<br>11 (22%) | 41 (73%)/15<br>(27%)      |                                  |                                     |

## Продолжение таблицы 2.1

|                              |             |             |  |  |
|------------------------------|-------------|-------------|--|--|
| Оценка ALSFRS-R, Ме [Q1; Q3] | 40 [36; 42] | 40 [36; 42] |  |  |
|------------------------------|-------------|-------------|--|--|

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

Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от формы заболевания по Хондариану О.А. [15]: бульбарная (БФ), шейно-грудная (ШГФ), пояснично-крестцовая (ПКФ), первично-генерализованная (ПГФ) и высокая (ВФ). Удельный вес пациентов в основной группе с ПКФ– 52 % (26 человек), с ШГФ – 26% (13 человек), БФ – 22 % (11 человек) и ПГФ– 46 % (25 человек), с ШГФ – 31% (18 человек), БФ – 23 % (13 человек) в группе для валидации. Распределение пациентов БАС по форме заболевания представлено на рисунке 2.1.

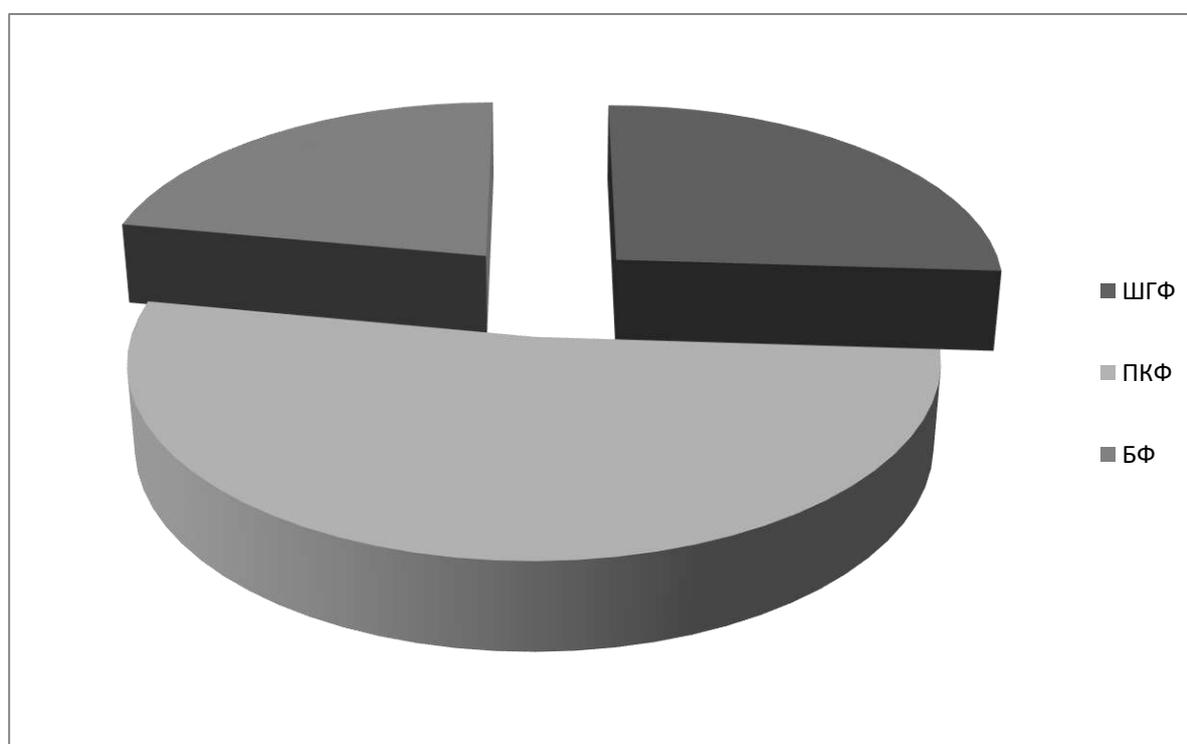


Рисунок 2.1 – Распределение пациентов БАС в зависимости от формы заболевания

Пациенты также были распределены по классификации возрастных категорий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в зависимости от возраста дебюта (Таблица 2.2, Таблица 2.3).

Таблица 2.2 – Распределение пациентов по классификации возрастных категорий ВОЗ в основной группе

| Группы по возрасту дебюта заболевания | Показатель |
|---------------------------------------|------------|
| до 44 лет                             | 2 (3%)     |
| 45 - 59 лет                           | 14 (25%)   |
| 60 - 74 года                          | 33 (58%)   |
| 75 лет и более                        | 8 (14%)    |

Таблица 2.3 – Распределение пациентов по классификации возрастных категорий ВОЗ в группе валидации

| Группы по возрасту дебюта заболевания | Показатель |
|---------------------------------------|------------|
| до 44 лет                             | 2 (4%)     |
| 45 - 59 лет                           | 12 (24%)   |
| 60 - 74 года                          | 29 (58%)   |
| 75 лет и более                        | 7 (14%)    |

В исследование не были включены 4 человека, проходившие лечение в вышеупомянутых стационарах, в период с 2020 по 2023 гг. Два пациента категорически отказались от заполнения шкал, еще 2 человека поступили в стационар в тяжелом состоянии на терминальной фазе болезни.

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Клинико-неврологический метод

Клинико-неврологическое исследование проводили дважды. Метод включал сбор жалоб и анамнеза заболевания и жизни, семейного анамнеза, оценку клинической картины и исследование неврологического статуса. В индивидуальную анкету каждого пациента заполнялись данные о возрасте больного на момент начала и диагностики заболевания, времени появления первых симптомов, форму и стадию БАС.

Исследование неврологического статуса проводили по стандартной методике. Наличие пирамидной симптоматики в виде возникновения псевдобульбарного синдрома центральных парезов, оживления глубоких рефлексов, появления патологических кистевых, стопных рефлексов и хоботкового рефлекса, повышения мышечного тонуса свидетельствовало о наличии вовлечения в патологический процесс центрального мотонейрона. Поражение нижнего мотонейрона определяли при наличии бульбарного синдрома, периферических парезов, фасцикуляций и мышечных атрофий.

Тяжесть функционального дефицита исследовалась по Пересмотренной шкале нарушений функций при БАС – ALS Functional Rating Scale Revised, ALSFRS-R (Приложение 1). Максимальное количество баллов – 48, что соответствовало полной функциональной способности больного, а минимальное – 0 соответствовало максимально выраженному функциональному дефициту пациента.

По классификации King`s college определялись стадии БАС (Приложение 2); 1 стадия – вовлечение 1-го уровня цереброспинальной оси; 2 стадия – вовлечение 2-го уровня; 3 стадия – вовлечение 3-го уровня; 4А стадия – наличие показаний к гастростомии; 4В стадия – необходимость проведения неинвазивной

вентиляции легких (НИВЛ), 5 стадия – использование инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) [24].

### 2.2.2. Психометрический метод

Нейропсихологические нарушения оценивались с помощью следующих шкал:

#### 1. Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений (ECAS)

Тест включает в себя следующие части: первая часть (заполняется с пациентом) оценивает наличие когнитивных нарушений в специфичных (языковые навыки, беглость речи, исполнительные функции), неспецифичных (память, зрительно-пространственное восприятие) для БАС областях. Такое разделение существует для удобства дифференцировки когнитивных изменений, связанных как с БАС, так и с другими причинами изменений когнитивных функций, которые чаще всего распространены у людей пожилого возраста, к примеру, болезни Альцгеймера [162] или патологии сосудов. Пациент может ответить на заданные вопросы устно, либо посредством комбинации указывания на предлагаемые варианты и написания отдельных заданий. Разработан данный дизайн для удобства опроса пациентов с явлениями дизартрии или имеющих двигательные нарушения в ведущей руке. Максимальная оценка по шкале ECAS составляет 136 баллов (специфичные для БАС 100 баллов, неспецифичные для БАС 36 баллов). Выполнение теста должно занимать не более чем 15 минут [162].

Вторая часть шкалы представляет собой опросник заполняющийся при общении с лицами, осуществляющими уход за пациентом. Рекомендуется проводить его без присутствия пациента (Приложение 3).

#### 2. Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA — от англ. Montreal Cognitive Assessment) – часто используемый инструмент для скрининга на

когнитивные и поведенческие нарушения [180]. С помощью теста МоСА можно оценить ряд когнитивных функций: кратковременную память, пространственно-зрительные способности, исполнительные функции, внимание, концентрацию, языковые навыки, абстрактное мышление, ориентировку в пространстве и времени (Приложение 4).

3. Тест чтения психологического состояния по взгляду (RMET — от англ. Reading the Mind in the Eyes). Состоит из 36 демонстрационных карточек для тестирования и 1 карточку с объяснениями заданий. На карточках изображена область вокруг глаз разных актеров, среди них равное количество женщин и мужчин, изображающих различные чувства и эмоции. После просмотра карточки пациенту предлагалось выбрать из четырех вариантов ответа наиболее подходящее описание психического состояния изображенного человека. Пороговым значением, ниже которого можно говорить о наличии нарушения модели психического состояния считают 22 балла [155, 172].
4. Тест Экмана использовался с целью изучения способности распознавать невербальное проявление чужих эмоций, направленного на способности человека распознать эмоцию на лице собеседника. Умения распознавать микровыражения на лице персонализированы. Считается, что уровень этих умений больше говорит об эмоциональных способностях испытуемого. Тест состоит из 60 карточек для тестирования. На карточках изображены мужчины и женщины, представленные в равном количестве (являющиеся актерами), испытывающие разные эмоции и чувства. К каждой карточке предлагается всегда одни и те же варианты ответов (гнев, презрение, страх, счастье, печаль, удивление). Только один из шести вариантов является верным [17].
5. Апатия оценивалась по Шкале оценки апатии (AES – Apathy Evaluation Scale) [123], используется для диагностики апатии при неврологических и психиатрических заболеваниях. Предложенная шкала основана на определении апатии как первичного нейропсихологического синдрома

снижения мотивации, который не связан с когнитивными нарушениями, изменением сознания или эмоциональными нарушениями. Она разделена на три концепции мотивации. Во-первых, поведенческий аспект, который представляет собой уменьшение работоспособности, целенаправленного поведения, снижение инициативы и отсутствие прикладываемых усилий. Во-вторых, когнитивный – связанный с отсутствием целей, интересов, ценностей, любопытства. В-третьих, эмоциональный аспект, который представляет собой безразличное эмоциональное состояние и уменьшение эмоциональных реакций на происходящие события. В шкале AES 18 утверждений, на которые предлагается ответить следующими вариантами ответов: 1 – совсем не верно; 2 – скорее неверно; 3 – скорее верно; 4 – определенно верно, оценивая свое самочувствие за последние 4 недели. За каждый ответ присваивается балл от 1 до 4. Пороговые баллы Шкалы оценки апатии располагаются в промежутке от 18 до 72. При оценке здоровых взрослых по AES ранее получены следующие результаты –  $26 \pm 6$  баллов [123].

6. Тест PHQ-9 (Patient Health Questionnaire — Опросник здоровья пациента) - опросник для самостоятельного скрининга и измерения тяжести депрессивного расстройства. Заполнение опросника требует минимальных временных затрат [117, 149]. Пациенту предлагается оценить свое состояние за последние 2 недели, ответив на 9 вопросов с вариантами ответов «ни разу», «несколько дней», «более половины времени», «почти каждый день», которым соответствует баллы от 0 до 3. Максимальный суммарный балл по шкале PHQ – 9 составлял 27 баллов. Тяжесть депрессивного расстройства определяется количеством набранных баллов: 0-4 – отсутствие депрессивного расстройства или минимальный уровень его проявления, 5-9 умеренный уровень, 10-14 умеренно-тяжелый уровень и 15-21 тяжелый уровень депрессии [176]. Шкала PHQ-9 представлена в приложении 5.

7. Тест ГТР-7 (GAD-7) — краткий опросник для самостоятельного скрининга и измерения тяжести генерализованного тревожного расстройства. Пациенту предлагается оценить свое состояние за последние 2 недели, ответив на 7 вопросов с вариантами ответов «никогда», «несколько дней», «более половины дней», «почти каждый день», которым соответствует баллы от 0 до 3. Уровень тревожности определяется количеством набранных баллов: 0-4 – минимальный уровень, 5-9 умеренный уровень тревожности, 10-14 средний уровень и 15-21 высокий уровень тревожности. [19]. Тест ГТР-7 представлен в приложении 6.

### 2.2.3 Лабораторно-инструментальный метод

Лабораторные обследования:

- Общий клинический анализ крови включал определение следующих показателей: лейкоциты (WBC — white blood cells — белые кровяные тельца), эритроциты (RBC — red blood cells — красные кровяные тельца), гемоглобин (HGB — hemoglobin), средний объем эритроцитов (MCV — mean corpuscular volume), тромбоциты (PLT — platelets), гематокрит (HCT — hematocrit), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH — mean concentration hemoglobin), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration), цветовой показатель, скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Лейкоцитарная формула: лимфоциты (LYM — Lymphocyte), моноциты, гранулоциты (Gr), нейтрофилы, палочкоядерные, сегментоядерные, эозинофилы (EOS- Eosinophils), базофилы (Baso- Basophil). Лабораторные показатели получали на гематологическом анализаторе MicroCC-20 Plus.
- Биохимический анализ крови включал определение в крови общего белка, общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина,

креатинфосфокиназы. Анализ проводился на биохимическом анализаторе Mindray BS-120.

Инструментальные методы обследования:

- Нейровизуализация (магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга). Проводилась целью подтверждения диагноза (для исключения вторичного синдрома БАС) на аппарате МРТ Simens Symphony 1,5 Т.
- Игольчатая электромиография – оценивалось наличие показателей свидетельствующих о признаках поражения периферического мотонейрона. Проводилось на электромиографе «Нейрософт – МВП - 4».
- Спирография – исследовалась функция внешнего дыхания, в частности, такие параметры, как ЖЕЛ, у пациентов с признаками дыхательной недостаточности. Исследование проводилось на спирографе BTL 08 Spiro.

#### **2.2.4. Методы проведения систематического обзора и мета-анализа**

Для проведения мета-анализа частоты апатии был проведен поиск в трех 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: языковых или временных ограничений не применялось. Были приняты все дизайны наблюдательных исследований, за исключением клинических случаев, исследований с возрастными и гендерными ограничениями и серий случаев с участием менее 10 человек. Исследования, в которых участвовали пациенты с болезнью двигательных нейронов, отличными от БАС (включая первичный

латеральный склероз и прогрессирующую мышечную атрофию), были исключены из анализа.

Заголовки и аннотации всех ссылок проверялись автором, а полные тексты статей проверялись совместно с научным руководителем, чтобы определить, соответствуют ли они критериям включения. Неопределенности обсуждались с экспертом. Далее поиск исследований проводился через списки литературы и цитирования подходящих исследований. Рисунок 2.2 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.

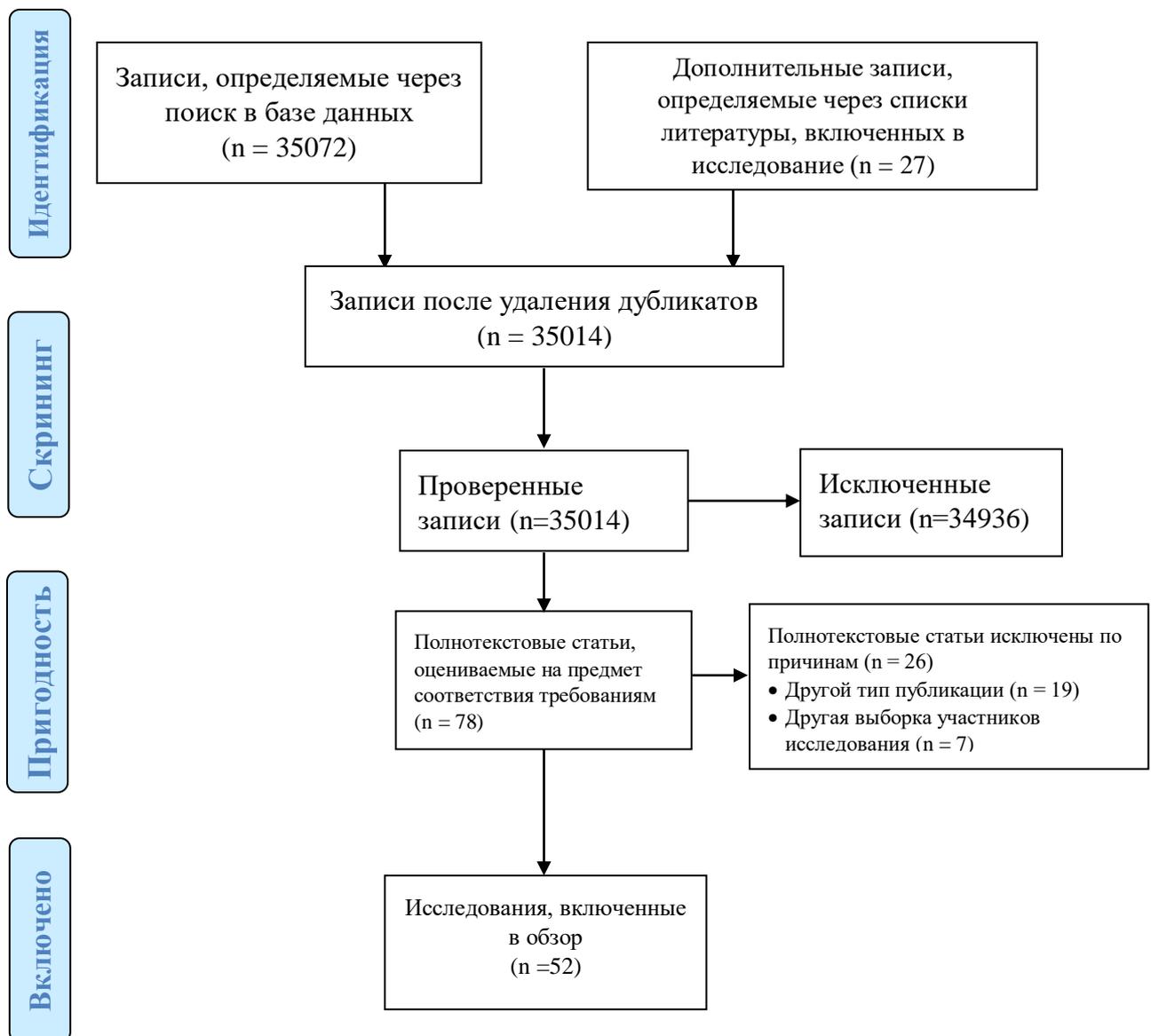


Рисунок 2.2. – Блок-схема PRISMA для процесса систематического обзора

Проводилась выкопировка следующих 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 у пациентов с БАС.

Данные извлекались автором, корректность проверялась научным руководителем. Качество обсервационных исследований, включенных в систематический обзор, оценивалось в соответствии с заявлением об усилении отчетности об обсервационных исследованиях в эпидемиологии (STROBE) [146]. Результаты были представлены в соответствии с рекомендациями PRISMA [183].

### **2.2.5 Статистическая обработка результатов**

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22. Полученные данные представлены в абсолютных значениях и процентах общего числа больных.

Характер распределения данных оценивали, используя критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q1 – Q3), так как распределение величин в группах отличается 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  $p < 0,05$ .

При проведении мета-анализа предвзятость публикаций оценивалась путем изучения графиков воронки. Также были проведены тесты Эггера для оценки асимметрии воронки-графика.

Была рассчитана общая частота апатии при БАС в исследованиях, в которых использовались инструменты оценки информаторов и самооценки. Для оценки 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). 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 (19).

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).

Стандартизированный коэффициент альфа Кронбаха использовался для количественной оценки внутренней согласованности ECAS-R, при этом значение  $> 0,70$  классифицировалось как хорошее. Связи между ECAS-R и другими показателями (например, MoCA, PHQ-9) были изучены с использованием корреляционного анализа Спирмена. Культуральные пороговые значения ECAS-R определялись как два стандартных отклонения ниже контрольных средних значений. Все анализы проводились с использованием SPSS для Windows (версия 25, IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США) с пороговым уровнем значимости, установленным на уровне  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Оценка применимости шкалы ECAS в отечественной клинической практике

##### 3.1.1 Демографическая и клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп

Для участия в оценке надежности ECAS-R были привлечены 56 русскоязычных пациентов с БАС и 26 здоровых людей из контрольной группы в течение 2020-2021 гг.. Контрольная группа, соответствующая по возрасту и уровню образования, была набрана в качестве основных лиц, осуществляющих уход за пациентами (супруги или братья и сестры), которые были проверены посредством клинического интервью, чтобы исключить любые серьезные психиатрические/неврологические заболевания или когнитивные проблемы (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Демографические и клинические характеристики пациентов с БАС и здоровых людей из контрольной группы

| Параметры  | Больные БАС<br>(n=56)     | Контрольная группа<br>(n=26) |
|--|---------------------------|------------------------------|
| Возраст, лет, Me [Q1; Q3]                            | 62,5 [58; 68]             | 61,5 [58; 62]                |
| Пол (мужчины/женщины), n (%)                         | 35 (62,5%)/<br>21 (37,5%) | 16 (61,5%)/<br>10 (38,5%)    |
| Начало заболевания<br>(бульбарное/спинальное), n (%) | 13 (23%)/<br>43 (77%)     |                              |

Продолжение таблицы 3.1

| Параметры   | Больные<br>(n=56) | БАС | Контрольная<br>группа<br>(n=26) |
|---|-------------------|-----|---------------------------------|
| Классификация по шкале King's college, n (%)                      |                   |     |                                 |
| I   | 4 (7,1%)          |     |                                 |
| II  | 36 (64,3%)        |     |                                 |
| III   | 13 (23,2%)        |     |                                 |
| IV  | 3 (5,4%)          |     |                                 |
| Оценка тяжести неврологического дефицита по ALSFRS-R, Me [Q1; Q3] | 40 [36; 42]       |     |                                 |
| Тяжесть когнитивного дефицита по MoCA, Me [Q1; Q3]                | 24 [21; 25]       |     |                                 |
| Выраженность депрессивных расстройств по PHQ -9, Me [Q1; Q3]      | 8,5 [5; 12]       |     |                                 |

Примечание: Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль), ALSFRS-R – Пересмотренная шкала нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе, MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, PHQ-9 – Опросник здоровья пациента

Пациенты заполняли опросник ECAS-R для оценки когнитивных функций [89] (более низкие баллы указывают на нарушение когнитивных функций), MoCA [130] в качестве когнитивного скрининга (более низкие баллы указывают на нарушение когнитивных функций) и опросник PHQ-9 [117] для проверки наличия и степени тяжести депрессии (более высокие баллы указывают на более выраженные депрессивные симптомы).

Стадии по классификации King`s college оценены путем клинического обследования. Лица, осуществляющие уход, заполняли поведенческий опросник ECAS-R, чтобы определить наличие различных поведенческих нарушений у пациентов с БАС. Для оценки функционального состояния использовали шкалу ALSFRS-R.

### 3.1.2 Результаты оценки надежности ECAS-R

Внутренняя согласованность (стандартизированный коэффициент альфа Кронбаха) ECAS-R и в группе пациентов с БАС, и в контрольной группе составила 0,73 (показатель характеризовал внутреннюю согласованность как хорошую). 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. Корреляционный анализ не выявил 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. Данные корреляционного анализа приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Результаты корреляционного анализа ECAS-R и MoCA, ECAS-R и PHQ-9 выраженности когнитивных нарушений и депрессии

| Шкала ECAS-R               | Показатель по MoCA    | Показатель по PHQ-9    |
|----------------------------|-----------------------|------------------------|
| ECAS, общая часть          | $r=0,72$ ; $p=0,0001$ | $r=-0,161$ ; $p=0,236$ |
| Специфическая часть ECAS-R | $r=0,67$ ; $p=0,0001$ | $r=-0,152$ ; $p=0,263$ |

## Продолжение таблицы 3.2

| Шкала ECAS-R                 | Показатель по MoCA | Показатель по PHQ-9 |
|------------------------------|--------------------|---------------------|
| Неспецифическая часть ECAS-R | $r=0,55; p=0,0001$ | $r=-0,172; p=0,204$ |

Примечание. MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, PHQ-9 – Опросник здоровья пациента, ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений

В таблице 3.3 показаны расчетные пороговые значения (на основе данных контрольной группы) и количество баллов пациентов с БАС ниже порогового значения по шкале ECAS-R. Пороговые значения рассчитывались путем вычитания из средней двух стандартных отклонений.

Таблица 3.3 – Нормативные данные и предлагаемые пороговые значения для ECAS-R и доменов (n=26)

| Шкала 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%)  |

С учетом полученных результатов можно считать ECAS-R надежным инструментом диагностики когнитивных и поведенческих нарушений у русскоязычных пациентов страдающих БАС. Сильными сторонами инструмента является то, что он содержит задания для оценки доменов, функционирование которых нарушается при данном заболевании. Сложность заданий позволяет выявить не только выраженные, но и умеренные, и легкие когнитивные нарушения.

## 3.2 Характеристика когнитивных расстройств

### 3.2.1 Демографическая и клиническая характеристика пациентов с БАС

Для дальнейшего исследования когнитивных и поведенческих нарушений были привлечены 50 русскоязычных пациентов с установленным диагнозом БАС и 32 человека, осуществляющих уход за ними. Набор пациентов проводился в течение 2022-2023 гг. (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Демографические и клинические характеристики пациентов с БАС

| Параметры  | Больные БАС (n=50) |
|--|--------------------|
| Возраст, Ме [Q1; Q3]                                 | 62,5 [39; 77]      |
| Пол (мужчины/женщины), n (%)                         | 31 (62%)/19 (38%)  |
| Начало заболевания<br>(бульбарное/ спинальное), n(%) | 11 (22%)/39 (78%)  |
| Классификация по шкале King's college, n(%)          |                    |
| I  | 3 (6%)             |
| II   | 32 (64%)           |
| III  | 13 (26%)           |
| IV   | 2 (4%)             |

## Продолжение таблицы 3.4

| Параметры   | Больные БАС (n=50) |
|---|--------------------|
| Уровень образования (высшее/среднее),<br>n(%)                       | 18 (36%)/32 (64%)  |
| Семейное положение (женат (замужем)/не<br>женат (не замужем)), n(%) | 39 (78%)/11 (22%)  |
| Оценка ALSFRS-R, Me [Q1; Q3]  | 40 [36; 42]        |

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

Таким образом, большая часть пациентов не имела выраженного функционального дефицита. Медиана тяжести функционального дефицита по шкале ALSFRS-R составляла 40 баллов.

### 3.2.2 Оценка и характеристика когнитивных нарушений у пациентов с БАС

По результатам опросника ECAS–R когнитивные нарушения присутствовали у большинства включенных в исследование пациентов с БАС (n=34, 68%). Доля пациентов набравших баллы ниже пороговых значений по специфической части опросника преобладали над неспецифической (n=36, 72%, n=11, 22% соответственно).

Доля пациентов имеющих нарушения в домене «Языковые навыки» составила 50% (n=25), «Беглость речи» - 20% (n=10), «Исполнительные функции» - 84% (n=42), «Память» - 26% (n=13), «Зрительно-пространственные нарушения» - 10% (n=5) (Рисунок 3.1).

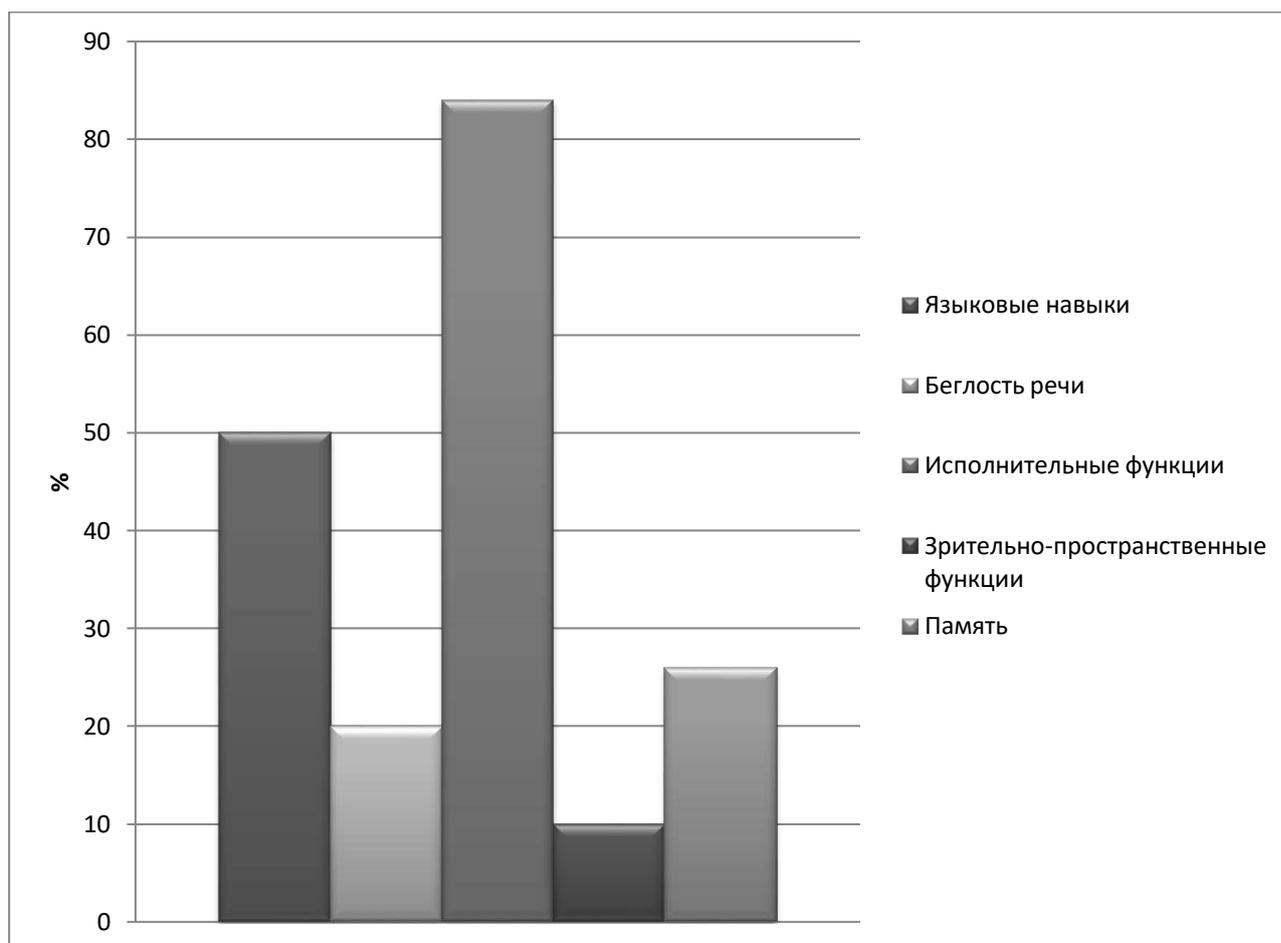


Рисунок 3.1 – Распространенность когнитивных нарушений по шкале ECAS-R среди пациентов с БАС

Сравнительный анализ выявил статистически значимую связь между возрастом и снижением общего балла ECAS-R ( $p=0,007$ ), а так же ее специфической части ( $p=0,010$ ), доменов «Беглость речи» ( $p=0,010$ ), «Исполнительные функции» ( $p=0,006$ ). Выявлена связь между выраженностью нарушения почерка и наличием нарушений в домене «исполнительные функции» шкалы ECAS-R ( $p=0,018$ ).

Также, при подробном исследовании связи доменов ALSFRS-R с общим баллом ECAS-R, выявлена корреляция между последним с доменами «Речь» ( $p=0,019$ ), «Слюнотечение» ( $p=0,009$ ), «Глотание» ( $p=0,002$ ), «Почерк» ( $p=0,033$ ), «Способность резать продукты/пользоваться посудой» ( $p=0,002$ ). Установлена корреляция между неспецифической частью ECAS-R и доменами «Почерк»

( $p=0,019$ ), «Подъем по лестнице» ( $p=0,037$ ). Также выявлена связь между упомянутым выше доменом «Подъем по лестнице» и специфической частью ECAS-R ( $p=0,037$ ). Между шкалой MoCA и «Одевание и гигиена» ( $p=0,018$ ) выявлена статистически значимая связь. Результаты сравнительного анализа представлены в таблицах 3.5 - 3.8.

Корреляционный анализ выявил сильную прямую связь между общим показателем ECAS и MoCA ( $r=0,468$ ;  $p=0,000$ ,  $p<0,01$ ), общим показателем MoCA и неспецифической и специфической частями шкалы ECAS ( $r=0,380$ ;  $p=0,005$ ,  $p<0,05$ ). Также установлена корреляционная связь между специфической частью ECAS и следующих доменов MoCA: «Зрительно-пространственные и исполнительные функции» ( $r=0,444$ ;  $p=0,009$ ) , «Называние» ( $r=0,557$ ;  $p=0,008$ ), «Внимание» ( $r=0,248$ ;  $p=0,006$ ) и «Речь» ( $r=0,403$ ;  $p=0,008$ ). Установлена связь между неспецифической частью ECAS и доменом «Зрительно-пространственные и исполнительные функции» шкалы MoCA ( $r=0,490$ ;  $p=0,003$ ).

Установлена статистически достоверная связь между снижением общего балла ECAS и доменами «Зрительно-пространственные и исполнительные функции» ( $r=0,355$ ;  $p=0,001$ ), «Называние» ( $r=0,369$ ;  $p=0,001$ ), «Речь» ( $r=0,599$ ;  $p=0,000$ ), «Память» ( $r=0,409$ ;  $p=0,001$ ). Снижение общего показателя MoCA коррелировало со снижением количества набранных баллов в доменах «Языковые навыки», «Беглость речи», «Исполнительные функции», «Зрительно-пространственное восприятие», «Память» шкалы ECAS.

Таблица 3.5 – Сравнительный анализ социально-демографических и клинических характеристик пациентов с БАС с нарушениями в различных когнитивных доменах и без них

| Параметры                              | Нарушения языковых навыков  |                                 | Нарушение беглости речи           |  | Нарушение исполнительных функций  |                                    | Нарушение памяти                                 |   | Нарушение зрительно-пространственных функций |   |
|--|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|------------------------------------|--|---|--|---|
|  | есть                        | нет                             | есть                              | нет  | есть                              | нет                                | есть   | нет   | есть   | нет   |
| Пол,<br>(мужской/<br>женский),<br>n(%) | 15<br>(60%)/<br>10<br>(40%) | 16 (64%)/<br>9 (36%)<br>p=0,154 | 6 (60%)/<br>4 (40%)               | 25<br>(62,5%)/<br>15<br>(37,5%)<br>p=0,240 | 27<br>(67,5%)/<br>15<br>(37,5%)   | 4 (50%)/<br>14<br>(50%)<br>p=0,935 | <b>10</b><br>(77%)/<br><b>3 (23%)</b><br>p=0,030 | <b>21</b><br>(56,7%)<br><b>/16</b><br>(43,2%) | <b>3 (60%)/</b><br><b>2 (40%)</b><br>p=0,024 | <b>28</b><br>(62,2%)<br><b>/17</b><br>(42,5%) |
| Возраст,<br>лет, Me<br>[Q1; Q3]        | 63 [47;<br>72]              | 54,5 [47;<br>72]<br>p=0,964     | <b>68 [57;<br/>74]</b><br>p=0,010 | <b>57 [51,5;<br/>69]</b>                   | <b>71 [61;<br/>74]</b><br>p=0,006 | <b>57</b><br>[51,5;<br>69]         | <b>67</b><br>[58,5;<br>73]<br>p=0,040            | <b>57</b><br>[51,5;<br>69]                    | <b>69 [61;<br/>74]</b><br>p=0,050            | <b>62 [57;<br/>69]</b>                        |

Продолжение таблицы 3.5

| Параметры   | Нарушения языковых навыков                  |   | Нарушение беглости речи                     |   | Нарушение исполнительных функций                           |  | Нарушение памяти                                     |   | Нарушение зрительно-пространственных функций     |  |
|---|---|---|---|---|--|--|--|---|--|--|
|   | есть  | нет   | есть  | нет   | есть   | нет  | есть   | нет   | есть   | нет  |
| Форма бульбарная / шейно-грудная / пояснично-крестцовая, n(%) | 6 (24%)/<br>5 (20%)/<br>14(66%)             | 5 (20%)/<br>8 (32%)/<br>12 (48%)<br>p=0,603           | 2 (20%)/<br>3 (30%)/<br>5 (50%)             | 9<br>(22,5%)/<br>10 (25%)/<br>21<br>(52,5%)<br>p=0,574        | 8<br>(19,2%)/<br>11<br>(26,2%)/<br>23<br>(54,7%)           | 3<br>(37,5%)/<br>2<br>(25%)/3<br>(37,5%)<br>p=0,065            | 2<br>(15,4%)/<br>3<br>(23%)/8<br>(61,5%)             | 9<br>(24,2%)/<br>10 (27%)/<br>18<br>(48,8%)<br>p=0,339        | 1<br>(20%)/<br>1<br>(20%)/<br>3(60%)             | 10<br>(22,2%)/<br>12<br>(26,6%)/<br>23<br>(51,1%)<br>p=0,769         |
| Стадия по King's College, I/II/III/IV n(%)                    | 2 (8%)/<br>17 (68%)/<br>4 (16%)/<br>1 (48%) | 1 (4%)/<br>15 (60%)/<br>9 (36%)/<br>1 (4%)<br>p=0,398 | 2 (20%)/<br>4 (40%)/<br>2 (20%)/<br>2 (20%) | 1 (2,5%)/<br>28 (70%)/<br>11<br>(27,5%)/<br>0 (0%)<br>p=0,300 | 2<br>(4,7%)/<br>28<br>(66%)/<br>10<br>(23,8%)/<br>2 (4,7%) | 1<br>(12,5%)/<br>4<br>(50%)/3<br>(37,5%)/<br>0 (0%)<br>p=0,836 | 0 (0%)/<br>8<br>(61,5%)/<br>3 (23%)/<br>2<br>(15,4%) | 3 (8,1%)/<br>24<br>(64,9%)/<br>10 (27%)/<br>0 (0%)<br>p=0,189 | 0 (0%)/<br>2<br>(40%)/<br>2<br>(40%)/<br>1 (20%) | 3 (6,7%)/<br>30<br>(66,7%)/<br>11<br>(24,4%)/<br>1 (2,2%)<br>p=0,854 |

Таблица 3.6 – Сравнительный анализ социально-демографических характеристик и тяжести неврологического дефицита пациентов с БАС с нарушениями в различных когнитивных доменах и без них

| Параметры           | Нарушения языковых навыков |                        | Нарушение беглости речи |                        | Нарушение исполнительных функций  |                        | Нарушение памяти |                        | Нарушение зрительно-пространственных нарушений |                        |
|---------------------|----------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------------|------------------------|------------------|------------------------|--|------------------------|
|                     | есть                       | нет                    | есть                    | нет                    | есть                              | нет                    | есть             | нет                    | есть   | нет                    |
| Тяжесть по ALSFRS-R | 42 [31; 44]                | 40 [30; 45]<br>p=0,844 | 40 [36; 45]             | 40 [34; 45]<br>p=0,506 | 40 [33; 44]                       | 40 [28; 45]<br>p=0,624 | 40 [28; 45]      | 41 [34; 45]<br>p=0,216 | 38 [31; 43]                                    | 40 [28; 45]<br>p=0,231 |
| Речь                | 4 [3; 4]                   | 3 [1; 3]<br>p=0,687    | 4 [2; 4]                | 4 [2; 4]<br>p=0,967    | 3 [1; 3]                          | 3 [2; 4]<br>p=0,514    | 4 [1; 4]         | 4 [3; 4]<br>p=0,218    | 4 [1; 4]                                       | 4 [1; 4]<br>p=0,203    |
| Слюнотечение        | 4 [1; 4]                   | 4 [2; 4]<br>p=0,389    | 3 [2; 4]                | 3 [2; 3]<br>p=0,618    | 4 [3; 4]                          | 4 [1; 4]<br>p=0,127    | 3 [1; 4]         | 4 [1; 4]<br>p=0,426    | 4 [1; 4]                                       | 3,5 [1; 4]<br>p=0,400  |
| Глотание            | 4 [1; 4]                   | 3 [1; 4]<br>p=0,592    | 4 [2; 4]                | 4 [1; 4]<br>p=0,875    | 4 [1; 4]                          | 4 [1; 4]<br>p=0,114    | 4 [1; 4]         | 4 [1; 4]<br>p=0,286    | 4 [1; 4]                                       | 4 [1; 4]<br>p=0,132    |
| Почерк              | 3,5 [1; 4]                 | 4 [2; 4]<br>p=0,573    | 4 [2; 4]                | 4 [1; 4]<br>p=0,216    | <b>3 [2; 4]</b><br><b>p=0,018</b> | <b>4 [1; 4]</b>        | 4 [2; 4]         | 4 [1; 4]<br>p=0,915    | 4 [2; 4]                                       | 3 [2; 4]<br>p=0,348    |

Продолжение таблицы 3.6

| Параметры                               | Нарушения языковых навыков |                     | Нарушение беглости речи |                       | Нарушение исполнительных функций |                       | Нарушение памяти |                     | Нарушение зрительно-пространственных нарушений |                     |
|---|----------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------|---------------------|--|---------------------|
|   | есть                       | нет                 | есть                    | нет                   | есть                             | нет                   | есть             | нет                 | есть   | нет                 |
| Способность резать/пользоваться посудой | 3 [1; 4]                   | 4 [1; 4]<br>p=0,445 | 4 [2; 4]                | 4 [1; 4]<br>p=0,848   | 4 [1; 4]                         | 3,5 [2; 4]<br>p=0,160 | 4 [1; 4]         | 4 [2; 4]<br>p=0,701 | 4 [1; 4]                                       | 4 [1; 4]<br>p=0,291 |
| Одевание и гигиена                      | 4 [2; 4]                   | 4 [3; 4]<br>p=0,319 | 4 [1; 4]                | 4 [3; 4]<br>p=0,742   | 4 [1; 4]                         | 4 [1; 4]<br>p=0,292   | 4 [1; 4]         | 3 [1; 4]<br>p=0,889 | 2 [3; 4]                                       | 3 [2; 4]<br>p=0,579 |
| Повороты в постели                      | 3 [2; 4]                   | 4 [2; 4]<br>p=0,051 | 3 [2,5; 4]              | 4 [1; 4]<br>p=0,513   | 3 [1; 3]                         | 4 [2; 4]<br>p=0,123   | 3 [2; 4]         | 4 [1; 4]<br>p=0,969 | 3 [2; 4]                                       | 4 [1; 4]<br>p=0,400 |
| Ходьба                                  | 3 [1; 4]                   | 3 [1; 4]<br>p=0,727 | 3 [2; 4]                | 3,5 [2; 4]<br>p=0,061 | 3 [2; 4]                         | 4 [1; 4]<br>p=0,551   | 3 [2; 3]         | 4 [1; 4]<br>p=0,482 | 4 [2; 4]                                       | 3 [1; 4]<br>p=0,776 |

Продолжение таблицы 3.6

| Параметры                   | Нарушения языковых навыков |                     | Нарушение беглости речи |                     | Нарушение исполнительных функций |                     | Нарушение памяти |                       | Нарушение зрительно-пространственных нарушений |                     |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|------------------|-----------------------|--|---------------------|
|                             | есть                       | нет                 | есть                    | нет                 | есть                             | нет                 | есть             | нет                   | есть   | нет                 |
| Подъем по лестнице          | 4 [2; 4]                   | 4 [2; 4]<br>p=0,262 | 3,5 [2; 4]              | 4 [1; 4]<br>p=0,117 | 3 [2; 4]                         | 4 [1; 4]<br>p=0,325 | 3 [2; 4]         | 4 [1; 4]<br>p=0,544   | 3 [2; 4]                                       | 3 [3; 4]<br>p=0,721 |
| Дыхание                     | 3,5 [2; 4]                 | 3 [1; 4]<br>p=0,602 | 4 [2; 4]                | 3 [2; 4]<br>p=0,145 | 2 [2; 4]                         | 3 [2; 4]<br>p=0,644 | 3 [2; 4]         | 4 [2,5; 4]<br>p=0,370 | 4 [2; 4]                                       | 4 [1; 4]<br>p=0,450 |
| Ортопноэ                    | 3 [1; 4]                   | 3 [1; 4]<br>p=0,982 | 3 [2; 4]                | 4 [2; 4]<br>p=0,392 | 3 [3; 4]                         | 4 [1; 4]<br>p=0,831 | 3 [2; 4]         | 3 [1; 4]<br>p=0,869   | 3 [2; 4]                                       | 4 [2; 4]<br>p=0,234 |
| Дыхательная недостаточность | 3 [2; 3]                   | 4 [1; 4]<br>p=0,440 | 4 [1; 4]                | 4 [1; 4]<br>p=0,420 | 3 [2; 4]                         | 4 [1; 4]<br>p=0,688 | 3 [2; 4]         | 4 [2; 4]<br>p=,867    | 3 [3; 4]                                       | 4 [1; 4]<br>p=0,544 |

Примечание. ALSFRS-R – Пересмотренная шкала функционального дефицита

Таблица 3.7 – Сравнительный анализ социально-демографических и клинических характеристик пациентов с БАС с когнитивными нарушениями по данным шкал ECAS-R и MoCA и без них

| Параметры   | Специфическая часть ECAS-R             |  | Неспецифическая часть ECAS-R         |  | Общая часть ECAS-R                                 |  | MoCA                                 |   |
|---|--|--|--------------------------------------|--|--|--|--------------------------------------|---|
|   | есть                                   | нет  | есть                                 | нет  | есть   | нет                                    | есть                                 | нет   |
| Пол, (мужской/женский), n(%)                                | 19 (52,7%)/17 (47,2%)                  | 12 (85,7%)/2 (14,3%)<br>p=0,931                  | 6 (54,5%)/5 (45,5%)                  | 25 (64,1%)/15 (35,9%)<br>p=0,067                   | 22 (64,7%)/12 (35,3%)                              | 9 (56,2%)/7 (43,8%)<br>p=0,397         | 21 (77%)/15 (23%)                    | 10 (71,4%)/4 (28,6%)<br>p=0,838                 |
| Возраст, лет, Me [Q1; Q3]                                   | <b>69 [56; 74]</b><br>p=0,010          | 56 [47; 67]                                      | 64 [52; 71]                          | 63 [47; 72]<br>p=0,964                             | <b>71,5 [52; 74]</b><br>p=0,007                    | 59 [51,5; 71]                          | 67 [56; 74]                          | 62 [51,5; 72]<br>p=0,278                        |
| Форма бульбарная /шейно-грудная/ пояснично-крестцовая, n(%) | 7 (19,3%)/10 (27,7%)/19 (52,7%)        | 4 (28,6%)/3 (21,4%)/7 (50%)<br>p=0,514           | 3 (27,2%)/5 (45,5%)/3 (27,2%)        | 8 (20,5%)/7 (17,9%)/23 (59%)<br>p=0,767            | 7 (20,6%)/6 (17,6%)/21 (61,7%)                     | 4 (25%)/7 (43,7%)/5 (31,2%)<br>p=0,574 | 6 (24%)/9 (20%)/21 (66%)             | 5 (35,7%)/4 (28,6%)/5 (35,7%)<br>p=0,769        |
| Стадия по King's College, I/II/III/IV, n(%)                 | 1 (2,7%)/23 (63,9%)/1 (30,6%)/2 (5,6%) | 2 (14,3%)/9 (64,3%)/3 (21,4%)/0 (0%),<br>p=0,899 | 1 (9,1%)/8 (72,7%)/1 (9,1%)/1 (9,1%) | 2 (5,1%)/24 (61,5%)/12 (30,8%)/1 (2,6%)<br>p=0,634 | 1 (2,9%)/20 (58,8%)/11 (32,3%)/2 (5,8%)<br>p=0,674 | 2 (12,5%)/12 (75%)/2 (12,5%)/0 (0%)    | 0 (0%)/22 (61,5%)/12 (23%)/2 (15,4%) | 3 (21,4%)/10 (71,4%)/1 (7,1%)/0 (0%)<br>p=0,678 |

Примечание. MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений

Таблица 3.8 – Сравнительный анализ социально-демографических характеристик и тяжести неврологического дефицита у пациентов с БАС с когнитивными нарушениями по данным шкал ECAS-R и MoCA и без них

| Тяжесть по ALSFRS-R | Нарушения по специфической части ECAS-R |                        | Нарушение по неспецифической части ECAS-R |                        | Нарушения по общей части ECAS-R       |                    | Нарушения по MoCA |                        |
|---------------------|---|------------------------|---|------------------------|---------------------------------------|--------------------|-------------------|------------------------|
|                     | есть                                    | нет                    | есть                                      | нет                    | есть                                  | нет                | есть              | нет                    |
| Общий балл          | 40,5 [32; 42]                           | 40 [30; 45]<br>p=0,544 | 40 [31; 43]                               | 40 [30; 45]<br>p=0,108 | <b>38 [31; 44]</b><br>p= <b>0,002</b> | <b>41 [30; 45]</b> | 41 [35; 44]       | 40 [30; 45]<br>p=0,366 |
| Речь                | 4 [1; 4]                                | 4 [2; 4]<br>p=0,253    | 3,5 [2; 4]                                | 4 [1; 4]<br>p=0,344    | <b>3 [2; 4]</b><br>p= <b>0,019</b>    | <b>4 [1; 4]</b>    | 4 [2; 4]          | 4 [1; 4]<br>p=0,417    |
| Слюнотечение        | 3,5 [2; 4]                              | 3 [1; 4]<br>p=0,330    | 4 [2; 4]                                  | 3 [2; 4]<br>p=0,506    | <b>2 [2; 4]</b><br>p= <b>0,009</b>    | <b>3 [2; 4]</b>    | 3 [2; 4]          | 4 [2,5; 4]<br>p=0,687  |
| Глотание            | 3 [1; 4]                                | 3 [2; 4]<br>p=0,296    | 3 [2; 3,5]                                | 4 [2; 4]<br>p=0,312    | <b>3 [2; 4]</b><br>p= <b>0,002</b>    | <b>4 [2; 4]</b>    | 4 [1; 4]          | 3 [1; 4]<br>p=0,878    |
| Почерк              | 3,5 [2; 3]                              | 4 [3; 4]<br>p=0,310    | <b>2 [1; 3]</b><br>p= <b>0,019</b>        | <b>4 [1; 4]</b>        | <b>2,5 [1; 4]</b><br>p= <b>0,026</b>  | <b>4 [1; 4]</b>    | 4 [2; 4]          | 4 [2; 4]<br>p=0,675    |

Продолжение таблицы 3.8

| Тяжесть по ALSFRS-R                     | Нарушения по специфической части ECAS-R |                     | Нарушение по неспецифической части ECAS-R |                     | Нарушения по общей части ECAS-R   |                     | Нарушения по MoCA                 |                     |
|---|---|---------------------|---|---------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|
|   | есть                                    | нет                 | есть                                      | нет                 | есть                              | нет                 | есть                              | нет                 |
| Способность резать/пользоваться посудой | 3,5 [2; 4]                              | 4 [2; 4]<br>p=0,622 | 3 [2; 4]                                  | 4 [1; 4]<br>p=0,756 | <b>3 [2; 4]</b><br><b>p=0,033</b> | <b>4 [1; 4]</b>     | 4 [2; 4]                          | 4 [1; 4]<br>p=0,063 |
| Одевание и гигиена                      | 3,5 [2; 4]                              | 3 [1; 4]<br>p=0,713 | 4 [2; 4]                                  | 3 [2; 4]<br>p=0,756 | 4 [2; 4]                          | 3 [2; 4]<br>p=0,140 | <b>3 [2; 4]</b><br><b>p=0,018</b> | <b>4 [1; 4]</b>     |
| Повороты в постели                      | 4 [1; 4]                                | 3 [1; 4]<br>p=0,831 | 3 [1; 4]                                  | 4 [2; 4]<br>p=0,473 | 3 [3; 4]                          | 4 [1; 4]<br>p=0,324 | 3 [2; 4]                          | 3 [1; 4]<br>p=0,213 |
| Ходьба                                  | 3 [2; 3]                                | 4 [1; 4]<br>p=0,538 | 4 [3; 4]                                  | 4 [1; 4]<br>p=0,524 | 3 [2; 4]                          | 4 [1; 4]<br>p=0,117 | 3 [2; 4]                          | 4 [2; 4]<br>p=0,160 |

Продолжение таблицы 3.8

| Тяжесть по ALSFRS-R         | Нарушения по специфической части ECAS-R |                     | Нарушение по неспецифической части ECAS-R |                     | Нарушения по общей части ECAS-R |                     | Нарушения по MoCA |                     |
|-----------------------------|---|---------------------|---|---------------------|---------------------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
|                             | есть                                    | нет                 | есть                                      | нет                 | есть                            | нет                 | есть              | нет                 |
| Подъем по лестнице          | <b>2,5 [2; 4]</b><br><b>p=0,037</b>     | <b>4 [1; 4]</b>     | <b>3 [2; 4]</b><br><b>p=0,027</b>         | <b>4 [1; 4]</b>     | 3 [2; 4]                        | 4 [1; 4]<br>p=0,103 | 3 [2; 4]          | 4 [1; 4]<br>p=0,105 |
| Дыхание                     | 4 [2; 4]                                | 4 [1; 4]<br>p=0,956 | 4 [2; 4]                                  | 3 [2; 4]<br>p=0,730 | 4 [2; 4]                        | 4 [2; 4]<br>p=0,454 | 4 [1; 4]          | 4 [2; 4]<br>p=0,291 |
| Ортопноэ                    | 4 [1; 4]                                | 4 [1; 4]<br>p=0,872 | 4 [2; 4]                                  | 4 [2; 4]<br>p=0,467 | 4 [3; 4]                        | 4 [1; 4]<br>p=0,799 | 4 [2; 4]          | 3 [2; 4]<br>p=0,275 |
| Дыхательная недостаточность | 3 [2; 3]                                | 4 [1; 4]<br>p=0,846 | 4 [1; 4]                                  | 4 [1; 4]<br>p=0,785 | 4 [2; 4]                        | 4 [1; 4]<br>p=0,482 | 3 [1; 4]          | 4 [2; 4]<br>p=0,089 |

Примечание. MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений

Также между снижением общего балла по шкале МоСА и снижением балла в поддоменах «Правописание», «Беглость речи Л», «Счет», «Беглость речи Л», «Кубы», «Определение положения», «Отсроченное воспроизведение» и «Узнавание» была получена прямая статистически значимая связь.

Между рядом не только схожих по характеру определяемых когнитивных нарушений, но и схожих по технике построения заданий доменов МоСА и поддоменов ECAS, прослеживалась статистически значимая взаимосвязь, а именно выявлена связь между доменами и поддомена «Называние» обоих шкал ( $r=0,256$ ,  $p=0,042$ ), доменом «Речь» МоСА и целым рядом поддоменов ECAS «Правописание» ( $r=0,399$ ,  $p=0,027$ ), «Беглость речи Л» ( $r=0,343$ ,  $p=0,031$ ), «Беглость речи П» ( $r=0,399$ ,  $p=0,007$ ). Корреляция с этим же доменом шкалы МоСА прослеживалась и доменами «Языковые навыки», «Беглость речи», ECAS ( $r=0,499$ ,  $p=0,006$ ;  $r=0,349$ ,  $p=0,006$  соответственно).

Домен «Зрительно-пространственные и исполнительные функции» коррелировал с доменами ECAS «Зрительно-пространственное восприятие» и ( $r=0,374$ ,  $p=0,000$ ) и «Исполнительные функции» ( $r=0,496$ ,  $p=0,009$ ), а также с большим рядом поддоменов «Восприятие отношений» ( $r=0,149$ ,  $p=0,041$ ), «Определение положения» ( $r=0,374$ ;  $p=0,009$ ), «Кубы» ( $r=0,222$ ,  $p=0,006$ ), «Счет» ( $r=0,544$ ,  $p=0,001$ ). Выявлена корреляционная связь между доменами «Абстракция» и «Завершение предложения» ( $r=0,247$ ,  $p=0,001$ ), «Счет» и «Внимание» ( $r=0,247$ ,  $p=0,001$  соответственно).

Домен «Память» шкалы МоСА коррелировал с одноименным доменом шкалы ECAS ( $r=0,406$ ,  $p=0,003$ ) и поддоменами частично составляющих вышеназванный раздел шкалы ECAS, а именно «Узнавание», «Отсроченное воспроизведение» ( $r=0,299$ ,  $p=0,005$ ;  $r=0,248$ ,  $p=0,005$  соответственно). Полные результаты корреляционного анализа когнитивных характеристик МоСА и ECAS представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Корреляционный анализ когнитивных характеристик по шкалам МоСА и ECAS-R

| МоСА<br>ECAS-R                   | Зрительно-пространственные и исполнительные функции | Называние                           | Внимание              | Речь                   | Абстракция            | Память                | Ориентировка          | Общий Балл                          |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Называние                        | r= 0,312;<br>p= 0,120                               | <b>r= 0,256;</b><br><b>p= 0,042</b> | r= 0,451;<br>p= 0,366 | r= 0,234;<br>p= 0,612  | r= 0,284;<br>p= 0,156 | r= 0,310;<br>p= 0,114 | r= 0,114;<br>p= 0,544 | r= 0,223;<br>p= 0,108               |
| Понимание                        | r= 0,588;<br>p= 0,154                               | r= 0,374;<br>p= 0,098               | r= 0,289;<br>p= 0,124 | r= 0,302;<br>p= 0,472  | r= 0,210;<br>p= 0,197 | r= 0,378;<br>p= 0,614 | r= 0,229;<br>p= 0,741 | r= 0,224;<br>p= 0,107               |
| Непосредственное воспроизведение | r= 0,336;<br>p= 0,473                               | r= 0,283;<br>p= 0,129               | r= 0,257;<br>p= 0,846 | r= 0,083;<br>p= 0,572  | r= 0,419;<br>p= 0,309 | r= 0,074;<br>p= 0,107 | r= 0,248;<br>p= 0,310 | r= 0,238;<br>p= 0,085               |
| Правописание                     | r= 0,051;<br>p=0,708                                | r= 0,080;<br>p=0,143                | r= 0,020;<br>p=0,833  | r= 0,399;<br>p= 0,027* | r= 0,088;<br>p= 0,518 | r= 0,182;<br>p= 0,756 | r= 0,128;<br>p= 0,348 | <b>r= 0,310;</b><br><b>p= 0,034</b> |
| Беглость речи Л                  | r= 0,179;<br>p= 0,329                               | r= 0,093;<br>p= 0,507               | r= 0,233;<br>p= 0,085 | r= 0,343;<br>p= 0,031* | r= 0,789;<br>p= 0,161 | r= 0,136;<br>p= 0,316 | r= 0,177;<br>p= 0,192 | <b>r= 0,470;</b><br><b>p=0,000</b>  |

Продолжение таблицы 3.9

| МоСА<br>ECAS-R        | Зрительно-пространственные и исполнительные функции | Название               | Внимание                            | Речь                                | Абстракция            | Память                | Ориентировка          | Общий Балл                          |
|-----------------------|---|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Счет                  | <b>r = 0,544;</b><br><b>p= 0,001</b>                | r = 0,107;<br>p= 0,507 | <b>r= 0,247;</b><br><b>p= 0,001</b> | r= 0,620;<br>p= 0,156               | r= 0,374;<br>p= 0,114 | r= 0,697;<br>p= 0,545 | r= 0,093;<br>p= 0,714 | <b>r= 0,650;</b><br><b>p= 0,000</b> |
| Чередование           | r= 0,514;<br>p= 0,181                               | r= 0,227;<br>p= 0,918  | r= 0,969;<br>p= 0,06                | r= 0,507;<br>p= 0,196               | r= 0,469;<br>p= 0,366 | r= 0,544;<br>p= 0,198 | r= 0,099;<br>p= 0,107 | r= 0,044;<br>p= 0,755               |
| Беглость речи II      | r= 0,101;<br>p= 0,588                               | r= 0,089;<br>p= 0,179  | r= 0,456;<br>p= 0,088               | <b>r= 0,399;</b><br><b>p= 0,007</b> | r= 0,233;<br>p= 0,331 | r= 0,133;<br>p= 0,202 | r= 0,146;<br>p= 0,102 | <b>r= 0,527;</b><br><b>p= 0,000</b> |
| Точки                 | r= 0,169;<br>p= 0,213                               | r= 0,012;<br>p= 0,929  | r= 0,259;<br>p= 0,054               | r= 0,182;<br>p= 0,180               | r= 0,097;<br>p= 0,746 | r= 0,191;<br>p= 0,160 | r= 0,219;<br>p= 0,139 | r= 0,248;<br>p= 0,074               |
| Кубы                  | <b>r= 0,222;</b><br><b>p= 0,006</b>                 | r= 0,227;<br>p= 0,918  | r= 0,058;<br>p= 0,670               | r= 0,185;<br>p= 0,172               | r= 0,024;<br>p= 0,859 | r= 0,019;<br>p= 0,889 | r= 0,262;<br>p= 0,051 | <b>r= 0,399;</b><br><b>p= 0,003</b> |
| Определение положения | <b>r= 0,374;</b><br><b>p= 0,009</b>                 | r= 0,089;<br>p= 0,861  | r= 0,447;<br>p= 0,134               | r= 0,577;<br>p= 0,180               | r= 0,093;<br>p= 0,507 | r= 0,544;<br>p= 0,108 | r= 0,189;<br>p= 0,274 | <b>r= 0,419;</b><br><b>p= 0,002</b> |

Продолжение таблицы 3.9

| MoSA<br>ECAS-R              | Зрительно-пространственные и исполнительные функции | Название              | Внимание              | Речь                  | Абстракция            | Память                              | Ориентировка          | Общий Балл                          |
|-----------------------------|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Завершение предложения      | r= 0,466;<br>p= 0,067                               | r= 0,125;<br>p= 0,085 | r= 0,374;<br>p= 0,153 | r= 0,641;<br>p= 0,073 | r= 0,744;<br>p= 0,403 | r= 0,173;<br>p= 0,202               | r= 0,200;<br>p= 0,140 | <b>r= 0,304;</b><br><b>p= 0,027</b> |
| Восприятие отношений        | <b>r= 0,149;</b><br><b>p= 0,041</b>                 | r= 0,547;<br>p= 0,530 | r= 0,082;<br>p= 0,493 | r= 0,628;<br>p= 0,477 | r= 0,433;<br>p= 0,114 | r= 0,180;<br>p= 0,418               | r= 0,137;<br>p= 0,848 | r=-0,145;<br>p= 0,301               |
| Отсроченное воспроизведение | r= 0,393;<br>p= 0,181                               | r= 0,221;<br>p= 0,918 | r= 0,409;<br>p= 0,846 | r= 0,189;<br>p= 0,196 | r= 0,469;<br>p= 0,366 | <b>r= 0,248;</b><br><b>p= 0,005</b> | r= 0,099;<br>p= 0,107 | <b>r= 0,373;</b><br><b>p= 0,006</b> |
| Узнавание                   | r= 0,402;<br>p= 0,237                               | r= 0,428;<br>p= 0,681 | r= 0,378;<br>p= 0,255 | r= 0,394;<br>p= 0,199 | r= 0,564;<br>p= 0,617 | <b>r= 0,299;</b><br><b>p= 0,005</b> | r= 0,108;<br>p= 0,537 | <b>r= 0,367;</b><br><b>p= 0,007</b> |

Продолжение таблицы 3.9

| MoSA<br>ECAS-R         | Зрительно-пространственные и исполнительные функции | Называние             | Внимание              | Речь                                | Абстракция            | Память                              | Ориентировка          | Общий Балл                          |
|------------------------|---|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Языковые навыки        | r= 0,004;<br>p= 0,822                               | r= 0,080;<br>p= 0,179 | r=-0,185;<br>p= 0,167 | <b>r= 0,349;</b><br><b>p= 0,006</b> | r= 0,028;<br>p= 0,438 | r= 0,192;<br>p= 0,956               | r= 0,259;<br>p= 0,349 | <b>r= 0,398;</b><br><b>p= 0,003</b> |
| Беглость речи          | r= 0,209;<br>p= 0,768                               | r= 0,097;<br>p= 0,262 | r= 0,020;<br>p= 0,833 | <b>r= 0,499;</b><br><b>p= 0,006</b> | r= 0,076;<br>p= 0,679 | r= 0,193;<br>p= 0,766               | r= 0,411;<br>p= 0,352 | <b>r= 0,464;</b><br><b>p= 0,000</b> |
| Исполнительные функции | <b>r= 0,496;</b><br><b>p= 0,009</b>                 | r= 0,030;<br>p= 0,829 | r= 0,197;<br>p= 0,312 | r= 0,123;<br>p= 0,367               | r= 0,239;<br>p= 0,076 | r= 0,101;<br>p= 0,590               | r= 0,192;<br>p= 0,301 | <b>r= 0,380;</b><br><b>p= 0,000</b> |
| Память                 | r= 0,169;<br>p= 0,213                               | r= 0,012;<br>p= 0,929 | r= 0,259;<br>p= 0,054 | r= 0,182;<br>p= 0,180               | r= 0,097;<br>p= 0,746 | <b>r= 0,406;</b><br><b>p= 0,003</b> | r= 0,479;<br>p= 0,059 | <b>r= 0,380;</b><br><b>p= 0,000</b> |

Продолжение таблицы 3.9

| МоСА<br>ECAS-R                        | Зрительно-пространственные и исполнительные функции | Название                            | Внимание                            | Речь                                | Абстракция            | Память                              | Ориентировка          | Общий Балл                          |
|---------------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Зрительно-пространственное восприятие | r= 0,374;<br>p= 0,000                               | r= 0,223;<br>p= 0,108               | r= 0,216;<br>p= 0,109               | r= 0,103;<br>p= 0,496               | r= 0,614;<br>p= 0,303 | r= 0,544;<br>p= 0,198               | r= 0,117;<br>p= 0,398 | <b>r= 0,468;</b><br><b>p= 0,000</b> |
| Специфическая часть                   | <b>r= 0,444;</b><br><b>p= 0,009</b>                 | <b>r= 0,557;</b><br><b>p= 0,008</b> | <b>r= 0,248;</b><br><b>p= 0,006</b> | <b>r= 0,403;</b><br><b>p= 0,008</b> | r= 0,256;<br>p= 0,455 | r= 0,269;<br>p= 0,118               | r= 0,404;<br>p= 0,089 | <b>r= 0,671;</b><br><b>p= 0,000</b> |
| Неспецифическая часть                 | <b>r= 0,490;</b><br><b>p= 0,003</b>                 | r= 0,146;<br>p= 0,106               | r=0,293;<br>p= 0,559                | <b>r= 0,468;</b><br><b>p= 0,039</b> | r= 0,313;<br>p= 0,193 | <b>r= 0,298;</b><br><b>p= 0,009</b> | r= 0,358;<br>p= 0,079 | <b>r= 0,555;</b><br><b>p= 0,000</b> |
| Общий бал                             | <b>r= 0,355;</b><br><b>p= 0,001</b>                 | <b>r= 0,369;</b><br><b>p= 0,001</b> | r= 0,248;<br>p= 0,077               | r= 0,599;<br>p= 0,000               | r= 0,846;<br>p= 0,133 | <b>r= 0,409;</b><br><b>p= 0,001</b> | r= 0,276;<br>p= 0,655 | <b>r= 0,723;</b><br><b>p= 0,000</b> |

Примечание. МоСА – Монреальская шкала когнитивных нарушений, ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений.

При проведении корреляционного анализа установлена обратная связь между показателями возраста и снижением общего балла по шкале ECAS-R ( $r=-0,267$ ,  $p=0,037$ ), а также со снижением балла в специфической части этой шкалы ( $r=-0,328$ ,  $p=0,037$ ). Результаты представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Результаты корреляционного анализа ECAS-R и возраста

| Параметры        | Специфическая часть ECAS-R                           | Неспецифическая часть ECAS-R | Общая часть ECAS-R                                   |
|------------------|--|------------------------------|--|
| Возраст          | <b><math>r= -0,328</math>; <math>p= 0,037</math></b> | $r= 0,030$ ; $p= 0,829$      | <b><math>r= -0,267</math>; <math>p= 0,046</math></b> |
| Тяжесть ALSFRS-R | $r= -0,038$ ; $p= 0,782$                             | $r= -0,103$ ; $p= 0,451$     | $r= -0,023$ ; $p= 0,865$                             |

Примечание. ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений.

Корреляционная связь между возрастом и снижением общего балла по шкале ECAS-R представлена на рисунке 3.2. У более пожилых пациентов отмечались более выраженные когнитивные нарушения по ECAS-R.

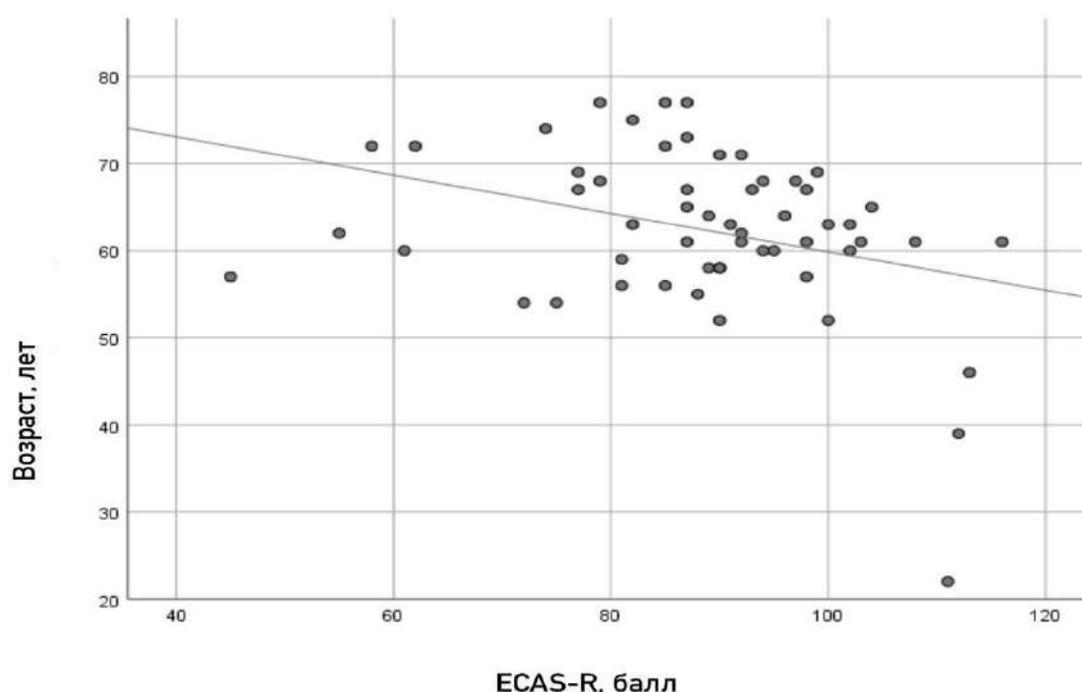


Рисунок 3.2 – Корреляционная связь между возрастом и когнитивными нарушениями по шкале ECAS-R

Ниже представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее клинко-патогенетическую общность моторных и когнитивных симптомов при БАС на примере нейропротективных эффектов мочевой кислоты.

*Клиническое наблюдение.*

Пациент 41 года, страдает БАС с пояснично-крестцовым дебютом в течение 3,5 лет. Первые проявления заболевания были в виде слабости в правой ноге, а затем, спустя год, слабость появилась и в руке. Из анамнеза известно, что пациент параллельно страдает подагрой, в течение, примерно, 5 лет. Первое обострение проявилось в форме острого артрита I плюснефалангового сустава, последующие обострения случались 1-2 раза в год в виде моноартрита без каких-либо внесуставных проявлений. Стоит отметить, что препараты, снижающие уровень мочевой кислоты пациент принимал только во время обострения, диету соблюдал, но не всегда успешно. Укус клеща отрицает. Наследственный анамнез не отягощен.

На момент осмотра в неврологическом статусе нарушения иннервации I-VI пар черепных нервов не выявлено, лицо симметричное, речь и глотание не нарушены. Выявлен правосторонний смешанный легкий гемипарез, снижение силы до 4 баллов и повышение мышечного тонуса до 1 балла по шкале Эшворт в правых конечностях, оживление глубоких рефлексов билатерально (больше справа), а также легкая гипотрофия мышц и единичные фасцикуляции мышц правой ноги. В кисти справа также отмечена легкая гипотрофия. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет с легкой интенцией при приближении к цели билатерально. В позе Ромберга отмечалось легкое покачивание. Нарушения глубокой и поверхностной чувствительности не выявлено. Менингеальных знаков нет.

При проведении тестов на выявление когнитивных, поведенческих и аффективных нарушений не получено данных свидетельствующих об их наличии. Результаты тестирования по шкале ECAS-R представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Результаты тестирования по шкале ECAS-R у пациента 3.

| ECAS-R                               | Балл |
|--------------------------------------|------|
| Оценка, специфичная для БАС          | 90   |
| Языковые навыки                      | 28   |
| Беглость речи                        | 20   |
| Исполнительные функции               | 42   |
| Неспецифическая оценка БАС           | 31   |
| Память                               | 19   |
| Зрительно-пространственные нарушения | 12   |
| Общий счет                           | 121  |

Примечание. ECAS– Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений

Общий балл MoCA составил 28 баллов. В доменах: зрительно-пространственные и исполнительные функции – 5 баллов, название – 3 балла, внимание – 5 баллов, речь – 2 балла, абстракция – 2 балла, память – 4 балла, ориентировка – 6 баллов.

По результатам ОАК показатели находились в пределах нормы: лейкоциты –  $7,48 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные нейтрофилы (%) – 1, сегментоядерные (%) – 58, лимфоциты (%) – 33, моноциты (%) – 5, эозинофилы (%) – 3, базофилы (%) – 0, эритроциты –  $4,96 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 135 г/л, тромбоциты –  $244 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 10 мм/ч. В показателях биохимического анализа обнаружена гиперурикемия – 492 мкмоль/л, прочие исследуемые показатели оставались в пределах нормы (общий белок – 77,61 г/л, креатинин – 95,96 мкмоль/л, мочевины – 4,23 ммоль/л, холестерин – 5,13 ммоль/л, АЛТ – 13,23 Ед/л, АСТ – 23,98 Ед/л). В анализе ликвора патологических изменений не выявлено: белок – 0,3 г/л, цитоз 1:3, натрий – 141 ммоль/л, хлориды – 119 ммоль/л, глюкоза – 2,93 ммоль/л.

По данным игольчатой ЭМГ обнаруживаются признаки поражения мотонейрона на уровне шейного (сегменты С6-С8), грудного (Th5) и пояснично-крестцового (L4-L5-S1) отделов спинного мозга. Процесс активный – зарегистрирована умеренная спонтанная денервационная и фасцикуляторная активность. По результатам стимуляционной ЭМГ данных о нарушении проводимости по нервам верхних и нижних конечностей не получено, полинейропатического поражения, туннельных нейропатий не выявлено.

По результатам МРТ головного мозга получены данные о незначительном расширении ликворных пространств лобных, височных и теменных областей. Данных о наличии патологических изменений очагового характера не выявлено. По МРТ шейного, грудного отделов позвоночника картина незначительных дистрофических изменений шейного отдела позвоночника (Рисунок 3.3).

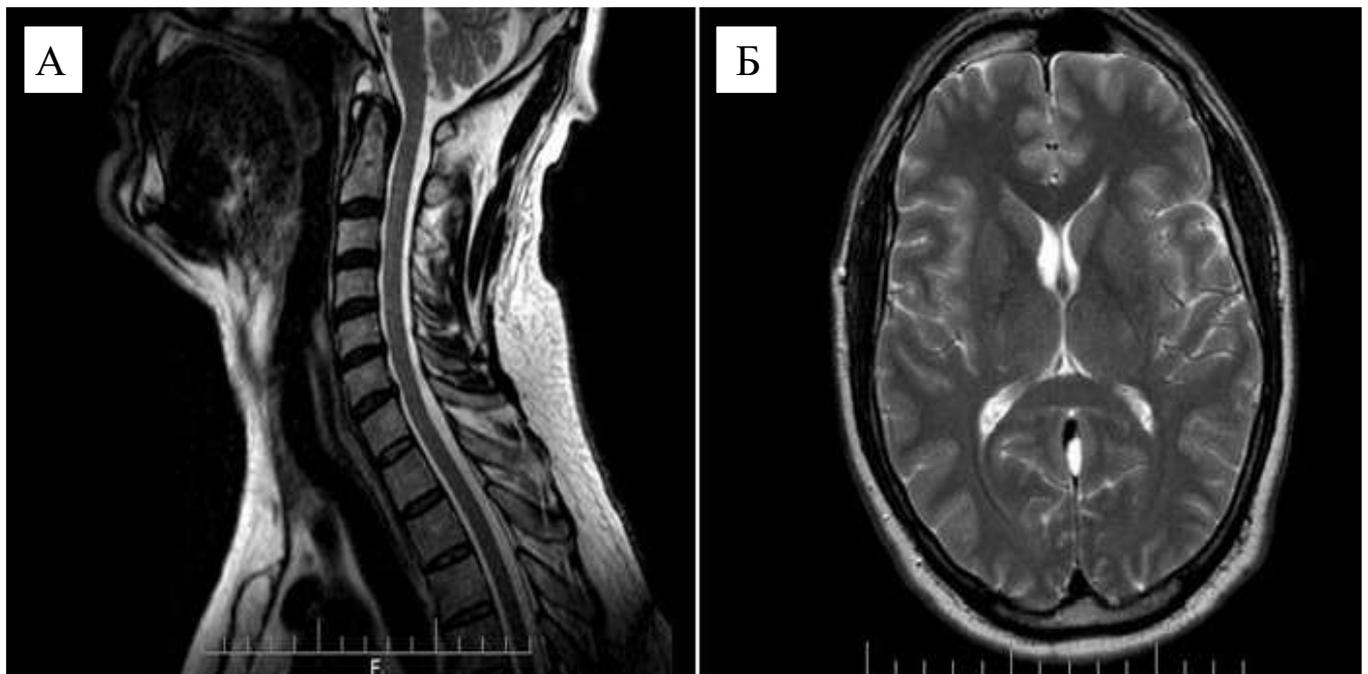


Рисунок 3.3 – МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника пациента 3. демонстрирующее отсутствие патологии со стороны спинного и головного мозга на данном уровне А – Т2-взвешенное изображение шейного и верхнегрудного отдела позвоночника на уровне С1 – Th3, Б – Т2-взвешенное изображение головного мозга в аксиальной проекции

В этом клиническом случае обращает на себя внимание не только то, что темп прогрессирования заболевания был относительно медленным, но и полное отсутствие когнитивных и поведенческих нарушений. Описанная неврологическая симптоматика сохраняется уже в течение 3 лет. Пациент продолжает вести активную жизнь, однако, все же, замечает изменения почерка.

Такой характер течения БАС можно связать с гиперурикемией подагрой и нейропротективными свойствами самой мочевой кислоты. При выписке пациенту рекомендовано следить за уровнем мочевой кислоты, не допуская не только ее резкого снижения, но и повышения (и как следствие, обострения подагры), чтобы исключить отрицательное влияние воспалительного процесса на течение БАС [183].

Таким образом, данное наблюдение демонстрирует схожее влияние мочевой кислоты как на моторные, так и когнитивные симптомы у данного пациента. Нейропротективный эффект препарата с одной стороны привел к замедлению прогрессирования заболевания, с другой стороны – отсутствию когнитивных и поведенческих нарушений.

### **3.2.3 Оценка и характеристика социальных когнитивных нарушений у пациентов с БАС**

Исследование социальных когнитивных функций производилось с помощью двух тестов. Теста Экмана использовался для оценки сохранности социального восприятия и RMET - для оценки понимания чужого сознания.

Средний показатель результата по RMET составил 19 (18-21). У 42 (84%) человек показатель был ниже 22 (пограничное значение). Показатель RMET не коррелировал с возрастом пациентов, тяжестью болезни, выраженностью когнитивных нарушений и депрессивных симптомов (Таблица 3.12; Таблица 3.13).

Таблица 3.12 – Сравнительный анализ показателей теста RMET с клинико-демографическими показателями

| Параметры   | Тест чтения психологического состояния по взгляду |                              | p       |
|---|---|------------------------------|---------|
|   | Пациенты с нарушениями                            | Пациенты без нарушений       |         |
| Возраст, Me [Q1; Q3]  | 63 [61; 77]                                       | 61 [59; 74]                  | 0,074   |
| Пол (мужской/женский), n(%)                                 | 27(64,3%)/15 (25,8%)                              | 4(50%)/4(50%)                | 0,397   |
| Форма (бульбарная/шейно-грудная/пояснично-крестцовая), n(%) | 10(23,2%)/11 (25,6%)/22(51,2 %)                   | 1(14,2%)/2 (28,6%)/4 (57,2%) | 0,312   |
| Стадия по King`s college, I/II/III/IV, n(%)                 | 1(2,5%)/27(67,5%)/10(27,5%)/2 (5%)                | 2(20%)/5(50%)/3(30%)/0 (0%)  | p=0,232 |
| Тяжесть по ALSFRS-R, Me [Q1; Q3]                            | 40 [36; 46]                                       | 39 [37; 45]                  | p=0,544 |

Примечание: Me- медиана, Q1 – 1 квартиль (25 процентиль), Q3 – 3 квартиль (75 процентиль), RMET – тест чтения психологического состояния по взгляду, ALSFRS-R – Пересмотренная шкала нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе

Таблица 3.13 – Корреляционный анализ показателей теста RMET с клинико-демографическими показателями

| Показатели  | Тест чтения психологического состояния по взгляду |
|-------------|---|
| Тест Экмана | <b>r= 0,761; p= 0,001</b>                         |
| MoCA        | r= 0,186; p= 0,184                                |
| ECAS        | r= 0,021; p= 0,880                                |
| RHQ9        | r= -0,052; p= 0,703                               |

## Продолжение таблицы 3.13

|            |   |
|------------|---|
| Показатели | Тест чтения психологического состояния по взгляду |
| ГТР-7      | $r= 0,089$ ; $p= 0,599$                           |

Примечание. MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, ECAS– Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений, RNQ-9 – Опросник здоровья пациента, ГТР-7– Генерализованное тревожное расстройство

Общий показатель теста Экмана был достоверно снижен в сравнении с контрольной группой (42 [37; 45] против 50 [47; 52] балла в контрольной группе). Наиболее низкие баллы выявлены при восприятии таких состояний, как «страх» и «гнев» (показателя 4 [1,55; 5], 5 [4; 6] соответственно) (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Показатели социального восприятия по тесту Экмана у пациентов с БАС и в 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. \*- $p<0,05$

Проведен сравнительный анализ социальных когнитивных функций с клинико-демографическими параметрами. Связи с такими показателями как возраст, пол, форма болезни, а также выраженность функционального дефицита по шкале ALSFRS-R также установлено не было (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Сравнительный анализ пациентов с/без социальных когнитивных нарушений

| Параметры   | Нарушение социального восприятия по тесту Экмана |                                | p       |
|---|--|--------------------------------|---------|
|   | есть   | нет                            |         |
| Возраст, лет, Me [Q1; Q3]                                   | 63 [52; 77]                                      | 53 [59; 61]                    | p=0,169 |
| Пол (мужской/женский), n(%)                                 | 25 (59,5%)/17 (40,5%)                            | 3 (75%)/1 (25%)                | p=0,840 |
| Форма (бульбарная/шейно-грудная/пояснично-крестцовая), n(%) | 9 (21,4%)/11 (26,2%)/22 (52,4%)                  | 2 (50%)/2 (50%)/0 (0%)         | p=0,420 |
| Стадия I/II/III/IV, n(%)                                    | 2 (4,7%)/26 (62%)/12 (28,6%)/2 (4,7%)            | 1 (25%)/2 (50%)/1 (25%)/0 (0%) | p=0,540 |
| Тяжесть по ALSFRS-R, балл, Me [Q1; Q3]                      | 40 [31; 42]                                      | 34 [32; 42]                    | p=0,580 |
| Шкала апатия AES, балл, Me [Q1; Q3]                         | 8 [4; 14]  | 4 [4; 6]                       | p=0,172 |

Примечание. ALSFRS-R – Пересмотренная шкала нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе, AES – Шкала оценки апатии

Результаты теста Экмана коррелировали с результатами RMET ( $r=0,761$ ;  $p=0,001$ ). Корреляции с результатами опросников ECAS-R, MoCA, PHQ-9, шкалой апатии установлено не было (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Корреляционный анализ выраженности социальных когнитивных нарушений и аффективных нарушений

| Показатели                      | Тест Экмана                |
|---------------------------------|----------------------------|
| Когнитивные нарушения по MoCA   | $r = -0,186$ ; $p = 0,184$ |
| Когнитивные нарушения по ECAS-R | $r = 0,021$ ; $p = 0,880$  |

## Продолжение таблицы 3.16

| Показатели                       | Тест Экмана             |
|----------------------------------|-------------------------|
| Опросник здоровья пациента PHQ-9 | $r = -0,052; p = 0,703$ |
| Шкала оценки апатии              | $r = -0,070; p = 0,627$ |

Примечание. MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, ECAS– Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений

### 3.2.4 Оценка связи лабораторно-инструментальных показателей и когнитивных нарушений у пациентов с БАС

Был проведен сравнительный анализ с целью проследить наличие или отсутствие взаимосвязи между показателями крови (общий и биохимический анализ), параметров спирографии и результатами опросников ECAS-R и MoCA. Результаты представлены в таблицах 3.17 – 3.19.

Таблица 3.17 – Результаты сравнительного анализа показателей клинического анализа крови и выраженности когнитивных нарушений по шкалам MoCA и ECAS-R

| Показатели  | Когнитивные нарушения по MoCA |                | p         | Когнитивные нарушения по ECAS-R |                | p         |
|---|-------------------------------|----------------|-----------|---------------------------------|----------------|-----------|
|   | есть                          | нет            |           | есть                            | нет            |           |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ , Me [Q1; Q3]     | 5,4 [3,4; 8,7]                | 6,9 [4,1; 7,8] | 0,62<br>1 | 5,5 [4,1; 8,7]                  | 6,4 [3,4; 7,4] | 0,59<br>8 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ , Me [Q1; Q3] | 4,5 [4,08; 4,9]               | 4,1 [3,8; 4,9] | 0,93<br>2 | 4,2 [3,9; 4,9]                  | 3,9 [3,8; 4,3] | 0,35<br>5 |
| Гемоглобин, г/л, Me [Q1; Q3]                        | 126 [120; 143]                | 131 [123; 144] | 0,36<br>9 | 136 [124; 144]                  | 134 [120; 144] | 0,45<br>1 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ , Me [Q1; Q3]    | 230 [190; 324]                | 221 [205; 380] | 0,80<br>8 | 240 [190; 380]                  | 159 [247; 380] | 0,77<br>4 |

Продолжение таблицы 3.17

| Показатели             | Когнитивные нарушения по MoCA |           | p     | Когнитивные нарушения по ECAS-R |          | p     |
|------------------------|-------------------------------|-----------|-------|---------------------------------|----------|-------|
|                        | есть                          | нет       |       | есть                            | нет      |       |
| СОЭ, мм/ч, Me [Q1; Q3] | 5 [2; 13]                     | 8 [6; 12] | 0,231 | 7 [2; 13]                       | 6 [5; 9] | 0,069 |

Примечание. Me – медиана, Q1 – 1 квартиль (25 процентиль), Q3 – 3 квартиль (75 процентиль), MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, ECAS– Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений, СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Таблица 3.18 – Результаты сравнительного анализа показателей биохимического исследования крови и выраженности когнитивных нарушений по шкалам MoCA и ECAS

| Показатели                                | Когнитивные нарушения по MoCA |                 | p         | Когнитивные нарушения по ECAS |                | p     |
|---|-------------------------------|-----------------|-----------|-------------------------------|----------------|-------|
|   | есть                          | нет             |           | есть                          | нет            |       |
| Общий белок, г/л, Me [Q1; Q3]             | 73 [59; 78]                   | 64 [70; 77]     | 0,25<br>8 | 68 [60; 75]                   | 71 [59; 77]    | 0,560 |
| Креатинфосфокиназа, Ед/л, Me [Q1; Q3]     | 79 [42; 190]                  | 81 [68; 201]    | 0,50<br>8 | 74 [42; 174]                  | 79 [84; 119]   | 0,704 |
| Креатинин, мкмоль/л, Me [Q1; Q3]          | 89 [58; 101]                  | 64 [69,1; 94,5] | 0,41<br>9 | 77 [69,4; 98]                 | 67 [58; 91,4]  | 0,619 |
| Мочевина, ммоль/л, Me [Q1; Q3]            | 5,2 [5,3; 6,5]                | 6,2 [4,2; 6,5]  | 0,23<br>2 | 5,0 [4,2; 7,4]                | 5,2 [4,2; 6,4] | 0,089 |
| Аланинаминотрансфераза, Ед/л, Me [Q1; Q3] | 3 [15; 41]                    | 32 [22; 44]     | 0,46<br>3 | 24 [17; 34]                   | 27 [21,5; 32]  | 0,660 |

Продолжение таблицы 3.18

| Показатели                                 | Когнитивные нарушения по MoCA |                | p     | Когнитивные нарушения по ECAS |                | p     |
|--|-------------------------------|----------------|-------|-------------------------------|----------------|-------|
|  | есть                          | нет            |       | есть                          | нет            |       |
| Аспаратаминотрансфераза, Ед/л, Ме [Q1; Q3] | 31 [29; 48]                   | 38 [31; 44]    | 0,354 | 33 [29; 46,5]                 | 34 [27; 40]    | 0,805 |
| Холестерин, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]           | 4,7 [4,6; 6,1]                | 4,8 [4,6; 6,3] | 0,303 | 5,3 [4,8; 6,0]                | 4,7 [4,8; 6,3] | 0,161 |
| Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]              | 4,8 [3,8; 6,3]                | 5,2 [4,9; 6,2] | 0,098 | 4,5 [3,9; 5,7]                | 5,1 [5,1; 6,0] | 0,237 |

Примечание. Ме – медиана, Q – 1 квартиль (25 процентиль), Q3 – 3 квартиль (75 процентиль), MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений

Таблица 3.19 – Результаты сравнительного анализа показателя жизненной емкости легких и выраженности когнитивных нарушений по шкалам MoCA и ECAS-R

| Спирография         | Когнитивные нарушения по MoCA |                 |       | Когнитивные нарушения по ECAS-R |                |       |
|---------------------|-------------------------------|-----------------|-------|---------------------------------|----------------|-------|
|                     | есть                          | нет             | p     | есть                            | нет            | p     |
| ЖЕЛ, л, Ме [Q1; Q3] | 3,12 [2,4; 4,7]               | 4,50 [3,1; 4,6] | 0,560 | 3,3 [2,4; 4,7]                  | 3,7 [2,9; 4,2] | 0,445 |

Примечание. Ме – медиана, Q1 – 1 квартиль (25 процентиль), Q3 – 3 квартиль (75 процентиль). MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, ECAS– Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений, ЖЕЛ – жизненная емкость легких

По результатам сравнительного анализа статистически значимой связи между исследуемыми лабораторно-инструментальными показателями и показателями по шкалам ECAS и MoCA не было выявлено, что указывало на клиничко-патогенетическую самостоятельность когнитивных нарушений при БАС.

Был проведен корреляционный анализ между показателями крови (клинический и биохимический анализы), параметрами спирографии (ЖЕЛ) и результатами опросников для оценки когнитивных функций ECAS-R и MoCA (Таблицы 3.20 - 3.22). Корреляционной связи выявлено не было.

Таблица 3.20 – Результаты корреляционного анализа показателей клинического анализа крови и выраженности когнитивных нарушений по шкалам MoCA и ECAS

| Показатели                                  | Когнитивные нарушения по ECAS | Когнитивные нарушения по MoCA |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Клинический анализ крови                    |                               |                               |
| Лейкоциты                                   | $r=0,110$ ; $p=0,278$         | $r=0,120$ ; $p=0,547$         |
| Эритроциты                                  | $r=-0,102$ ; $p=0,433$        | $r=-0,032$ ; $p=0,752$        |
| Гемоглобин                                  | $r=-0,096$ ; $p=0,323$        | $r=-0,1$ ; $p=0,327$          |
| Тромбоциты                                  | $r=0,086$ ; $p=0,711$         | $r=-0,776$ ; $p=0,397$        |
| Гематокрит                                  | $r=-0,134$ ; $p=0,105$        | $r=-0,250$ ; $p=0,185$        |
| Среднее содержание гемоглобина в эритроците | $r=0,013$ ; $p=0,898$         | $r=0,800$ ; $p=0,622$         |

Продолжение таблицы 3.20

| Показатели                                    | Когнитивные нарушения по ECAS | Когнитивные нарушения по MoCA |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците | $r=0,085$ ; $p=0,398$         | $r=0,085$ ; $p=0,398$         |
| Лимфоциты                                     | $r=0,029$ ; $p=0,777$         | $r=0,029$ ; $p=0,777$         |
| Гранулоциты                                   | $r=0,216$ ; $p=0,079$         | $r=0,245$ ; $p=0,079$         |
| Цветовой показатель                           | $r=0,067$ ; $p=0,511$         | $r=0,067$ ; $p=0,511$         |
| Скорость оседания эритроцитов                 | $r=0,083$ ; $p=0,416$         | $r=0,083$ ; $p=0,416$         |
| Палочкоядерные нейтрофилы                     | $r=-0,110$ ; $p=0,275$        | $r=-0,110$ ; $p=0,275$        |
| Сегментоядерные нейтрофилы                    | $r=0,163$ ; $p=0,106$         | $r=0,163$ ; $p=0,106$         |
| Нейтрофилы                                    | $r=0,655$ ; $p=0,379$         | $r=0,089$ ; $p=0,130$         |
| Моноциты                                      | $r=0,544$ ; $p=0,155$         | $r=0,022$ ; $p=0,825$         |
| Лимфоциты                                     | $r=-0,040$ ; $p=0,742$        | $r=-0,060$ ; $p=0,553$        |
| Эозинофилы                                    | $r=0,049$ ; $p=0,631$         | $r=0,704$ ; $p=0,181$         |
| Базофилы                                      | $r=-0,038$ ; $p=0,71$         | $r=-0,046$ ; $p=0,061$        |
| Тромбоциты / Лимфоциты                        | $r=0,030$ ; $p=0,310$         | $r=0,014$ ; $p=0,892$         |
| Нейтрофилы / Лимфоциты                        | $r=-0,018$ ; $p=0,864$        | $r=-0,018$ ; $p=0,060$        |

Примечание. MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений

Таблица 3.21 – Результаты корреляционного анализа показателей биохимического исследования крови и выраженности когнитивных нарушений по шкалам MoCA и ECAS

| Показатели                 | Когнитивные нарушения по ECAS | Когнитивные нарушения по MoCA |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Биохимический анализ крови |                               |                               |
| Общий белок                | $r=0,159$ ; $p=0,114$         | $r=-0,025$ ; $p=0,114$        |
| Креатинкиназа              | $r=-0,047$ ; $p=0,152$        | $r=-0,435$ ; $p=0,650$        |
| Креатинин                  | $r=-0,006$ ; $p=0,070$        | $r=-0,370$ ; $p=0,960$        |
| Мочевина                   | $r=0,076$ ; $p=0,969$         | $r=-0,466$ ; $p=0,457$        |
| Аланинаминотрансфераза     | $r=-0,021$ ; $p=0,073$        | $r=-0,069$ ; $p=0,835$        |
| Аспартатаминотрансфераза   | $r=0,061$ ; $p=0,089$         | $r=-0,024$ ; $p=0,551$        |
| Холестерин общий           | $r=-0,018$ ; $p=0,114$        | $r=-0,075$ ; $p=0,862$        |

Примечание. MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений

Таблица 3.22 – Результаты корреляционного анализа показателя ЖЕЛ и выраженности когнитивных нарушений по шкалам MoCA и ECAS

| Спирография              | Когнитивные нарушения по ECAS | Когнитивные нарушения по MoCA |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Жизненная емкость легких | $r=0,159$ ; $p=0,540$         | $r=-0,233$ ; $p=0,430$        |

Примечание. MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений

По результатам корреляционного анализа статистически значимой связи между исследуемыми лабораторно-инструментальными показателями и шкалами ECAS и MoCA не выявлено. Это свидетельствовало об отсутствии

связи между соматическими осложнениями болезни и когнитивными нарушениями.

### 3.3 Оценка средневзвешенной частоты и коррелятов апатии при БАС с использованием методики мета-анализа

#### 3.3.1 Анализ данных полученных из выбранных исследований

Полученные результаты включали 52 исследования (51 когорта) [21, 22, 29, 32, 37, 38, 42, 43, 46, 48, 50-53, 56, 60, 65, 69, 70, 74-76, 80, 85, 87, 89, 93, 94, 101-103, 106, 109, 111, 127, 128, 134, 135, 141, 157, 158, 162, 167, 168, 173, 175-177, 186, 187, 191, 193], включая 4169 пациентов с БАС (Таблица 3.23). Два исследования были ретроспективными, остальные проспективными. Было проведено 49 поперечных и три лонгитюдных исследования. Среди 49 поперечных исследований 42 были проведены в больницах, пять — на основе регистров, одно — на популяции, а в еще одном была набрана подгруппа пациентов из популяционного исследования. Качество исследований варьировало от 18 до 22 баллов (максимум 22) по шкале STROBE.

Таблица 3.23 – Характеристика исследований, включенных в систематический обзор

| Исследование                               | Размер выборки | Диагностические критерии БАС                      | Шкалы  | Частота апатии |
|--|----------------|---|--|----------------|
| C. Alcantara et al., 2019 (Бразилия) [32]  | 22             | БАС 8 типа, ассоциированный с мутацией p.P56SVAPB | Пересмотренный Кембриджский опросник поведения | 27,3%          |
| L.M.T. Branco et al., 2019 (Бразилия) [52] | 70             | Awaji criteria                                    | Нейропсихиатрический опросник                  | 27%            |
| T. Burke et al., 2017 (Ирландия) [21]      | 317            | Критерии El Escorial                              | Поведенческий опросник Бомонта                 | 31%            |

Продолжение таблицы 3.23

| Исследование                                     | Размер выборки | Диагностические критерии БАС        | Шкалы   | Частота апатии |
|--|----------------|-------------------------------------|---|----------------|
| J. Saga et al., 2016 (Австралия) [42]            | 73             | Критерии E1 Escorial                | Пересмотренный Кембриджский опросник поведения    | 67%            |
| J. Saga et al., 2018 (Австралия) [173]           | 60             | Критерии E1 Escorial                | Шкала оценки апатии                               | 18%            |
| J. Saga et al., 2017(Австралия) [37]             | 60             | Критерии E1 Escorial                | Шкала оценки апатии                               | 30%            |
| G. Santangelo et al., 2017 (Италия) [38]         | 131            | Пересмотренные критерии E1 Escorial | Дименсиональная шкала апатии (Итальянская версия) | 28,2%          |
| S.C. Woolley et al., 2011 (США) [134]            | 24             | NS                                  | Шкала поведения лобных систем                     | -              |
| R. Radakovic et al., 2020 (Великобритания) [158] | 53             | Пересмотренные критерии E1 Escorial | Дименсиональная шкала апатии                      | 34%            |
| R. Radakovic et al., 2017(Великобритания) [127]  | 30             | Пересмотренные критерии E1 Escorial | Дименсиональная шкала апатии                      | 60%            |
| A. Canosa et al., 2020 (Италия) [56]             | 165            | Критерии E1 Escorial                | Шкала поведения лобных систем                     | 51%            |
| M. Consonni et al., 2018 (Италия) [80]           | 102            | Критерии E1 Escorial                | Лобный поведенческий опросник                     | 21%            |
| Q. Wei et al., 2014 (Китай) [101]                | 126            | Критерии E1 Escorial                | Лобный поведенческий опросник                     | 19%            |
| M. Witgert et al., 2010 (США) [103]              | 225            | Критерии E1 Escorial                | Шкала поведения лобных систем                     | 31%            |

Продолжение таблицы 3.23

| Исследование   | Размер выборки | Диагностические критерии БАС        | Шкалы  | Частота апатии |
|--|----------------|-------------------------------------|--|----------------|
| M. Siciliano et al., 2019 (Италия) [46]              | 159            | Пересмотренные критерии El Escorial | Дименсиональная шкала апатии                   | -              |
| A.P. Martins et al., 2018 (Бразилия) [85]            | 21             | Критерии Awaji                      | Пересмотренный Кембриджский опросник поведения | 48%            |
| Lilo P. et al., 2011 (Австралия) [109]               | 92             | неизвестно                          | Пересмотренный Кембриджский опросник поведения | 86%            |
| J. Machts et al., 2015 (Германия) [48]               | 67             | Критерии El Escorial                | Шкала поведения лобных систем                  | -              |
| Grossman A.B. et al., 2007 (США) [87]                | 45             | Критерии El Escorial                | Шкала поведения лобных систем                  | 25 (55,6%)     |
| C.A. McHutchison et al., 2019 (Великобритания) [157] | 240            | Критерии El Escorial                | ECAS   | -              |
| P. Wicks et al., 2007 (Великобритания) [167]         | 58             | Критерии El Escorial                | Шкала поведения лобных систем                  | -              |
| A. Chio et al., 2010 (Италия) [135]                  | 70             | Критерии El Escorial                | Шкала поведения лобных систем                  | 55,7%          |
| C. Femiano et al., 2018 (Италия) [43]                | 21             | Критерии El Escorial                | Шкала поведения лобных систем                  | -              |
| B. Poletti et al., 2018 (Италия) [75]                | 168            | Критерии El Escorial                | Шкала поведения лобных систем                  | 34%            |
| T. Burke et al., 2018 (Ирландия) [21]                | 33             | Критерии El Escorial                | Шкала поведения лобных систем                  | -              |
| E. Mioshi et al., 2014 (США) [22]                    | 79             | Критерии El Escorial                | Пересмотренный Кембриджский опросник поведения | 75%            |
| B. Cui et al., 2015 (Китай) [53]                     | 118            | Критерии El Escorial                | Лобный поведенческий опросник                  | 14%            |

Продолжение таблицы 3.23

| Исследование                                   | Размер выборки | Диагностические критерии БАС | Шкалы  | Частота апатии |
|--|----------------|------------------------------|--|----------------|
| T. Terada et al., 2011 (Япония) [102]          | 24             | Критерии El Escorial         | Шкала поведения лобных систем                  | -              |
| T. J. Watermeyer et al., 2015 (США) [111]      | 24             | Критерии El Escorial         | Шкала поведения лобных систем                  | -              |
| M. Tsujimoto et al., 2011 (Япония) [51]        | 21             | Критерии El Escorial         | Шкала поведения лобных систем                  | -              |
| E. Kasper et al., 2015 (Германия) [89]         | 63             | Критерии El Escorial         | Шкала поведения лобных систем                  | -              |
| M. Bock et al., 2016 (США) [74]                | 86             | Критерии El Escorial         | Пересмотренный Кембриджский опросник поведения | -              |
| S.C. Andrews et al., 2016 (Австралия) [191]    | 40             | Критерии El Escorial         | Пересмотренный Кембриджский опросник поведения | -              |
| A. Girardi et al., 2011 (Великобритания) [106] | 19             | Критерии El Escorial         | Шкала поведения лобных систем                  | -              |
| J. Unglik et al., 2018 [94]                    | 152            | Критерии Awaji               | Шкала оценки апатии                            | 42%            |

Самым популярным инструментом, используемым для диагностики апатии, была Шкала поведения лобных систем (FSBS), которая использовалась в 17 исследованиях. Шкала ECAS использовалась в девяти исследованиях, пересмотренный Кембриджский опросник поведения - в семи исследованиях, дименсиональная шкала апатии (ДША) - в шести исследованиях, AES - в четырех исследованиях и лобный поведенческий опросник - в семи исследованиях. В каждом из оставшихся двух исследований для оценки апатии использовались опросник Поведенческий опросник Бомонта (Beaumont Behavioral Inventory) и нейропсихиатрический опросник.

Психометрические инструменты самооценки использовались в восьми исследованиях, в которых сообщалось о частоте апатии у пациентов с БАС (AES, версии ДША и FSBS с самооценкой), включая четыре исследования, в которых также использовались информативные инструменты для оценки апатии. В остальных исследованиях использовались инструменты, оцененные ухаживающими.

Тяжесть апатии оценивали в трех исследованиях. По данным J. Saga и соавт., 71% апатии у пациентов с БАС были легкими, а 29% — от умеренной до тяжелой [42]. P. Lillo и др. сообщили, что 41% пациентов имели апатию от умеренной до тяжелой степени. Все участники исследования C. Burkhardt и др. проявляли апатию от умеренной до тяжелой: 33% умеренную и 67% тяжелую [60]. Что касается подтипов апатии [109], R. Radakovic и др. сообщили, что у 34% пациентов с БАС была инициативная апатия, у 17,3% — эмоциональная апатия и у 24,5% — исполнительная апатия, оцененная с помощью ДША [158]. Относительно аналогичные результаты были получены в других исследованиях, в которых использовалась ДША для оценки апатии у пациентов с БАС [29, 127, 128, 158].

### **3.3.2 Частота апатии при БАС. Клинические характеристики**

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, оцененные ухаживающими, и 25 % (95 %, ДИ 15–35 %), согласно исследованиям, в которых использовались инструменты самооценки) (Рисунок 3.4). В ходе анализа достоверных различий в частоте апатии в исследованиях, которые оценивали апатию на основе самооценки, основанной на оценке ухаживающих, обнаружено не было ( $p=0,16$ ).

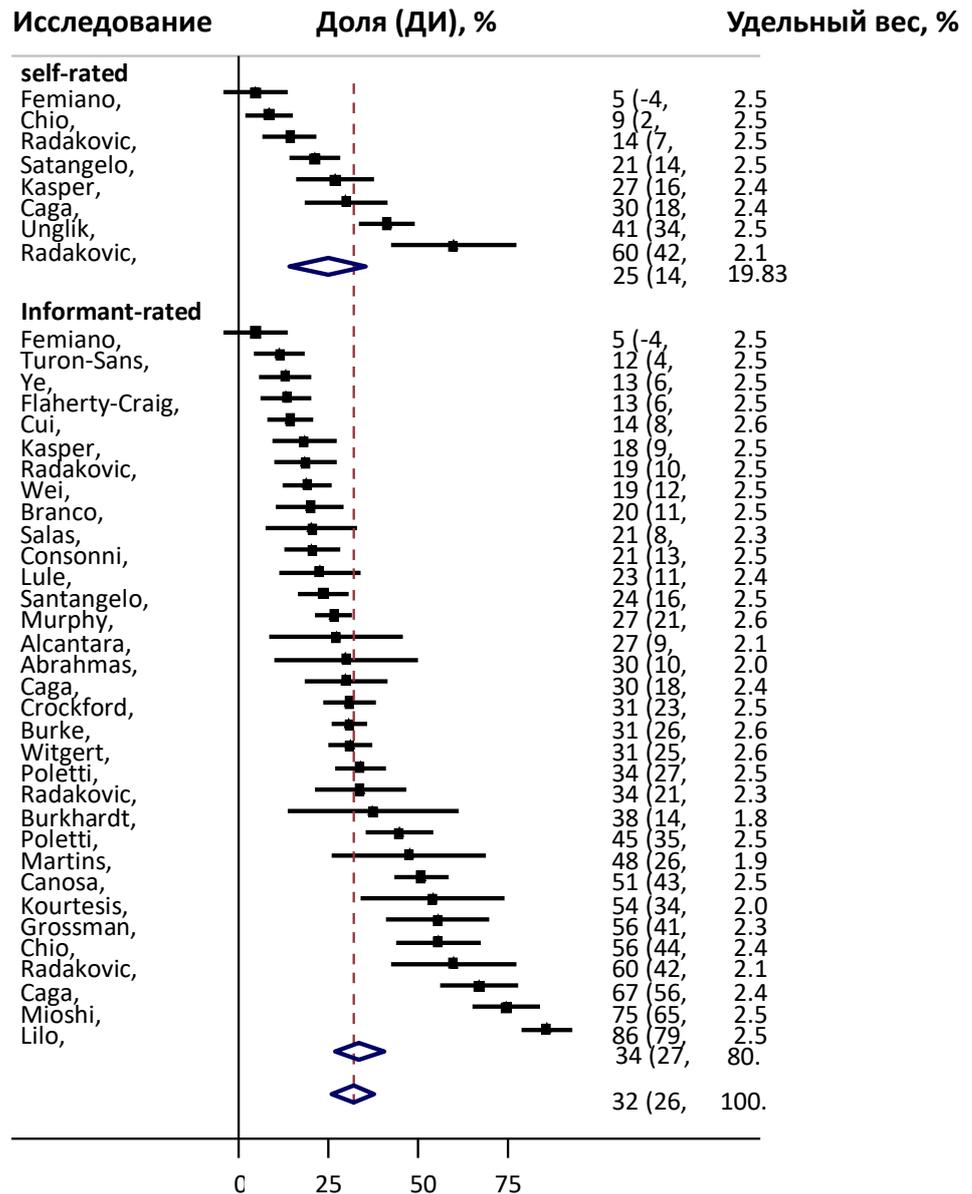


Рисунок 3.4 – Частота апатии при БАС по данным мета-анализа

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 обоих вариантов 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 Америки (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 Америки ( $I^2=63\%$ ,  $p = 0,07$ ) был значительным ( $I^2=72-97\%$ ,  $p < 0,05$ ). Такой анализ подгрупп не проводился для исследований, в которых использовалась самооценка апатии, из-за их небольшого количества. Частота апатии сравнивалась между китайскими и немецкими пациентами в одном исследовании и была выше в последней группе, но разница не была статистически значимой [69].

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).

### 3.3.3 Корреляты апатии при БАС

По результатам четырех исследований, апатия при БАС не была связана с длительностью заболевания [89, 127, 134, 158]. Только одно исследование показало, что апатия была связана со стадией БАС [29]. Апатия при БАС не была связана с дыхательной дисфункцией [102, 134]. Она одинаково часто встречалась у пациентов со спорадическим и семейным БАС [167]. Апатия чаще встречалась у пациентов с бульбарным дебютом БАС [38, 87, 135] в трех исследованиях, в одном исследовании данная закономерность не отмечалась [22]. Два [89, 102] из трех исследований [38, 89, 102] не сообщили об отсутствии связи между апатией и тяжестью заболевания, измеренной с помощью пересмотренной шкалы функциональной оценки БАС. В одном лонгитюдном

исследовании сообщалось, что показатель апатии у пациентов с БАС не изменился в течение 6 месяцев [60].

Апатия была связана со снижением когнитивных функций [42, 50, 87, 103]. Пациенты с БАС с апатией показали худшие результаты в показателях теста на внимание, блочный дизайн [103], беглость речи [87], чем те пациенты, у кого апатии не было. Основываясь на конкретном показателе апатии, инициативная апатия была связана с нарушением беглости речи, тогда как эмоциональная апатия была связана с дефицитом эмоционального распознавания [127].

Связь между аффективными расстройствами и апатией оценивалась в 11 исследованиях. В большинстве этих исследований не сообщалось об отсутствии корреляции между апатией и депрессией [74, 87, 127, 135, 134]. В одном исследовании апатия чаще встречалась у пациентов с ангедоническими симптомами депрессии, чем с явлениями деморализации, связанными с депрессией [42], предполагая, что апатия и специфические симптомы депрессии могут развиваться независимо. В нескольких исследованиях сообщалось, что пациенты с выраженной апатией более склонны к тревоге [46], или депрессии [37, 103], по сравнению с теми, у кого была легкая или умеренная апатия. Согласно одному исследованию, наличие в анамнезе расстройств настроения повышало вероятность развития апатии у пациентов с БАС [157]. В другом исследовании сообщалось о более высоких показателях депрессии у пациентов с БАС с апатией, чем у пациентов без [29].

Нейровизуализационные методы исследования обнаружили связь между апатией и структурными изменениями в лобно-подкорковой области головного мозга, такими как двустороннее истончение орбитофронтальной коры [51, 80] или правой дорсолатеральной области коры больших полушарий [46], уменьшение объема прилежащего ядра ( $p = -0,318$ ,  $p < 0,052$ ) [48] и расширение третьего желудочка [57]. Микроструктурные изменения белого вещества были выявлены у больных БАС с апатией в трех исследованиях. Выраженность апатии отрицательно коррелировала с фракционной анизотропией в правой передней поясной извилине [167], правой медиальной лобной извилине [51], а также в

обширных областях белого вещества, включая ассоциативные волокна в лобных, височных и теменных долях [43].

Исследование с помощью позитронно-эмиссионной томографии показало, что пациенты, у которых развилась апатия после начала БАС, имели более низкие уровни метаболизма в дорсолатеральной префронтальной, дорсомедиальной префронтальной, венролатеральной префронтальной, премоторной и передней поясной коре, а также в островке билатерально, но более высокие уровни метаболизма в мозжечке и мосту по сравнению с больными, изначально страдавшими апатией. Аналогичная корреляция наблюдалась в отношении разницы между показателями до и после начала БАС [56].

### **3.3.4 Апатия и исходы БАС**

Апатия отрицательно сказывалась на исходе заболевания. Тяжелая апатия была связана с более высоким риском смертности [49, 56]. Это было подтверждено в более позднем исследовании [186], включая другие синдромы лобно-височной долевого дегенерации [149]. Нарастание выраженности апатии также было связано с более низким качеством жизни пациентов [173] и «бременем опекунов» [42, 74, 94, 101].

## **3.4 Характеристика поведенческих и эмоционально-волевых расстройств у пациентов с БАС**

### **3.4.1 Характеристика и оценка поведенческих нарушений у пациентов с БАС**

Для исследования поведенческих нарушений у пациентов с БАС с помощью поведенческой части опросника ECAS-R были привлечены 31 человек, осуществляющих уход за ними.

Поведенческая часть ECAS-R выявила, что у 71,9% (n=23) пациентов наблюдались те или иные поведенческие нарушения. В частности, апатия выступила наиболее распространенным нарушением и была выявлена у 17

пациентов с БАС (53%), за ней следует потеря симпатии/эмпатии (n=11, 34,4%). Поведенческое расторможение наблюдалось у 9 пациентов с БАС (28,1%), за которым следовало perseverативное/стереотипное/компульсивное/ритуалистическое поведение (n=4, 12,5%), а затем гипероральность и измененные пищевые предпочтения (n=3, 9,4%) (Рисунок 3.5). Ни у одного из пациентов с БАС, сочетающегося с поведенческими нарушениями не было симптомов психоза.

Сравнительный анализ социально-демографических и клинических характеристик показал, что пациенты с поведенческими нарушениями состояли в более старшей возрастной группе, как и пациенты с гиперорализмом, и имевшие стереотипное/компульсивное/ритуальное поведение ( $p=0,005$ ,  $p=0,041$  и  $p=0,005$  соответственно,  $p<0,05$ ). Связи разных поведенческих нарушений с полом, формой и стадией заболевания, а также тяжестью функционального дефицита (в том числе и с каждой подгруппой шкалы ALSFRS) выявлено не было (Таблица 3.24, Таблица 3.25).

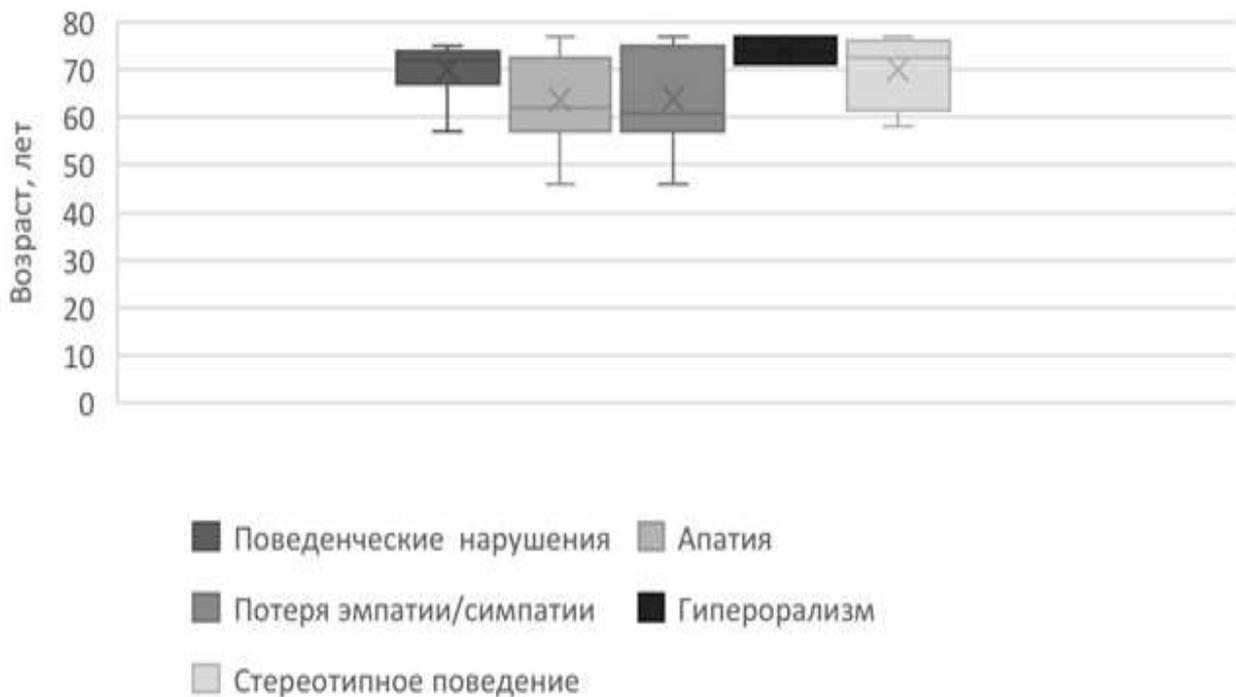


Рисунок 3.5 – Поведенческие нарушения у пациентов БАС исследуемые с помощью поведенческой части ECAS-R

Таблица 3.24 – Сравнительный анализ социально-демографических и клинических характеристик пациентов с БАС с поведенческими нарушениями и без них

| Параметры                    | Поведенческие Нарушения            |   | Апатия                         |  | Гиперорализм                       |  | Стереотипное поведение             |                                 | Потеря сопереживания          |                                 |
|------------------------------|------------------------------------|---|--------------------------------|--|------------------------------------|--|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                              | есть                               | Нет   | есть                           | нет                                      | есть                               | нет  | есть                               | нет                             | есть                          | нет                             |
| Пол (мужской/женский), n(%)  | 6<br>(66,7%)/<br>3<br>(33,3%)      | 13<br>(59,1%)/<br>- 9<br>(40,9%)<br>p=0,715 | 11<br>(64,7%)/<br>6<br>(35,3%) | 8<br>(57,1%)/<br>6<br>(42,9%)<br>p=0,513 | 2<br>(6,7%)/-<br>1<br>(33,3%)      | 17<br>(60,7%)/<br>11<br>(39,3%)<br>p=0,787 | 2<br>(50%)/<br>2<br>(50%)          | 17 (63%)/10<br>(37%)<br>p=0,683 | 7<br>(63,6%)/<br>4<br>(36,4%) | 12 (60%)/<br>8 (40%)<br>p=0,722 |
| Возраст, лет,<br>Me [Q1; Q3] | <b>72 [57;<br/>75]<br/>p=0,005</b> | <b>60 [57;<br/>67]</b>                      | 67 [62;<br>72]                 | 61 [58;<br>77]<br>p=0,576                | <b>72 [71;<br/>77]<br/>p=0,041</b> | <b>60 [57;<br/>65]</b>                     | <b>72 [57-<br/>75]<br/>p=0,005</b> | <b>60 [55;<br/>68]</b>          | 72,5 [58;<br>77]              | 61 [57;<br>65]<br>p=0,135       |

Продолжение таблицы 3.24

| Параметры   | Поведенческие нарушения |                             | Апатия               |                               | Гиперорализм        |                        | Стереотипное поведение |                        | Потеря сопереживания |                                  |
|---|-------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------------|
|   | есть                    | нет                         | есть                 | нет                           | есть                | нет                    | есть                   | нет                    | есть                 | нет                              |
| Форма<br>бульбарная/<br>шейно-<br>грудная/<br>пояснично-<br>крестцовая,<br>n(%) | 1<br>(11,1%)/           | 7<br>(30,4%)/6<br>(26,1%)/1 | 3<br>(17,6%)/        | 5<br>(33,3%)                  | 1<br>(33,3%)/       | 7<br>(24,1%)/7         | 1<br>(25%)/            | 7 (25,0%)/             | 3<br>(27,3%)/        | 5<br>(23,8%)/5                   |
|   | 1<br>(11,1%)/           | 0 (43,5 %)                  | 4<br>(23,5%)/        | /3<br>(20,0%)/                | 0(0%)/2<br>(66,7%)  | (24,1%)/               | 1<br>(25%)/            | 15<br>(53,6%)          | 2<br>(18,2%)/        | (23,8%)/1<br>1 (54,5%)           |
|   | 7<br>(77,8%)            | p=0,175                     | 10<br>(58,8%)        | 7<br>(46,7%)                  |                     | (51,7%)                | 2<br>(50%)             | p=0,986                | 6(54,5%<br>)         | p=0,930                          |
| Стадия по<br>King's College,<br>I/II/III/IV n(%)                                | 0 (0 %)/8<br>(88,9%)/   | 2 (8,7<br>%)/17             | 1 (5,9%)/<br>13      | 1 (6,7%)/<br>12               | 0 (0%)/<br>2        | 2 (6,9%)/<br>23        | 0 (0)/3<br>(75%)/      | 2 (7,1%)/<br>22        | 0 (0%)/<br>9         | 2 (9,5%)/<br>16                  |
|   | 0(0%) /1<br>(11,1%)     | (73,9% )/3<br>(13%)/1       | (76,5%)/<br>2        | (80%)/1(<br>6,7%)/1(<br>4,5%) | (66,7%)/<br>0       | (79,3%)/3<br>(10,3%)/1 | 0<br>(0%)/1            | (78,6%)/<br>3 (10,7%)/ | (81,8%)/<br>1 (9,1%) | (76,2%)/<br>2 (9,5%)/1<br>(4,8%) |
|   |                         | (4,3%)<br>p=0,442           | (11,8%)/<br>1 (6,7%) | 4,5%)<br>p=0,742              | (0,0%)/1<br>(33,3%) | (3,4%)<br>p=0,216      | (25%)                  | 1 (3,6%)<br>p=0,442    | /1<br>(9,1%)         | p=0,730                          |

Примечание. Me – медиана, Q1 – 1 квартиль (25 процентиль), Q3 – 3 квартиль (75 процентиль).

Таблица 3.25 – Сравнительный анализ тяжести функционального дефицита по шкале ALSFRS-R с поведенческими нарушениями и без них

| Тяжесть по ALSFRS-R, балл, Ме [Q1; Q3] | Поведенческие Нарушения |                        | Апатия      |                        | Гиперорализм |                        | Стереотипное поведение |                        | Потеря сопереживания |                        |
|--|-------------------------|------------------------|-------------|------------------------|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
|  | есть                    | нет                    | есть        | нет                    | есть         | есть                   | нет                    | есть                   | есть                 | нет                    |
| Общий балл                             | 41 [31; 44]             | 40 [30; 45]<br>p=0,848 | 40 [36; 45] | 40 [34; 45]<br>p=0,526 | 42 [33; 44]  | 40 [28; 45]<br>p=0,714 | 40 [28; 45]            | 40 [34; 45]<br>p=0,526 | 35,5 [31; 43]        | 40 [28; 45]<br>p=0,151 |
| Речь                                   | 4 [1; 4]                | 4 [1; 4]<br>p=0,855    | 4 [2; 4]    | 4 [1; 4]<br>p=0,705    | 4 [1; 4]     | 4 [1; 4]<br>p=0,588    | 4 [1; 4]               | 4 [1; 4]<br>p=0,330    | 4 [1; 4]             | 4 [1; 4]<br>p=0,710    |
| Слюнотечение                           | 4 [1; 4]                | 4 [1; 4]<br>p=0,355    | 4 [2; 4]    | 4 [1; 4]<br>p=0,671    | 4 [1; 4]     | 4 [1; 4]<br>p=0,283    | 4 [1; 4]               | 4 [1; 4]<br>p=0,524    | 4[2; 4]              | 4 [2; 4]<br>p=0,312    |
| Глотание                               | 4 [2; 4] p              | 4 [2; 4]<br>p=0,266    | 4 [2; 4]    | 4 [2; 4]<br>p=0,791    | 4 [2; 4]     | 4 [2; 4]<br>p=0,518    | 3[1; 4]                | 3 [1; 4]<br>p=0,394    | 3[1; 4]              | 3[1; 4]<br>p=0,173     |

Продолжение таблицы 3.25

| Тяжесть по ALSFRS-R, балл, Me [Q1; Q3]      | Поведенческие Нарушения |                       | Апатия   |                     | Гиперорализм |                     | Стереотипное поведение |                       | Потеря сопереживания |                     |
|---|-------------------------|-----------------------|----------|---------------------|--------------|---------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
|   | есть                    | нет                   | есть     | нет                 | есть         | нет                 | есть                   | нет                   | есть                 | нет                 |
| Почерк                                      | 3 [1; 4]                | 3 [1; 4]<br>p=0,580   | 3 [1; 4] | 3 [2; 4]<br>p=0,211 | 3 [3; 4]     | 3 [1; 4]<br>p=0,819 | 2 [2; 4]               | 3 [2; 4]<br>p=0,291   | 3 [2; 4]             | 3 [2; 4]<br>p=0,264 |
| Способность резать/<br>пользоваться посудой | 3 [2; 4]                | 3 [2; 4]<br>p=0,966   | 3 [2; 4] | 3 [2; 4]<br>p=0,825 | 3 [3; 4]     | 3 [2; 4]<br>p=0,728 | 3 [2; 4]               | 2 [2; 4]<br>p=0,504   | 3 [2; 4]             | 2 [2; 4]<br>p=0,150 |
| Одевание и гигиена                          | 3 [2; 4]                | 3 [2; 4]<br>p=0,131   | 3 [2; 4] | 3 [2; 4]<br>p=0,811 | 3 [3; 4]     | 3 [2; 4]<br>p=0,738 | 4 [2; 4]               | 3 [2; 4]<br>p=0,187   | 4 [2; 4]<br>p=0,244  | 3 [2; 4]<br>p=0,244 |
| Повороты в постели                          | 3 [2; 4] p              | 3,5 [2; 4]<br>p=0,709 | 3 [2; 4] | 3 [2; 4]<br>p=0,364 | 4 [3; 4]     | 3 [2; 4]<br>p=0,420 | 3 [1; 4]               | 3,5 [1; 4]<br>p=0,102 | 3 [2; 4]             | 4 [2; 4]<br>p=0,244 |

Продолжение таблицы 3.25

| Тяжесть по ALSFRS-R, балл, Ме[Q1; Q3] | Поведенческие Нарушения |                       | Апатия     |                     | Гиперорализм |                       | Стереотипное поведение |                      | Потеря сопереживания |                       |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------|---------------------|--------------|-----------------------|------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
|                                       | есть                    | нет                   | есть       | нет                 | есть         | нет                   | есть                   | нет                  | есть                 | нет                   |
| Ходьба                                | 3 [2; 4]                | 3,5 [2; 4]<br>p=0,354 | 3 [3; 4]   | 3 [2; 4]<br>p=0,227 | 3[3; 4]      | 3,5 [2; 4]<br>p=0,476 | 3 [1; 4]               | 3 [1; 4]<br>p=0,731  | 3 [2; 4]             | 4[2; 4]<br>p=0,075    |
| Подъем по лестнице                    | 3 [1; 4]                | 3 [1; 4]<br>p=0,811   | 3 [1; 4]   | 3 [2; 4]<br>p=0,176 | 3 [3; 4]     | 3 [1; 4]<br>p=0,972   | 3 [1; 4]               | 3,5[1; 4]<br>p=0,064 | 3 [1; 4]             | 3 [1; 4]<br>p=0,138   |
| Дыхание                               | 3,5 [2; 4]              | 3,5 [2; 4]<br>p=0,791 | 3,5 [2; 4] | 3 [3; 4]<br>p=0,365 | 3 [3; 4]     | 3,5[2; 4]<br>p=0,857  | 4 [2; 4]               | 4 [2; 4]<br>p=0,252  | 3,5 [2; 4]           | 3,5 [2; 4]<br>p=0,861 |
| Ортопноэ                              | 4 [2; 4]                | 4 [2; 4]<br>p=0,337   | 4 [2; 4]   | 4 [3; 4]<br>p=0,360 | 4 [3; 4]     | 4 [2; 4]<br>p=0,896   | 4 [3; 4]               | 4 [2; 4]<br>p=0,896  | 4 [2; 4]             | 4 [2; 4]<br>p=0,934   |
| Дыхательная недостаточность           | 3 [3; 4]                | 3 [3; 4]<br>p=0,499   | 4 [3; 4]   | 4 [3; 4]<br>p=0,170 | 4 [3; 4]     | 4 [3; 4]<br>p=0,896   | 4 [3; 4]<br>p          | 4 [3; 4]<br>p=0,098  | 4 [3; 4]             | 4 [3; 4]<br>p=0,666   |

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

Сравнительный анализ когнитивных характеристик пациентов с БАС показал, что поведенческие нарушения чаще отмечались у пациентов с более низким общим баллом по шкале MoCA ( $p=0,042$ ,  $p<0,05$ ) и специфической частью шкалы ECAS-R, а также ее общим баллом ( $p=0,005$  и  $p=0,004$  соответственно, где  $p<0,05$ ).

При более детальном анализе у пациентов с поведенческими нарушениями в доменах «Зрительно-пространственные и исполнительные функции» ( $p=0,031$ ,  $p<0,05$ ) и «Речь» ( $p=0,003$ ,  $p<0,05$ ) шкалы MoCA и «Беглость речи» ( $p=0,008$ ,  $p<0,05$ ), «Языковые навыки» ( $p=0,016$ ,  $p<0,05$ ), «Исполнительные функции» ( $p=0,040$ ,  $p<0,05$ ), «Зрительно-пространственное восприятие» ( $p=0,012$ ,  $p<0,05$ ), в поддомене «Понимание» ( $p=0,022$ ,  $p<0,05$ ) шкалы ECAS-R установлено статистически значимое снижение когнитивных функций.

Сравнительный анализ позволил выявить статистически значимое снижение когнитивных функций в поддомене «Точки» и в поддомене «Называние» ( $p=0,024$ ,  $p<0,05$ ) у пациентов, имеющих потерю сопереживания ( $p=0,027$ ,  $p<0,05$ ). У пациентов с апатией и гиперорализмом и у пациентов без нарушений статистически значимой разницы в характеристиках когнитивных нарушений выявлено не было (Таблица 3.26, Таблица 3.27).

Корреляционный анализ выявил связь между выраженностью поведенческих нарушений и выраженностью когнитивного дефицита по шкале MoCA ( $r= - 0,393$ ,  $p=0,039$ ) и ECAS ( $r= - 0,506$ ,  $p=0,004$ ,  $p<0,01$ ), установлена прямая связь с возрастом и поведенческими нарушениями ( $r=0,498$ ,  $p=0,004$ ,  $p<0,01$ ), возрастом и гиперорализмом ( $r=0,361$ ,  $p=0,042$ ).

Корреляционная связь апатии, стереотипного поведения с возрастом, функциональным дефицитом, длительностью заболевания, выраженностью когнитивных нарушений и ЖЕЛ не прослеживалась.

Таблица 3.26 – Сравнительный анализ когнитивных характеристик по шкале MoCA пациентов с БАС с поведенческими нарушениями и без них

| Параметры  | Поведенческие нарушения              |                     | Апатия      |                         | Гиперорализм |                        | Стереотипное поведение |                       | Потеря сопереживания |                        |
|--|--------------------------------------|---------------------|-------------|-------------------------|--------------|------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|
|  | есть                                 | нет                 | есть        | нет                     | есть         | нет                    | есть                   | нет                   | есть                 | нет                    |
| Когнитивные нарушения по MoCA (общий балл), Me [Q1; Q3]                | <b>21 [18; 26]</b><br><b>p=0,042</b> | <b>25 [21; 29]</b>  | 25 [19; 26] | 23,5 [19-26]<br>p=0,377 | 25 [21; 25]  | 24 [21; 29]<br>p=0,866 | 25 [22; 26]            | 24 [19-28]<br>p=0,251 | 25 [21; 28]          | 24 [19; 28]<br>p=0,253 |
| Зрительно-пространственные и исполнительные функции, балл, Me [Q1; Q3] | <b>2 [1; 5]</b><br><b>p=0,031</b>    | <b>4 [1; 4]</b>     | 3 [2; 5]    | 4 [2; 4]<br>p=0,268     | 3 [2; 4]     | 2 [3; 4]<br>p=0,815    | 3 [3; 5]               | 3 [2; 4]<br>p=0,637   | 3 [2; 4]             | 2 [2; 4]<br>p=0,154    |
| Называние, балл, Me [Q1; Q3]   | 3 [2; 3]                             | 3 [2; 3]<br>p=0,574 | 2 [2; 3]    | 3 [2; 3]<br>p=0,230     | 3 [2; 3]     | 3 [2; 3]<br>p=0,787    | 3 [2; 3]               | 3 [2; 3]<br>p=0,622   | 2 [2; 3]             | 2 [2; 3]<br>p=0,396    |

Продолжение таблицы 3.26

| Параметры                       | Поведенческие нарушения      |                     | Апатия   |                     | Гиперорализм |                       | Стереотипное поведение |                     | Потеря сопереживания |                       |
|---------------------------------|------------------------------|---------------------|----------|---------------------|--------------|-----------------------|------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
|                                 | есть                         | нет                 | есть     | нет                 | есть         | нет                   | есть                   | нет                 | есть                 | нет                   |
| Абстракция, балл, Ме [Q1; Q3]   | 2 [0; 2]                     | 1 [1; 2]<br>p=0,557 | 1 [0; 2] | 1 [1; 2]<br>p=0,088 | 1 [1; 2]     | 1,5 [1; 2]<br>p=0,096 | 2 [1; 2]               | 2 [0; 2]<br>p=0,466 | 1 [1; 2]             | 1 [0; 2]<br>p=0,974   |
| Память, балл, Ме [Q1; Q3]       | 2 [1; 4]                     | 3 [2; 4]<br>p=0,391 | 3 [2; 4] | 3 [2; 4]<br>p=0,457 | 3 [2; 4]     | 2 [1; 3]<br>p=0,587   | 3 [1; 4]               | 3 [2; 4]<br>p=0,369 | 2 [2; 4]             | 3 [2; 4]<br>p=0,199   |
| Ориентировка, балл, Ме [Q1; Q3] | 3 [3; 6]                     | 3 [3; 6]<br>p=0,505 | 4 [4; 5] | 5 [3; 6]<br>p=0,089 | 5 [2; 6]     | 4 [4; 6]<br>p=0,577   | 4 [2; 4]               | 5 [2; 4]<br>p=0,633 | 4 [4; 6]             | 4 [4; 5]<br>p=0,245   |
| Внимание, балл, Ме [Q1; Q3]     | 6 [4; 6]                     | 5 [5; 6]<br>p=0,622 | 6 [4; 6] | 5 [5; 6]<br>p=0,345 | 5 [5; 6]     | 5 [4; 6]<br>p=0,507   | 5 [5; 6]               | 5 [4; 6]<br>p=0,440 | 5 [3; 6]             | 5,5 [3; 6]<br>p=0,929 |
| Речь, балл, Ме [Q1; Q3]         | <b>1,5 [1; 3]<br/>p=0,03</b> | <b>3 [2; 3]</b>     | 2 [1; 3] | 3 [2; 3]<br>p=0,112 | 2 [1; 3]     | 2 [2; 3]<br>p=0,349   | 1 [0; 3]               | 2 [0; 3]<br>p=0,986 | 2 [2; 3]             | 2 [0; 3]<br>p=0,193   |

Примечание. Ме – медиана, Q1 – 1 квартиль (25 процентиль), Q3 – 3 квартиль (75 процентиль), MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений

Таблица 3.27 – Сравнительный анализ когнитивных характеристик по шкале ECAS-R пациентов с БАС с поведенческими нарушениями и без них

| Параметры   | Поведенческие нарушения                          |                                 | Апатия            |                         | Гиперорализм |                         | Стереотипное поведение            |                         | Потеря сопереживания |                         |
|---|--|---------------------------------|-------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
|   | есть   | нет                             | есть              | нет                     | есть         | нет                     | есть                              | нет                     | есть                 | нет                     |
| Когнитивные нарушения по ECAS-R(общий балл), Ме [Q1;Q3] | <b>79,5</b><br><b>[45; 92]</b><br><b>p=0,005</b> | <b>93,5</b><br><b>[55; 116]</b> | 91,5<br>[45; 116] | 89 [55; 112]<br>p=0,711 | 79 [58; 92]  | 90 [45; 116]<br>p=0,229 | 83 [62; 90]                       | 91 [45; 116]<br>p=0,193 | 96,5 [62; 116]       | 89 [45; 112]<br>p=0,250 |
| Называние, балл, балл, Ме [Q1; Q3]                      | 7,5 [4; 8]                                       | 8 [5;8]<br>p=0,13<br>1          | 8 [4; 8]          | 8 [5; 8]<br>p=0,787     | 6,5 [5;8]    | 8 [4; 8]<br>p=0,337     | <b>7 [5; 8]</b><br><b>p=0,027</b> | <b>7,5 [5; 8]</b>       | 8 [4; 8]             | 7,5 [6; 8]<br>p=0,131   |
| Понимание, балл, Ме [Q1; Q3]                            | <b>8 [5; 8]</b><br><b>p=0,022</b>                | <b>8 [6; 8]</b>                 | 8 [5; 8]          | 7,5 [6; 8]<br>p=0,999   | 8 [7; 8]     | 8 [5; 8]<br>p=0,916     | 87,5 [7; 8]                       | 8 [5; 8]<br>p=0,787     | 8 [7; 8]             | 7,5 [5; 8]<br>p=0,467   |
| Воспроизведение, балл, Ме [Q1; Q3]                      | 2 [0; 6]   | 3 [0; 7]<br>p=0,29<br>8         | 3 [0; 6]          | 4 [0; 7]<br>p=0,654     | 2 [0; 4]     | 3 [0; 7]<br>p=0,316     | 4 [0; 6]                          | 3 [0; 7]<br>p=0,376     | 2,5 [2;6]            | 3 [0; 7]<br>p=0,917     |

Продолжение таблицы 3.27

| Параметры                                | Поведенческие<br>Нарушения         |                          | Апатия        |                          | Гиперорализм |                           | Стереотипное<br>поведение |                      | Потеря<br>сопереживания |                       |
|--|------------------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
|  | есть                               | нет                      | есть          | нет                      | есть         | нет                       | есть                      | нет                  | есть                    | нет                   |
| Правописание,<br>балл, Ме [Q1;<br>Q3]    | 9, [6; 11]                         | 11 [5;<br>12]<br>p=0,298 | 11[6; 12]     | 11 [5;<br>12]<br>p=0,830 | 9 [9;<br>11] | 11 [5;<br>12]<br>p=0,544  | 11 [8;<br>12]             | 3 [0; 7]<br>p=0,712  | 11 [9; 12]              | 10 [5; 12]<br>p=0,124 |
| Беглость речи Л,<br>балл, Ме [Q1;<br>Q3] | 5,5 [2; 8]                         | 8 [4; 12]<br>p=0,219     | 6 [0; 12]     | 6 [2; 12]<br>p=0,830     | 4 [0; 8]     | 6 [0; 12]<br>p=0,181      | 2,5 [0;<br>12]            | 6 [2; 12]<br>p=0,237 | 8 [2; 12]               | 6 [2; 12]<br>p=0,983  |
| Счет, балл, Ме<br>[Q1; Q3]               | 4,5 [2; 6]<br>p=0,070              | 6 [2; 12]                | 6 [2; 12]     | 6 [2; 8]<br>p=0,953      | 4 [3; 6]     | 6 [2; 12]<br>p=0,349      | 4,5 [2; 6]                | 6 [2; 12]<br>p=0,288 | 6 [2; 12]               | 6 [2; 12]<br>p=0,819  |
| Чередование, Ме<br>[Q1; Q3]              | 5,5 [1;<br>10]<br>p=0,070          | 7 [0; 12]                | 5,5<br>[1;12] | 7 [0; 12]<br>p=0,984     | 7 [1;<br>10] | 6,5 [0;<br>12]<br>p=0,975 | 6 [1; 10]                 | 7 [0; 12]<br>p=0,977 | 8,5 [2; 12]             | 6 [0; 12]<br>p=0,096  |
| Беглость речи П,<br>балл, Ме [Q1;<br>Q3] | <b>10 [2;10]</b><br><b>p=0,035</b> | <b>7 [0; 10]</b>         | 9,5[0;10]     | 9 [0;10]<br>p=0,401      | 6 [0;10]     | 9 [0;10]<br>p=0,385       | 8,5[6;10]                 | 9 [0; 10]<br>p=0,881 | 9 [6; 10]               | 9 [0; 10]<br>p=0,603  |

Продолжение таблицы 3.27

| Параметры                                 | Поведенческие нарушения              |                         | Апатия     |                       | Гиперорализм |                       | Стереотипное поведение |                       | Потеря сопереживания              |                       |
|---|--------------------------------------|-------------------------|------------|-----------------------|--------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|   | есть                                 | нет                     | есть       | нет                   | есть         | нет                   | есть                   | нет                   | есть                              | нет                   |
| Точки, балл, Ме [Q1; Q3]                  | 4 [3;4]                              | 4 [3; 4]<br>p=0,440     | 4 [3; 4]   | 4 [3; 4]<br>p=0,962   | 4 [3; 4]     | 4 [3; 4]<br>p=0,574   | 4 [3; 4]               | 4 [3; 4]<br>p=0,121   | <b>4 [3; 4]</b><br><b>p=0,034</b> | <b>4 [3; 4]</b>       |
| Кубы, балл, Ме [Q1; Q3]                   | 3 [1; 4]                             | 4 [1; 4]<br>p=0,143     | 3,5 [2; 4] | 4 [3; 4]<br>p=0,210   | 3 [3; 4]     | 4 [1; 4]<br>p=0,465   | 4 [1; 4]               | 4 [1; 4]<br>p=0,230   | 4 [1; 4]                          | 4 [1; 4]<br>p=0,518   |
| Положение, балл, Ме [Q1; Q3]              | <b>4 [2; 4]</b><br><b>p=0,020</b>    | <b>4 [3; 4]</b>         | 4 [2; 4]   | 4 [2; 4]<br>p=0,604   | 4 [2; 4]     | 4 [2; 4]<br>p=0,121   | 3,5[3; 4]              | 4 [2; 4]<br>p=0,057   | 4 [2; 4]                          | 4 [2; 4]<br>p=0,825   |
| Завершение предложения, балл, Ме [Q1; Q3] | <b>7,5 [2; 12]</b><br><b>p=0,031</b> | <b>8 [6; 12]</b>        | 7 [4; 12]  | 5 [2; 8]<br>p=0,338   | 8 [4; 9]     | 6 [2; 9]<br>p=0,975   | 4 [2; 9]               | 6 [4; 9]<br>p=0,107   | 9 [4; 12]                         | 5 [3; 8]<br>p=0,087   |
| Восприятие отношений, балл, Ме [Q1; Q3]   | 10 [8; 12]                           | 11,5 [5; 12]<br>p=0,277 | 11 [8; 12] | 11 [5; 12]<br>p=0,770 | 12 [10; 12]  | 11 [5; 12]<br>p=0,462 | 9 [5; 12]              | 11 [8; 12]<br>p=0,154 | 11,5 [8; 12]                      | 11 [5; 12]<br>p=0,852 |

Продолжение таблицы 3.27

| Параметры                                      | Поведенческие нарушения        |                       | Апатия        |                        | Гиперорализм |                          | Стереотипное поведение |                        | Потеря сопереживания |                        |
|--|--------------------------------|-----------------------|---------------|------------------------|--------------|--------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
|  | есть                           | нет                   | есть          | нет                    | есть         | нет                      | есть                   | нет                    | есть                 | нет                    |
| Отсроченное воспроизведение, балл, Ме [Q1; Q3] | 2,5 [0; 6]                     | 4 [1; 8]<br>p=0,597   | 4 [0; 7]      | 4 [1;7]<br>p=0,599     | 5 [1; 8]     | 3,5 [1; 10]<br>p=0,925   | 4,5 [0; 8]             | 4 [0; 8]<br>p=0,932    | 5,5[3; 10]           | 3 [1; 7]<br>p=0,147    |
| Узнавание, балл, Ме [Q1; Q3]                   | 2 [0; 3]                       | 2,5 [0; 4]<br>p=0,391 | 3 [0; 4]      | 2 [0; 4]<br>p=0,463    | 3 [0; 3]     | 2 [0; 4]<br>p=0,730      | 2 [1; 3]               | 2 [0; 4]<br>p=0,663    | 2,5[1; 4]            | 2 [1; 4]<br>p=0,424    |
| Языковые навыки, балл, Ме [Q1; Q3]             | <b>23 [17; 25]</b><br>p=0,016  | <b>26 [17; 28]</b>    | 25 [17; 28]   | 25 [17; 28]<br>p=0,892 | 24 [23; 25]  | 25 [17; 28]<br>p=0,545   | 23,5 [22; 28]          | 25 [17; 28]<br>p=0,629 | 25,5 [22; 28]        | 25 [17; 28]<br>p=0,441 |
| Беглость речи, балл, Ме [Q1; Q3]               | <b>10,5 [4; 18]</b><br>p=0,008 | <b>17 [14; 22]</b>    | 16 [6; 22]    | 14 [4; 22]<br>p=0,358  | 6 [4; 18]    | 15 [4; 22]<br>p=0,140    | 11 [6; 22]             | 16 [4; 22]<br>p=0,513  | 16 [6; 22]           | 14 [4; 20]<br>p=1,0    |
| Исполнительные функции, балл, Ме [Q1; Q3]      | <b>25 [12; 34]</b><br>p=0,040  | <b>30 [14; 43]</b>    | 29,5 [12; 35] | 29 [14; 40]<br>p=0,682 | 31 [21; 34]  | 28,5 [12; 43]<br>p=1,000 | 23 [14; 23]            | 30 [12; 43]<br>p=0,214 | 34 [18; 43]          | 28 [12; 39]<br>p=0,087 |

Продолжение таблицы 3.27

|  | Поведенческие нарушения               |                        | Апатия        |                        | Гиперорализм |                        | Стереотипное поведение |                        | Потеря сопереживания |                        |
|--|---------------------------------------|------------------------|---------------|------------------------|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
|  | есть                                  | нет                    | есть          | нет                    | есть         | нет                    | есть                   | нет                    | есть                 | нет                    |
| Память, балл, Ме [Q1; Q3]                                | 7,5 [0; 13]                           | 9 [0; 12]<br>p=0,475   | 9 [4; 19]     | 8 [4; 18]<br>p=0,800   | 9 [3; 15]    | 8,5 [3; 19]<br>p=0,826 | 11,5 [3; 15]           | 9 [3; 14]<br>p=0,670   | 10 [3; 13]           | 9 [0; 13]<br>p=0,287   |
| Зрительно-пространственное восприятие, балл, Ме [Q1; Q3] | <b>10,5 [6; 12]</b><br><b>p=0,012</b> | <b>12 [8; 12]</b>      | 12 [6; 12]    | 11 [9; 12]<br>p=0,299  | 10 [9; 12]   | 8,5 [6; 12]<br>p=0,349 | 11,5 [8; 12]           | 12 [6; 12]<br>p=0,842  | 11,5 [6; 12]         | 12 [8; 12]<br>p=0,852  |
| Специфическая часть ECAS-R, балл, Ме [Q1; Q3]            | <b>55 [35; 74]</b><br><b>p=0,004</b>  | <b>70,5 [43; 88]</b>   | 70,5 [42; 87] | 68 [43; 88]<br>p=0,599 | 52 [48; 74]  | 69 [35; 88]<br>p=0,229 | 58 [48; 67]            | 69 [35; 88]<br>p=0,062 | 76 [48; 88]          | 68 [35; 85]<br>p=0,370 |
| Неспецифическая часть ECAS-R, балл, Ме [Q1; Q3]          | 20,5 [11; 31]                         | 16 [10; 22]<br>p=0,097 | 20,5 [10; 29] | 20 [10; 30]<br>p=0,740 | 18 [10; 27]  | 20 [10; 31]<br>p=0,590 | 23 [16; 27]            | 20 [10; 31]<br>p=0,513 | 20,5 [12; 31]        | 20 [10; 30]<br>p=0,250 |

Примечание. Ме – медиана, Q1 – 1 квартиль (25 процентиль), Q3 – 3 квартиль (75 процентиль), ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений

Корреляции исследуемых параметров поведенческой части шкалы ECAS с выраженностью функционального дефицита по шкале ALSFRS установлено не было. Результаты корреляционного анализа выраженности поведенческих нарушений с клинико-демографическими параметрами приведены в таблице 3.28.

Таблица 3.28 – Результаты корреляционного анализа выраженности поведенческих нарушений с клинико-демографическими параметрами

| Параметры                     | Поведенческие нарушения               | Апатия                  | Гиперорализм                        | Стереотипное поведение  | Потеря сопереживания                 |
|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| Возраст                       | <b>r= 0,498;</b><br><b>p= 0,004</b>   | r= 0,102;<br>p= 0,579   | <b>r= 0,361;</b><br><b>p= 0,042</b> | r= - 0,272;<br>p= 0,132 | r= 0,043;<br>p= 0,816                |
| Тяжесть по ALSFRS-R           | r= - 0,40;<br>p= 0,831                | r= - 0,119;<br>p= 0,515 | r= 0,070;<br>p= 0,703               | r= - 0,262;<br>p= 0,831 | r= - 0,158;<br>p= 0,389              |
| Когнитивные нарушения по MoCA | <b>r=- 0,393;</b><br><b>p= 0,039</b>  | r= 0,175;<br>p= 0,363   | r= - 0,34;<br>p= 0,860              | r= - 0,226;<br>p= 0,239 | <b>r=- 0,365;</b><br><b>p= 0,043</b> |
| Когнитивные нарушения по ECAS | <b>r= - 0,506;</b><br><b>p= 0,004</b> | r= 0,072;<br>p= 0,699   | r= - 0,226;<br>p= 0,222             | r= - 0,248;<br>p= 0,289 | r= 0,212;<br>p= 0,251                |

Примечание. MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений

Ниже представлен рисунок 3.6 корреляционной связи между возрастом и поведенческими нарушениями поведенческой части шкалы ECAS-R. Поведенческие нарушения встречались у пациентов, более старшего возраста.

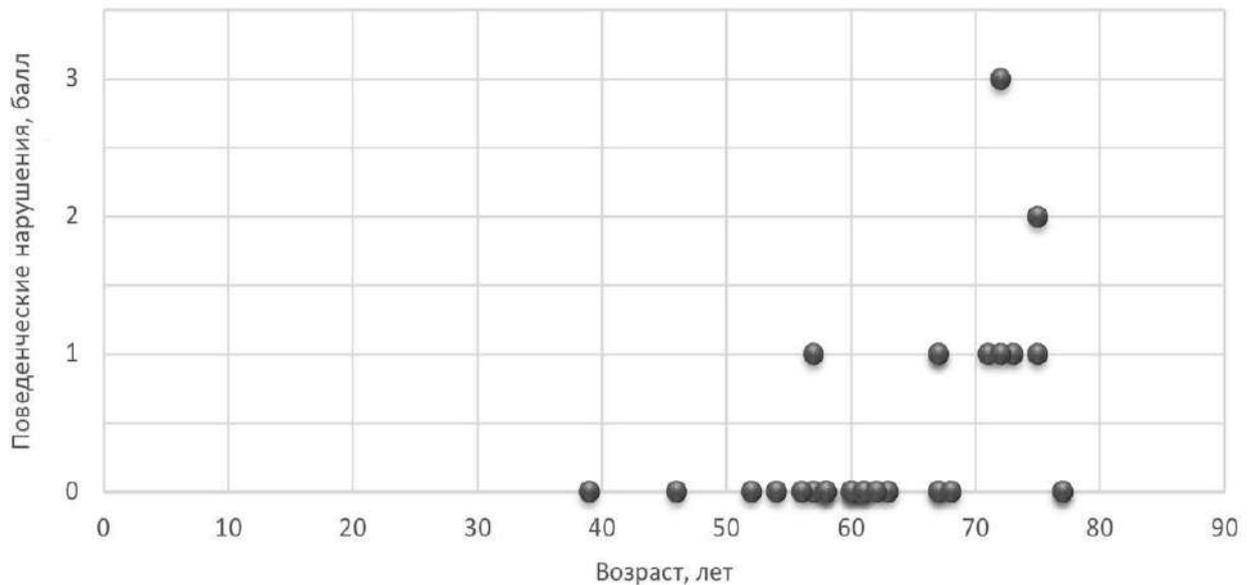


Рисунок 3.6 – Корреляционная связь между возрастом и поведенческими нарушениями по шкале ECAS-R

### 3.4.2 Оценка апатии у пациентов с БАС

Для более детальной оценки апатии проводилось исследование пациентов по Шкале оценки апатии. Доля пациентов, имеющих апатию, составила 22% (n=11). 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» ( $r=-0,332$ ,  $p=0,017$ ). В таблице 3.29 приведены результаты корреляционного анализа результатов по Шкале оценки апатии у пациентов с БАС с клинико-демографическими параметрами.

Таблица 3.29 – Результаты корреляционного анализа результатов по Шкале оценки апатии у пациентов с БАС с клинико-демографическими параметрами

| Шкалы                            | Показатель AES           |
|----------------------------------|--------------------------|
| MoCA                             | <b>r=-0,363; p=0,011</b> |
| Общий балл ECAS                  | <b>r=-0,381; p=0,006</b> |
| Неспецифическая часть ECAS       | r=-0,253; p=0,073        |
| Специфическая часть ECAS         | <b>r=-0,34; p=0,014</b>  |
| Называние                        | r=0,014; p=0,920         |
| Понимание                        | <b>r=-0,332; p=0,017</b> |
| Непосредственное воспроизведение | r=-0,147; p=0,302        |
| Правописание                     | r=-0,102; p=0,476        |
| Беглость речи Л                  | r=-0,250; p=0,076        |
| Обратный счет                    | r=-0,199; p=0,162        |
| Чередование                      | r=-0,203; p=0,152        |
| Беглость речи П                  | r=-0,231; p=0,103        |
| Точки                            | r=0,077; p=0,591         |
| Кубы                             | r=-0,177; p=0,215        |
| Положение                        | r=0,019; p=0,897         |
| Завершение предложения           | r=-0,239; p=0,092        |
| Восприятие отношений             | r=-0,010; p=0,944        |
| Отсроченное воспроизведение      | r=-0,179; p=0,210        |
| Узнавание                        | <b>r=-0,332; p=0,017</b> |
| РНQ                              | r=-0,096; p=0,497        |

Примечание. MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений, ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений, AES – Шкала оценки апатии

При проведении сравнительного анализа статистически значимой корреляции между возрастом, полом, тяжестью по шкале ALSFRS-R выявлено не было (Таблица 3.30).

Таблица 3.30 – Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик пациентов с БАС с апатией и без нее

| Параметры   | Апатия                                     |   | p     |
|---|--|---|-------|
|   | есть                                       | нет   |       |
| Пол, мужской/женский, n (%)   | 8 (72,7%)/3<br>(22,3%)                     | 24 (61,5%)/15<br>(39,5%)                          | 0,189 |
| Форма, бульбарная/шейно-<br>грудная/пояснично-<br>крестцовая, n (%) | 1 (9%)/4<br>(36,4%)/6<br>(54,5%)           | 10 (25,6%)/9 (23%<br>) /20 (51,3%)                | 0,259 |
| Стадия по King's College,<br>I/II/III/IV, n(%)                      | 0 (0 %)/8 (72,7%<br>) /3 (22,3%)/0<br>(0%) | 3 (7,6%)/24 (61,5%<br>) /10 (25,6% ) /2<br>(5,1%) | 0,536 |
| РНQ, Ме [Q1; Q3]  | 7 [4,5; 8]                                 | 16 [5; 12]  | 0,208 |

Примечание. Ме- медиана, Q1 – 1 квартиль (25 процентиль), Q3 – 3 квартиль (75 процентиль).

На рисунке 3.7 продемонстрирована корреляционная связь между возрастом и нарушениями по шкале оценки апатии AES. У более пожилых пациентов отмечалась более выраженная апатия.

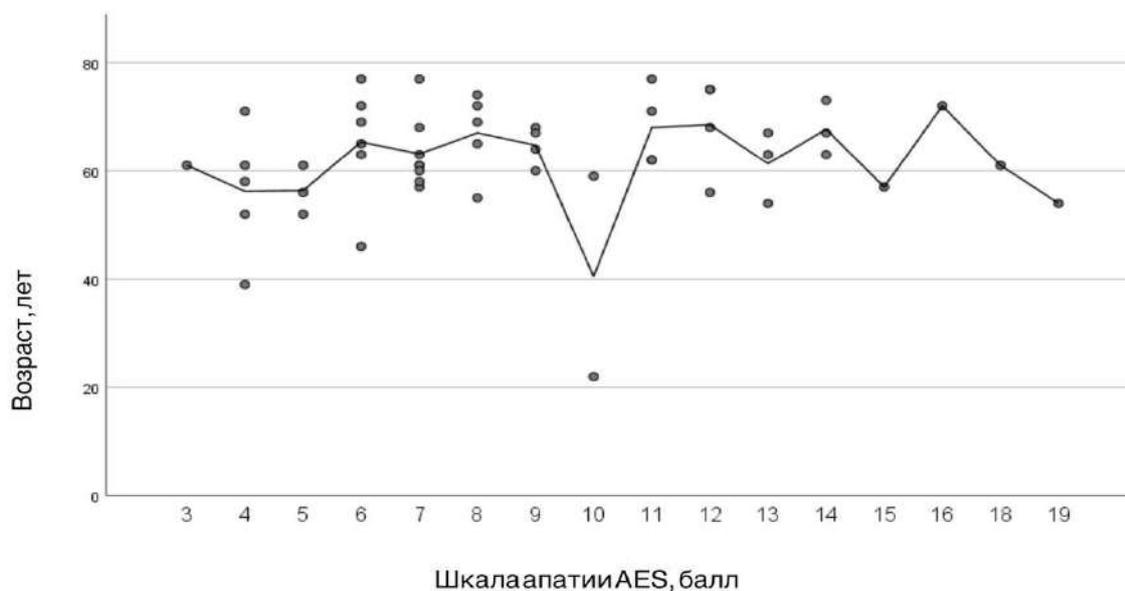


Рисунок 3.7 – Корреляционная связь между возрастом и выраженностью апатии по AES

### 3.4.3 Оценка аффективных нарушений и эмоциональных расстройств у пациентов с БАС

Исследование уровня депрессии по шкале PHQ-9 и тревоги по опроснику ГТР-7, проведенное у 50 пациентов, показало, что в структуре аффективных нарушений у больных преобладала клиническая депрессия, она встречалась у 84% пациентов (n=42), тогда как тревожные расстройства встречались реже – у 26% пациентов (n=13). 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) (Рисунок 3.8).

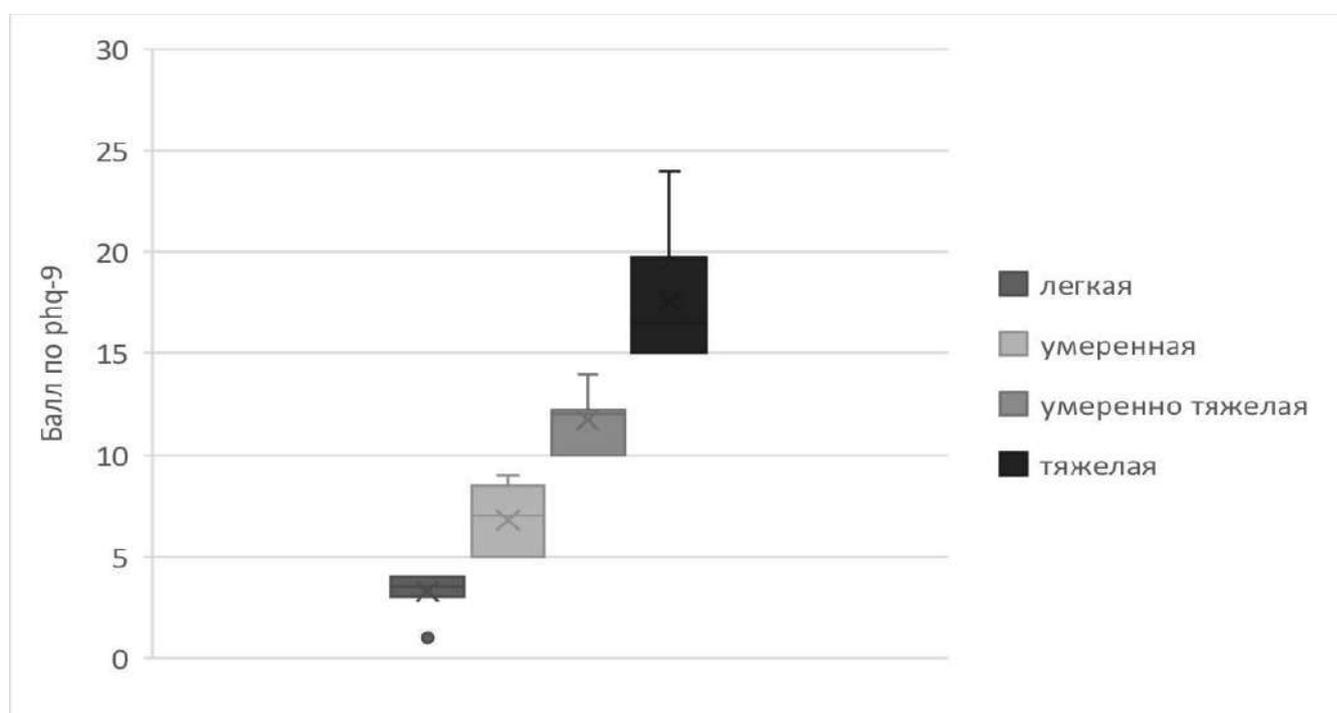


Рисунок 3.8 – Распределение пациентов в зависимости от тяжести депрессии

Медиана уровня тревоги 3 [3; 6] балла, уровня депрессии – 9 [2; 14] баллов. Уровень тревоги у мужчин составил 3 [1; 7] балла, у женщин – 3 [3; 5] балла. У мужчин уровень депрессии 9 [1; 12] баллов, у женщин – 8 [4; 13] баллов,  $p=0,564$ .

Статистически значимых различий в группах разделенных по полу уровня депрессии и тревоги не было ( $p=0,241$  и  $p=0,452$  соответственно).

Для определения наличия статистически значимой связи между уровнем тревоги и депрессии с клинико-демографическими параметрами (возрастом пациента, оценкой по шкале ALSFRS-R, выраженностью когнитивных нарушений) был проведен корреляционный анализ. Статистически значимой связи между уровнем аффективных нарушений и возрастом, выраженностью когнитивных нарушений и тяжестью по шкале ALSFRS установлено не было. Статистически значимой взаимосвязи выраженности тревоги и вышеописанных параметров также установлено не было (Таблица 3.31).

Таблица 3.31 – Корреляционный анализ аффективных расстройств с клинико-демографическими параметрами характеристиками заболевания

| Параметры                                       | Коэффициент корреляции (r) / уровень значимости (p) |           |         |
|---|---|-----------|---------|
|   |   | Депрессия | Тревога |
| Возраст, лет                                    | r   | -0,101    | -0,092  |
|   | p   | 0,453     | 0,521   |
| Функциональный дефицит по шкале ALSFRS-R, баллы | r   | -0,061    | -0,056  |
|   | p   | 0,657     | 0,699   |
| Выраженность когнитивных нарушений по ECAS      | r   | -0,172    | -0,014  |
|   | p   | 0,204     | 0,923   |
| Выраженность когнитивных нарушений по MoCA      | r   | -0,213    | -0,122  |
|   | p   | 0,125     | 0,414   |

Примечание. Me – медиана, Q1 – 1 квартиль (25 процентиль), Q3 – 3 квартиль (75 процентиль), ALSFRS-R – Пересмотренная шкала нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе, ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений, MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений.

Сравнительный анализ продемонстрировал отсутствие связи между депрессией/тревогой и социально-демографическими характеристиками (пол, возраст), а также связи с рядом клинических параметров (форма и стадия БАС, тяжесть функционального дефицита по шкале ALSFRS-R) установлена не была. Результаты проведенного сравнительного анализа приведены в таблице 3.32.

Таблица 3.32 – Сравнительный анализ социально-демографических и клинических характеристик пациентов с БАС с аффективными нарушениями и без них

| Параметры  | Депрессия  |  | Тревога  |  |
|--|--|--|--|--|
|  | есть   | нет  | есть   | нет  |
| Пол,<br>мужской/женский, n (%)   | 25 (59,5%)/<br>17 (40,5%)                          | 6 (75%)/<br>2 (25%)                          | 7 (53,8%)/<br>6(46,1%)                         | 24 (64,9%)/<br>13 (35,1%)                          |
| Возраст , Ме<br>[Q1; Q3]   | 61,5 [62; 77]                                      | 67 [60; 73]                                  | 60,5 [62; 74]                                  | 63 [61; 73]  |
| Форма,<br>бульбарная/<br>шейно-<br>грудная/пояс-<br>нично-<br>крестцовая,<br>n (%) | 10 (23,8% )/<br>10 (23,8%)/<br>22 (52,4%)          | 1 (12,5%)/<br>3 (37,5% )/<br>4 (50%)         | 3 (23%)/<br>5 (38,5% )/<br>5 (38,5%)           | 8 (21,6%)/<br>8 (21,6%)/<br>21 (56,8%)             |
| Стадия по<br>King's<br>College,<br>I/II/III/IV,<br>n(%)                            | 3 (7,1 %)/27<br>(62,3% )/10<br>(23,8%)/2<br>(4,8%) | 0 (0%)/5<br>(62,5% )/3<br>(37,5% )/0<br>(0%) | 1 (7,7%)/10<br>(76,9%)/2<br>(15,4% )/0<br>(0%) | 2 (5,4% )/22<br>(59,4% )/11<br>(29,7%)/2<br>(5,4%) |

Примечание. Ме – медиана, Q1 – 1 квартиль (25 перцентиль), Q3 – 3 квартиль (75 перцентиль).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Боковой амиотрофический склероз – это хроническое прогрессирующее неврологическое заболевание, характеризующееся не только двигательными нарушениями, но и когнитивными и поведенческими расстройствами. У пациентов с БАС могут возникать изменения поведения и личностных особенностей, апатия, тревожные и депрессивные расстройства, изменения регуляторных, речевых функций и другие. Все это может потребовать соответствующей коррекции симптомов и помощи смежных специалистов для улучшения качества жизни пациентов и облегчения бремени ухаживающих. В настоящее время этим проявлениям уделяется недостаточно внимания.

В клинической практике неврологов для оценки когнитивных расстройств в основном используются такие шкалы как MMSE, MoCA, которые в основном нацелены на выявление достаточно грубых нарушений, в большей степени амнестического типа. В связи с этим рекомендуемым инструментом для диагностики когнитивных и поведенческих нарушений при БАС стала ECAS, разработанная специально для данной категории пациентов. Особенностью данной шкалы является то, что в ней особое внимание уделяется таким доменам, как исполнительные функции, социальные когнитивные функции. Изучение психометрических свойств ECAS-R, в рамках данной работы, продемонстрировало хорошую внутреннюю согласованность и конвергентную валидность по сравнению с MoCA и дивергентную валидность при сравнении с результатами PHQ-9. На основании этих данных, ECAS-R может быть рекомендован для скрининга пациентов с БАС на когнитивные и поведенческие нарушения. Будущие исследования должны оценить целесообразность использования данного инструмента у пациентов с другими заболеваниями.

У этого этапа исследования есть некоторые ограничения. Из-за размера контрольной выборки для будущих исследований может быть полезно повысить надежность пороговых значений ECAS-R, полученных с учетом культурных

особенностей, а также изучить, могут ли пороговые значения, специфичные для возраста и образования, быть уместными или актуальными.

По исследованной выборке, примерно у двух третей пациентов с БАС отмечались результаты по ECAS-R ниже пороговых значений, рассчитанных на основе данных контрольной группы, соответствующей по возрасту, полу и уровню образования. Доля пациентов с БАС с нарушениями в специфичных когнитивных доменах была в три раза выше, чем в неспецифических доменах. Кроме того, у большей части пациентов в структуре специфического когнитивного дефицита была отмечена вовлеченность доменов исполнительных функций - почти у 84% больных, беглости речи и языковых навыков, что отражает характерные особенности когнитивного фенотипа пациентов с БАС [26].

В данной работе не было выявлено связи между показателями функции внешнего дыхания и когнитивными нарушениями. С одной стороны, это может быть связано с тем, что в работе было минимальное число пациентов на той стадии болезни, на которой наблюдаются выраженные респираторные нарушения (IV стадия по классификации King's College). С другой стороны, у некоторых пациентов с БАС на III стадии, которые составили примерно четверть основной группы, имело место снижение показателей ЖЕЛ, но связи между выраженностью когнитивных и поведенческих нарушений и последним выявлено не было. Это указывает на отсутствие связи между явлениями церебральной гипоксии и развитием когнитивных и поведенческих нарушений.

У пациентов с БАС, особенно на терминальных стадиях, высока вероятность развития нутритивной недостаточности (дефицит белка, витаминов), связанная с развитием дисфагии. Недостаточность питания может предрасполагать к когнитивным нарушениям, поэтому был проведен анализ связи между ними и биохимическими, гематологическими показателями. Данный анализ также не выявил связи, что снижает вероятность роли нутритивной недостаточности в развитии нарушений высшей мозговой сферы у пациентов с БАС.

Возможно в отдельных случаях, например, у пациентов на терминальной стадии, могут наблюдаться явления энцефалопатии на фоне соматических осложнений, но они чаще носят характер быстрого истощения – астении и не могут рассматриваться как первопричина когнитивных нарушений. Отдельного рассмотрения заслуживает проблема псевдодеменции в рамках депрессивной реакции при БАС. Однако, результаты данной работы не выявили явной связи между нарушениями когнитивных функций и состоянием аффективной сферы.

Исходя из этого, можно предположить, что когнитивные и поведенческие нарушения не являются результатом соматических осложнений, а скорее всего, представляют собой проявление собственно болезни – БАС. Иными словами, снижение когнитивных функций при БАС, вероятно, является результатом дегенерации структур, в первую очередь лобной доли, а именно – префронтальной коры. Различная выраженность когнитивных нарушений у пациентов с БАС может быть связана с рядом факторов, в первую очередь - с патогенетическим вариантом болезни. Известно, что чаще всего когнитивные нарушения наблюдаются у пациентов с мутацией в гене *C9ORF72*, которая представляет собой интронную нуклеотидную экспансию. Однако, при других формах болезни когнитивные и поведенческие нарушения также имеют место быть и эта мутация не может объяснить все случаи когнитивной дисфункции при БАС. Примечательно, что прогрессирование нарушений моторных и когнитивных функций имеет разные темпы. В данном исследовании не было выявлено связи между выраженностью когнитивных и поведенческих нарушений с одной стороны и стадией болезни с другой стороны. Иными словами, если моторный дефицит прогрессирует в течение нескольких лет до степени плегии, то когнитивные нарушения сохраняются на одном уровне, не достигая степени деменции, если, конечно, речь не идет о фронтотемпоральной деменции. Можно предположить, что дегенеративный процесс в префронтальной области выражен незначительно, по сравнению с двигательными зонами, и повреждение последних приводит к разобщению нейрональных связей (кругов) и разобщает коннектом головного мозга. При фронтотемпоральной дегенерации дегенеративный процесс

протекает по-иному и поражает в первую очередь префронтальную область, в меньшей степени вовлекая моторные зоны.

Предполагается, что в некоторых случаях когнитивные и поведенческие нарушения при БАС могут быть результатом сопутствующей патологии, например, широко распространенной среди пожилых людей болезни Альцгеймера или сосудистой деменции. Однако, в данном наблюдении не было отмечено ни одного случая БАС с сопутствующей деменцией, за исключением фронтотемпоральной, но эти случаи были исключены из исследования.

Следует отметить, что полученные результаты по частоте когнитивных нарушений при БАС были выше, чем в некоторых предыдущих исследованиях. В предыдущем исследовании доля пациентов с общим баллом ECAS ниже порогового значения составляла 42,8% в исследовании на китайском языке [176] и 43% в исследовании на иранском языке [142]. Однако, результаты данного исследования были более тесно связаны с результатами ECAS на арабском языке, который показал, что 63% пациентов с БАС имели когнитивные нарушения [92]. Эти особенности могут быть связано с этнокультурными особенностями исследуемых популяций. Однако, нельзя исключить и другие факторы. В частности, небольшой объем выборки снижает ее репрезентативность и делает целесообразным дальнейшую работу в данном направлении.

Нарушения социальных когнитивных функций в данном исследовании встречались в 84% случаев и были представлены нарушением понимания чужого сознания, а также социального восприятия. Влияния клинικο-демографических параметров на этот показатель выявлено не было. Выраженность снижения социальных когнитивных функций была связана только с нарушением когнитивных функций в целом. Довольно раннее снижение понимания чужого сознания, социального восприятия является характерной чертой заболеваний, вовлекающих в патологический процесс префронтальную область. Одним из основных последствий этих 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 негативно повлиять на профессиональную деятельность и личную жизнь. 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. Иными словами, даже в отсутствии явных нарушений памяти, внимания, мышления, у пациентов может отмечаться социально-бытовая дезадаптация за счет неспособности понять мотивы, потребности других людей, распознать их эмоциональное состояние.

Более того, нарушение социальных когнитивных функций может оказать влияние на психическое здоровье, приводя к тревожности, депрессии, ухудшению самооценки и ухудшению качества жизни. Таким образом, диагностика и своевременная коррекция нарушений социальных когнитивных функций может предотвратить развитие вышеописанных нарушений. Коррекция названных расстройств в настоящее время находится на этапе разработки и в основном включает в себя методы когнитивной реабилитации. В перспективе возможна разработка лекарственных средств на основании нейропептидов, таких как окситоцин.

Частота поведенческих нарушений в данном исследовании соответствовала результатам предыдущих работ. Чаще всего у пациентов с БАС наблюдались апатия и потеря симпатии/эмпатии [39, 125]. Было показано, что оба этих поведенческих нарушения связаны с нарушением исполнительных функций (в частности, социальными когнитивными функциями и беглостью речи) при БАС. Это подтверждает патогенетическую общность когнитивных и поведенческих нарушений, что, вероятно, связано с локализацией дегенеративного процесса в области структур префронтальной коры и их связей [26].

Апатия представляет собой состояние, связанное со снижением мотивации и, как следствие, целенаправленной деятельности. Клинически она может напоминать депрессивную реакцию по типу адинамической депрессии, но в

отличие от последней, апатия характеризуется отсутствием явного снижения настроения, ангедонии, негативного мышления и расстройств со стороны вегетативной нервной системы. Полученные в данном исследовании результаты подтвердили самостоятельность синдрома апатии, корреляционный анализ не выявил связи между показателями PHQ-9 и AES.

Апатия является одним из ведущих проявлений фронтотемпоральной дегенерации, при БАС она не достигает столь грубой выраженности, но может вносить существенный вклад в снижение качества жизни пациентов, а также затруднение ухода за ними. Частота апатии при БАС может значительно варьировать в различных регионах мира вследствие социокультурных особенностей населения, а также различной представленности генетических форм БАС, при которых вероятность развития когнитивных и поведенческих нарушений может отличаться. В связи с этим, был проведен систематический обзор и мета-анализ данных мировой литературы по апатии при БАС.

Результаты мета-анализа подтвердили, что апатия часто встречается при БАС, потенциально поражая до трети пациентов. Разнородность исследований в основном была связана с их дизайном и использованием различных инструментов с различными психометрическими характеристиками, для выявления апатии. Большинство исследований оценивали апатию как единое явление, и лишь немногие пошли дальше, разделив апатию на подтипы – регуляторную, эмоциональную, апатию инициации.

Частота апатии была выше в исследованиях, в которых использовались инструменты, основанные на оценке ухаживающих (34%), чем при самооценке (25%). Хотя, это различие не достигало статистической значимости в исследованиях, в которых использовались оба метода одновременно, оно отражает анозогнозию в отношении апатии при некоторых формах БАС. Этот вывод согласуется с данными, представленными другими авторами, которые продемонстрировали значительное несоответствие между частотой апатии при самооценке и оценке ухаживающими у пациентов с БАС с когнитивными поведенческими нарушениями [149].

Анализ коррелятов дал противоречивые результаты по связи между стадией или тяжестью БАС и частотой апатии. Три исследования показали, что апатия чаще встречалась у пациентов с бульбарным дебютом, в отличие от пациентов с другими формами БАС, что, в свою очередь, позволяет предположить, что нейродегенерация при БАС затрагивает не только моторные, но и другие системы головного мозга. Этот процесс может привести к нарушению деятельности проводящих путей, соединяющих ствол мозга (средний мозг), таламус и лобные доли, что приводит к функциональной деафферентации префронтальной коры [55, 179].

Нейровизуализационные исследования также подтвердили, что механизмы апатии при БАС, могут быть связаны с дисфункцией лобно-подкорковых кругов обратной связи (т. е. с нарушением нейронной сети, участвующей в оценке вознаграждения и целенаправленном поведении). На более поздних стадиях заболевания гипоксия, вследствие дыхательной недостаточности, может способствовать развитию апатии. Исследования на животных показали, что перемежающаяся гипоксия может повредить системы активации мозга и привести к различным поведенческим последствиям, включая апатию [36]. Теоретически психогенные механизмы также могут способствовать развитию апатии при БАС.

Было показано, что депрессия у лиц, осуществляющих уход, коррелирует с показателями апатии у пациентов с БАС [135]. J. Saga и соавт. исследовали конкретные подтипы апатии при БАС с использованием Дименсиональной шкалы апатии. Оно показало, что у 49% пациентов с БАС была апатия, из которых у 84% была апатия инициации, у 74% —эмоциональная апатия и у 68% — регуляторная апатия. Апатия инициации была связана с уменьшением объема серого вещества в верхней лобной извилине билатерально, а эмоциональная апатия была связана с уменьшением количества серого вещества в префронтальной коре и передней поясной извилине справа [122]. Это исследование в очередной раз продемонстрировало, что в основе развития апатии при БАС лежат нейродегенеративные процессы, а не психогенные или дисметаболические.

У пациентов с БАС и апатией также наблюдалось значимое снижение когнитивных функций, в особенности нарушение исполнительных функций, согласно тестам на беглость речи. Апатия и нарушение когнитивных функций могут иметь сходные механизмы, возможно связанные с микроструктурными изменениями в премоторной области.

Хотя апатия может быть проявлением депрессии, в большинстве исследований было показано, что эти два явления развивались независимо друг от друга. В будущем изучение апатии как многогранного феномена может помочь дифференцировать ее от аффективных расстройств при БАС и имеет решающее значение для индивидуализированного подхода к ее диагностике и лечению [41].

В исследованиях, проведенных в Азии (все три исследования были из Китая), апатия встречалась реже, чем в других регионах мира. Это может быть связано с генетическими различиями у пациентов с БАС азиатской популяции, включая более низкую частоту мутаций *c9orf72* [40]. Другой потенциальной причиной различий в частоте апатии при БАС в разных странах являются социокультурные особенности в восприятии апатии, которые могут иметь разные значения и коннотацию в зависимости от местных представлений о психической сфере и опросника, используемого для ее оценки [22, 168, 175, 177, 186].

Наличие апатии ухудшает прогноз БАС. Это может быть связано с более низкой комплаентностью пациентов, которая, как было показано ранее, связана с более длительной выживаемостью [101] и улучшением качества жизни [91]. С другой стороны, апатия может быть биопсихологическим маркером большего поражения головного мозга при БАС и, в свою очередь, предполагать худшие исходы.

Этот систематический обзор имел ряд ограничений связанных с определением и оценкой апатии. В большинстве исследований использовались шкалы, где участие принимали ухаживающие, которые оценивали апатию как одномерный конструкт, что могло повлиять на выводы, касающиеся распространенности конкретных подтипов апатии при БАС.

В будущем, для проведения более качественных исследований, большее внимание следует уделять расчетам размера выборки. В идеале, оценка должна быть лонгитюдной, популяционной или когортной, с последовательным набором участников и использованием многомерных инструментов оценки апатии, оценивающих не только наличие, но и тяжесть апатии. Систематические обзоры, посвященные конкретным коррелятам апатии, такими как нейровизуализационные изменения, могут дать более конкретные результаты, которые позволят запланировать исследования для оценки механизмов развития апатии при БАС.

При исследовании аффективных нарушений у обследованных больных с БАС преобладали субтревожные и депрессивные расстройства. Уровень тревоги и депрессии при БАС не был связаны возрастом начала заболевания, полом, формой и стадией БАС, а также выраженностью неврологического дефицита по шкале ALSFRS-R.

Диагностика и своевременная коррекция эмоционально-волевых нарушений при БАС являются неотъемлемой частью паллиативной помощи данной категории пациентов. Они включают в себя фармакотерапию с включением антидепрессантов, анксиолитиков и нормотимиков, а также психотерапевтические методики. Названные меры могут существенно улучшить качество жизни пациентов и ухаживающих за ними, поддерживать приверженность пациентов лечению. А игнорирование аффективных нарушений может привести к целому ряду негативных эффектов вплоть до самого тяжелого – суицида.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недементные когнитивные нарушения распространены у пациентов с БАС. Они наблюдаются у 68% пациентов. По тяжести они носят умеренный характер и в 53% случаев сочетаются с поведенческими нарушениями. Для скрининга пациентов с БАС на когнитивные и поведенческие нарушения необходимы специальные диагностические инструменты, нацеленные на оценку специфичных когнитивных доменов. Шкала ECAS-R является надежным инструментом для скрининга пациентов с БАС на когнитивные и поведенческие нарушения.

Когнитивные нарушения не были связаны с дыхательными расстройствами, выраженностью депрессии, лабораторными показателями, тем самым указывая на то, что они являются проявлением собственно болезни, а не ее осложнений, таких как гипоксия, аффективные расстройства или нутритивная недостаточность. Чаще всего у пациентов с БАС отмечается нарушение исполнительных, социальных когнитивных функций и языковых навыков.

Среди нарушений поведенческой сферы у пациентов с БАС доминирует апатия. Она наблюдается у половины пациентов по данным оценки родственников и у 22% пациентов по оценке самих пациентов с использованием специализированной шкалы, что вероятно отражает недооценку последними поведенческих нарушений. Апатия в отличие от депрессии связана с выраженностью когнитивных нарушений. По данным мировой литературы частота апатии составляет в среднем около 25% пациентов по результатам самооценки и 34% по оценке родственников.

Таким образом, когнитивные и поведенческие нарушения являются самостоятельным проявлением нейродегенеративного процесса при БАС и важной составляющей его клинической картины. Оценка названных расстройств является необходимым условием для получения полного представления о состоянии пациента с БАС и организации полноценной паллиативной медицинской помощи.

## 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 СОКРАЩЕНИЙ**

- БАС – боковой амиотрофический склероз
- БФ – бульбарная форма
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ГТР-7 – тест генерализованное тревожное расстройство
- ДИ – доверительный интервал
- ДША – дименсиональная шкала апатии
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- ИВЛ – инвазивная искусственная вентиляция легких
- КР – когнитивный резерв
- ЛВД – лобно-височная деменция
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ПКФ – пояснично-крестцовая форма БАС
- ПМА – прогрессирующая мышечная атрофия
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- ШГФ – шейно-грудная форма БАС
- ЭНМГ – электронейромиография
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- AES – шкала оценки апатии
- ALS FRS-R – пересмотренная шкала нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе
- C9orf72 – ген, кодирующий белок C9orf72
- ECAS – Эдинбургская шкала когнитивных и поведенческих нарушений
- FSBS – шкала поведения лобных систем
- MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки
- RHQ-9 – опросник для самостоятельного скрининга и измерения тяжести депрессивного расстройства

RMET – тест чтения психологического состояния по взгляду

FUS – ген, кодирующий ДНК/РНК-связывающий белок

SOD1 – медь-цинксодержащая супероксиддисмутаза 1

TDP43 – TAR-ДНК-связывающий белок

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. C9orf72-ассоциированная форма лобно-височной деменции в российской популяции / Ю.А. Шпилюкова, Е.Ю. Федотова, Е.С. Бердникович [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.А. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 9. – С.98-106.
2. Алексеева, Т.М. Деонтологические аспекты бокового амиотрофического склероза / Т.М. Алексеева, В.С. Демешонок, С.Н. Жулев // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 56-60.
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. Арепринцева, Д.К. Особенности личности пациентов с боковым амиотрофическим склерозом / Д.К. Арепринцева, М.А. Кутлубаев, Е.В. Первушина // Неврологический вестник имени В.М. Бехтерева. – 2024. – Т. 56, № 2. – С. 175-180.
5. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации / И.С. Бакулин, И.В. Закройщикова, Н.А. Супонева, М.Н. Захарова // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т. 7, №3. – С.10-20.
6. Васенина, Е.Е. Современные представления о диагностике и лечении лобно-височной деменции / Е.Е. Васенина, Н.И. Верюгина, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. –2015. – Т. 3. – С. 26-34.
7. Ермилов, Е.А. Эпидемиология бокового амиотрофического склероза в Красноярском крае / Е.А. Ермилов, Н.В. Исаева // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – Т. 13, №4. – С. 20-29.
8. Клинические особенности психических нарушений при боковом амиотрофическом склерозе / Д.Ю. Бутылин, В.И. Крылов, О.И. Чеснокова, В.А.Михеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 3. – С. 59-64.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Левицкий, Г.Н. Психические нарушения у больных боковым амиотрофическим склерозом и членов их семей / Г.Н. Левицкий, А.С. Левицкий, В.М. Гилод // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 2. – С. 64-67.

13. Первушина, Е.В. Клиническая характеристика бокового амиотрофического склероза в Республике Башкортостан / Е.В. Первушина, К.З. Бахтиярова // Практическая медицина. Психиатрия. Неврология. – 2015. – Т. 5, № 90. – С.108-110.

14. Хабибрахманов, А.Р. Биомаркеры бокового амиотрофического склероза / А.Р. Хабибрахманов, М.А. Мухамедьяров, Э.И. Богданов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.А. Корсакова. – 2022. – Т. 122, №5. – С. 30-35.

15. Хондкариан, О.А. Боковой амиотрофический склероз / О.А. Хондкариан, Т.Л. Бунина, И.А. Завалишин.– Москва: Медицина, 1978. – 228 с. 195

16. Эдинбургская шкала оценки степени нарушения когнитивных функций и поведения у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (ECAS) — русскоязычная версия / В.Ю. Черненькая, К.В. Горбачев, А.В. Горбачев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.А. Корсакова. – 2018. – Т. 118, №12. – С.36-39.

17. Экман, П. Психология эмоций: я знаю, что ты чувствуешь / П. Экман; пер. с англ. В. Кузина. – СПб.: Питер, 2010. – 333 с.
18. F-FDG-PET correlates of cognitive impairment in ALS / A. Canosa, M. Pagani, A. Cistaro [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 86, No 1. – Pp. 44–49.
19. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7 / R.L. Spitzer, K. Kroenke, J.B.W. Williams, B. Löwe // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166, No 10. – Pp. 1092–1097.
20. A complex of C9ORF72 and p62 uses arginine methylation to eliminate stress granules by autophagy / M. Chitiprolu, C. Jagow, V. Tremblay [et al.] // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9, No 1. – P. 2794.
21. A cross-sectional population-based investigation into behavioral change in amyotrophic lateral sclerosis: subphenotypes, staging, cognitive predictors, and survival / T. Burke, M. Pinto-Grau, K. Lonergan [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2017. – Vol. 4, No 5. – Pp. 305–317.
22. A novel tool to detect behavioural symptoms in ALS / E. Mioshi, S. Hsieh, J. Caga [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2014. – Vol. 15, No 3-4. – Pp. 298–304.
23. A pan-European study of the C9orf72 repeat associated with FTLTD: geographic prevalence, genomic instability, and intermediate repeats / J. van der Zee, I. Gijssels, L. Dillen [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2013. – Vol. 34, No 2. – Pp. 363–373.
24. A standard operating procedure for King's ALS clinical staging / R. Balendra, A. Al-Khleifat, T. Fang, A. Al-Chalabi // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2019. – Vol. 20, No 3-4. – Pp. 159–164.
25. A verb-naming test accurately detects cognitive changes in ALS / E.N. Aiello, D. Pain, A. Radici [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2022. – Vol. 23, No 7-8. – Pp. 630–633.
26. Abrahams S. Neuropsychological impairment in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder / S. Abrahams // *Nat. Rev. Neurol.* – 2023. – Vol. 19, No 11. – Pp. 655–667.
27. Age-related penetrance of the C9orf72 repeat expansion / N.A. Murphy, K.C. Arthur, P.J. Tienari [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, No 1. – P. 2116.

28. Aggregation of neurologic and neuropsychiatric disease in amyotrophic lateral sclerosis kindreds: a population-based case-control cohort study of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis / S. Byrne, M. Heverin, M. Elamin [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2013. – Vol. 74, No 5. – Pp. 699–708.
29. ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS / C. Crockford, J. Newton, K. Lonergan [et al.] // *Neurology.* – 2018. – Vol. 91, No 15. – Pp. 1370–1380.
30. Amyotrophic lateral sclerosis in Beijing: Epidemiologic features and prognosis from 2010 to 2015 / S. Zhou, Y. Zhou, S. Qian [et al.] // *Brain Behav.* – 2018. – Vol. 8, No 11. – Pp. 1–7.
31. Amyotrophic lateral sclerosis in Nordland county, Norway, 2000-2015: Prevalence, incidence, and clinical features / E. Benjaminsen, K. Alstadhaug, M. Gulsvik [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2018. – Vol. 19, No 7-8. – Pp. 522–527.
32. Amyotrophic lateral sclerosis type 8 is not a pure motor disease: evidence from a neuropsychological and behavioural study / C. de Alcantara, M.M. Cruzeiro, M.C. Franca Jr [et al.] // *J. Neurol.* – 2019. – Vol. 266, No 8. – Pp. 1980–1987.
33. Amyotrophic lateral sclerosis: dash-like accumulation of phosphorylated TDP-43 in somatodendritic and axonal compartments of somatomotor neurons of the lower brainstem and spinal cord / H. Braak, A. Ludolph, D.R. Thal, K. Del Tredici // *Acta Neuropathol.* – 2010. – Vol. 120, No 1. – Pp. 67–74.
34. Amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria / M.J. Strong, S. Abrahams, L.H. Goldstein [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2017. – Vol. 18, No 3-4. – Pp. 153–174.
35. An epidemiologic investigation of amyotrophic lateral sclerosis in Thrace, Turkey, 2006–2010 / N. Turgut, G. Varol SaraÇoglu, S. Kat [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2019. – Vol. 20, No 1-2. – Pp. 100–106.
36. Anosognosia in amyotrophic lateral sclerosis: A cross-sectional study of 85 individuals and their relatives / A.B. Salah, P.F. Pradat, M. Villain [et al.] // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* – 2021. – Vol. 64, No 5. – Pp. 101440.

37. Apathy and its impact on patient outcome in amyotrophic lateral sclerosis / J. Caga, S. Hsieh, E. Highton-Williamson [et al.] // *J. Neurol.* – 2018. – Vol. 265, No 1. – Pp. 187–193.
38. Apathy in amyotrophic lateral sclerosis: insights from Dimensional Apathy Scale / G. Santangelo, M. Siciliano, L. Trojano [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2017. – Vol. 18, No 5-6. – Pp. 434–442.
39. 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.
40. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment / J. Pagonabarraga, J. Kulisevsky, A.P. Strafella, P. Krack // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14, No 5. – Pp. 518–531.
41. Apathy is associated with parietal cortical-subcortical dysfunction in ALS / J. Caga, S. Tu, T. Dharmadasa [et al.] // *Cortex.* – 2021. – No 145. – Pp. 341–349.
42. Apathy is associated with poor prognosis in amyotrophic lateral sclerosis / J. Caga, M.R. Turner, S. Hsieh [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2016. – Vol. 23, No 5. – Pp. 891–897.
43. Apathy is correlated with widespread diffusion tensor imaging (DTI) impairment in amyotrophic lateral sclerosis / C. Femiano, F. Trojsi, G. Caiazzo [et al.] // *Behav. Neurol.* – 2018. – Vol. 2018. – Pp1-10.
44. Arabic adaptation of the Edinburgh cognitive and behavioural Amyotrophic lateral sclerosis screen (ECAS-AR) / I. Kacem, Y. Abida, W. Ferchichi [et al.] // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2022. – Vol. 178, No 8. – Pp. 817–825.
45. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? / C. Lomen-Hoerth, J. Murphy, S. Langmore [et al.] // *Neurology.* – 2003. – Vol. 60, No 7. – Pp. 1094–1097.
46. Assessing anxiety and its correlates in amyotrophic lateral sclerosis: the state-trait anxiety inventory / M. Siciliano, L. Trojano, F. Trojsi [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2019. – Vol. 60, No 1. – Pp. 47–55.

47. Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective / A.B. Deutschlander, O.A. Ross, D.W. Dickson, Z.K. Wszolek // *Eur. J. Neurol.* – 2018. – Vol. 25, No 1. – Pp. 41–58.
48. Basal ganglia pathology in ALS is associated with neuropsychological deficits / J. Machts, K. Loewe, J. Kaufmann [et al.] // *Neurology.* – 2015. – Vol. 85, No 15. – Pp. 1301–1309.
49. Behavior matters—cognitive predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis / W.T. Hu, M. Shelnett, A. Wilson [et al.] // *PLOS One.* – 2013. – Vol. 8, No 2. – Pp. 1–8.
50. Behavioral and affective features of amyotrophic lateral sclerosis patients / Y. Ohta, K. Sato, M. Takemoto [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2017. – Vol. 381. – Pp. 119–125.
51. Behavioral changes in early ALS correlate with voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging / M. Tsujimoto, J. Senda, T. Ishihara [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 307, No 1-2. – Pp. 34–40.
52. Behavioral manifestations in a Brazilian non-demented C9orf72-negative ALS population / L.M.T. Branco, T.A. Zanao, T.J.R. de Rezende [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2020. – Vol. 21, No 1-2. – Pp. 100–106.
53. Behavioral symptoms in motor neuron disease and their negative impact on caregiver burden / B. Cui, L.Y. Cui, M.S. Liu [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2015. – Vol. 128, No 17. – Pp. 2295–2300.
54. Belgian Neurology consortium. Clinical features of TBK1 carriers compared with C9orf72, GRN and non-mutation carriers in a Belgian cohort / S. van Mossevelde, J. van der Zee, I. Gijssels [et al.] // *Brain.* – 2016. – Vol. 139, No 2. – Pp. 452–467.
55. Brain mechanisms underlying apathy / C. le Heron, C.B. Holroyd, J. Salamone, M. Husain // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 2019. – Vol. 90, No 3. – Pp. 302–312.

56. Brain metabolic correlates of apathy in amyotrophic lateral sclerosis: an 18F-FDG-positron emission tomography study / A. Canosa, V. Vacchiano, F. D'Ovidio [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2021. – Vol. 28, No 3. – Pp. 745–753.

57. Brain morphologic changes in asymptomatic C9orf72 repeat expansion carriers / R. Walhout, R. Schmidt, H.J. Westeneng [et al.] // *Neurology.* – 2015. – Vol. 85, No 20. – Pp. 1780–1788.

58. Brain structural changes in schizoaffective disorder compared to schizophrenia and bipolar disorder / B.L. Amann, E.J. Canales-Rodríguez, M. Madre [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2016. – Vol. 133, No 1. – Pp. 23–33.

59. Brion S. Association of Pick's disease and amyotrophic lateral sclerosis. Pathological study of one case and review of the literature (author's transl) / S. Brion, A. Psimaras, J.F. Chevalier // *Encephale.* – 1980. – Vol. 6, No 3. – Pp. 259–286.

60. Burkhardt, C. Longitudinal assessment of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): lack of practice effect in ALS patients? / C. Burkhardt, C. Neuwirth, M. Weber // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2017. – Vol. 18, No 3-4. – Pp. 202–209.

61. C9orf72 and RAB7L1 regulate vesicle trafficking in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia / Y. Aoki, R. Manzano, Y. Lee [et al.] // *Brain.* – 2017. – Vol. 140, No 4. – Pp. 887–897.

62. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion in ALS patients from the Central European Russia population / N.Y. Abramycheva, E.V. Lysogorskaia, M.S. Stepanova [et al.] // *Neurobiol. Aging.* – 2015. – Vol. 36, No 10. – Pp. e5–9.

63. C9orf72 repeat expansions that cause frontotemporal dementia are detectable among patients with psychosis / A. Watson, M. Pribadi, K. Chowdari [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2016. – Vol. 235. – Pp. 200–202.

64. Canadian ALS Neuroimaging Consortium (CALSNIC). Neuroanatomical associations of the Edinburgh cognitive and Behavioural ALS screen (ECAS) / S. Chenji, A. Ishaque, D. Mah, [et al.] // *Brain Imaging Behav.* – 2021. – Vol. 15, No 3. – Pp. 1641–1654.

65. Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional investigation of predictors / T. Burke, M. Elamin, M. Galvin [et al.] // *J. Neurol.* – 2015. – Vol. 262, No 6. – Pp. 1526–1532.
66. Changing epidemiology of motor neurone disease in Scotland / D.J. Leighton, J. Newton, L. Stephenson [et al.] // *J. Neurol.* – 2019. – Vol. 266, No 4. – Pp. 817–825.
67. Classification of FTLTD-TDP cases into pathological subtypes using antibodies against phosphorylated and non-phosphorylated TDP43 / R.H. Tan, C.E. Shepherd, J.J. Kril [et al.] // *Acta Neuropathol. Commun.* – 2013. – Vol. 1, No 1. – Pp. 33.
68. Cognition and gray and white matter characteristics of presymptomatic C9orf72 repeat expansion / J.M. Papma, L.C. Jiskoot, J.L. Panman [et al.] // *Neurology.* – 2017. – Vol. 89, No 12. – Pp. 1256–1264.
69. Cognitive and behavioral impairments in German and Chinese ALS populations – a post-hoc comparison of national study data / S. Ye, A. Rosenbohm, S. Bohm [et al.] // *Amyotroph. Lat. Scler.* – 2019. – Vol. 20, No 1-2. – Pp. 28–36.
70. Cognitive impairment in ALS patients and validation of the Spanish version of the ALS-CBS test / J. Turon-Sans, J. Gascon-Bayarri, R. Rene [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2016. – Vol. 17, No 3-4. – Pp. 221–227.
71. Cognitive network hyperactivation and motor cortex decline correlate with ALS prognosis / R. McMackin, S. Dukic, E. Costello [et al.] // *Neurobiol. Aging.* – 2021. – Vol. 104. – Pp. 57–70.
72. Cognitive profiles of amyotrophic lateral sclerosis differ in resting-state functional connectivity: An fMRI Study / A.G.M. Temp, M. Dyrba, C. Büttner [et al.] // *Front. Neurosci.* – 2021. – Vol. 15. – Pp. 1-11.
73. Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional and prospective pragmatic clinical study with review of the literature / A. Katerelos, P. Alexopoulos, P. Economou [et al.] // *Neurol. Sciences.* – 2023. – No 45. – Pp. 2075-2085.

74. Cognitive-behavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis: screening prevalence and impact on patients and caregivers / M. Bock, Y.N. Duong, A. Kim [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2016. – Vol. 17, No 5-6. – Pp. 366–373.
75. Cognitive-behavioral longitudinal assessment in ALS: the Italian Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS) / B. Poletti, F. Solca, L. Carelli [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2018. – Vol. 19, No 5-6. – Pp. 387–395.
76. Cognitive-behavioral screening reveals prevalent impairment in a large multicenter ALS cohort / J. Murphy, P. Factor-Litvak, R. Goetz [et al.] // *Neurology.* – 2016. – Vol. 86, No 9. – P. 813–820.
77. Comorbid amyotrophic lateral sclerosis and sarcoidosis / M.A. Kutlubayev, T.A. Hardy, D.K. Areprintseva, E.V. Pervushina // *Acta Neurol. Belgica.* – 2022. – No 123. – Pp. 709-710.
78. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioral syndromes in amyotrophic lateral sclerosis / M.J. Strong, G.M. Grace, M. Freedman [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2009. – Vol. 10, No 3. – Pp. 131–146.
79. Convenient auditory-based language and executive function test for patients with amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study / R. Ohdake, H. Watanabe, K. Kawabata [et al.] // *Arch. Clin. Neuropsychol.* – 2023. – Vol. 38, No 1. – Pp. 57–71.
80. Cortical correlates of behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis / M. Consonni, S.F. Cappa, E. Dalla Bella [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2019. – Vol. 90, No 4. – Pp. 380–386.
81. Cortical microstructure in the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum / I. Illán-Gala, V. Montal, J. Pegueroles [et al.] // *Neurology.* – 2020. – Vol. 95, No 18. – Pp. 2565–2576.
82. Cortical thinning trajectories across disease stages and cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis / M. Consonni, E. Dalla Bella, V.E. Contarino [et al.] // *Cortex.* – 2020. – Vol. 131. – Pp. 284–294.
83. Corticobasal and ataxia syndromes widen the spectrum of C9ORF72 hexanucleotide expansion disease / S.G. Lindquist, M. Duno, M. Batbayli [et al.] // *Clin. Genet.* – 2013. – Vol. 83, No 3. – Pp. 279–283.

84. Decline of cognitive and behavioral functions in amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study / E. Bersano, M.F. Sarnelli, V. Solara [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2020. – Vol. 21, No 5-6. – Pp. 373–379.
85. Deficits in emotion recognition as markers of frontal behavioral dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis / A.P. Martins, L.G.R. Prado, P. Lillo [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2019. – Vol. 31, No 2. – Pp. 165–169.
86. Defining cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: an evaluation of empirical approaches / C.T. McMillan, J. Wu, K. Rascovsky [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2022. – Vol. 23, No 7-8. – Pp. 517–526.
87. Detecting neurobehavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis / A.B. Grossman, S. Woolley-Levine, W.G. Bradley, R.G. Miller // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2007. – Vol. 8, No 1. – Pp. 56–61.
88. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control / W.W. Seeley, V. Menon, A.F. Schatzberg [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, No 9. – Pp. 2349–2356.
89. Dysexecutive functioning in ALS patients and its clinical implications / E. Kasper, C. Schuster, J. Machts [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2015. – Vol. 16, No 3-4. – Pp. 160–171.
90. Early cognitive, structural, and microstructural changes in presymptomatic C9orf72 carriers younger than 40 years / A. Bertrand, J. Wen, D. Rinaldi [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2018. – Vol. 75, No 2. – Pp. 236–245.
91. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996–2000 / B.J. Traynor, M. Alexander, B. Corr [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 74, No 9. – Pp. 1258–1261.
92. Egyptian adaptation and validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioral Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS-EG) / R. Soliman, H.R. Rashed, R.R. Moustafa [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2023. – Vol. 44, No 6. – Pp. 1871–1880.
93. Elahi, F.M. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia / F.M. Elahi, B.L. Miller // *Nat. Rev. Neurol.* – 2017. – Vol. 13, No 8. – Pp. 457–476.

94. Emotional feeling in patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis / J. Unglik, C. Bungener, D. Delgadillo [et al.] // *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* – 2018. – Vol. 16, No 4. – Pp. 414–422.
95. Epidemiology of ALS in Korea using nationwide big data / K.Y. Jun, I. Park, K.-W. Oh [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2019. – Vol. 90, No 4. – Pp. 395–403.
96. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Friuli-Venezia Giulia, North-Eastern Italy, 2002–2014: A retrospective population-based study / F. Palese, A. Sartori, L. Verriello [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2019. – Vol. 20, No 1-2. – Pp. 90–99.
97. Ethical considerations and palliative care in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A review / V. Danel-Brunaud, L. Touzet, L. Chevalier [et al.] // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2017. – Vol. 173, No 5. – Pp. 300–307.
98. Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia / M. Elamin, J. Phukan, P. Bede [et al.] // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76, No 14. – Pp. 1263–1269.
99. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS / M. de Jesus-Hernandez, I.R. Mackenzie, B.F. Boeve [et al.] // *Neuron.* – 2011. – Vol. 72, No 2. – Pp. 245–256.
100. Frontal anatomical correlates of cognitive and speech motor deficits in amyotrophic lateral sclerosis / Y. Yunusova, J. Ansari, J. Ramirez [et al.] // *Behav. Neurol.* – 2019. – Vol. 2019. – Pp. 1–11.
101. Frontal lobe function and behavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis: a study from Southwest China / Q. Wei, X. Chen, Z. Zheng [et al.] // *J. Neurol.* – 2014. – Vol. 261, No 12. – Pp. 2393–2400.
102. Frontal lobe-mediated behavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis: are they independent of physical disabilities? / T. Terada, T. Obi, M. Yoshizumi [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 309, No 1-2. – Pp. 136–140.

103. Frontal-lobe mediated behavioral dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis / M. Witgert, A.R. Salamone, A.M. Strutt [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17, No 1. – Pp. 103–110.

104. Frontotemporal dementia with psychosis, parkinsonism, visuo-spatial dysfunction, upper motor neuron involvement associated to expansion of C9ORF72: a peculiar phenotype? / G Floris, G Borghero, A Cannas [et al.] // *J. Neurol.* – 2012. – Vol. 259, No 8. – Pp. 1749–1751.

105. Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype / D.M.A. Mann, J.S. Snowden // *Brain Pathol.* – 2017. – Vol. 27, No 6. – Pp. 723–736.

106. Girardi, A. Deficits in emotional and social cognition in amyotrophic lateral sclerosis / A. Girardi, S.E. MacPherson, S. Abrahams // *Neuropsychology.* – 2011. – Vol. 25, No 1. – Pp. 53–65.

107. Hall, D. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia / D. Hall, E.C. Finger // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2015. – Vol. 15, No 7. – Pp. 46.

108. Harrison, P.J. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence / P.J. Harrison, D.R. Weinberger // *Mol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 10, No 1. – Pp. 40–68.

109. How common are behavioural changes in amyotrophic lateral sclerosis? / P. Lillo, E. Mioshi, M.C. Zoing [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2011. – Vol. 12, No 1. – Pp. 45–51.

110. Identical twins with the C9orf72 repeat expansion are discordant for ALS / Z. Xi, Y. Yunusova, M. van Blitterswijk [et al.] // *Neurology.* – 2014. – Vol. 83, No 16. – Pp. 1476–1478.

111. Impact of disease, cognitive and behavioural factors on caregiver outcome in amyotrophic lateral sclerosis / T.J. Watermeyer, R.G. Brown, K.C. Sidle [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2015. – Vol. 16, No 5-6. – Pp. 316–323.

112. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics / K. Radewicz, L.J. Garey, S.M. Gentleman, R. Reynolds // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2000. – Vol. 59, No 2. – Pp. 137–150.

113. Increased anxiety-like behavior and selective learning impairments are concomitant to loss of hippocampal interneurons in the presymptomatic SOD1(G93A) ALS mouse model / E. Quarta, R. Bravi, I. Scambi [et al.] // *J. Comp. Neurol.* – 2015. – Vol. 523, No 11. – Pp. 1622–1638.

114. Inside minds, beneath diseases: social cognition in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder / P. Lillo, P. Caramelli, G. Musa [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 2020. – Vol. 91, No 12. – Pp. 1279–1282.

115. Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 International Consensus Group / P. Robert, K.L. Lancot, L. Aguera-Ortiz [et al.] // *Eur. Psychiatr.* – 2018. – Vol. 54. – Pp. 71–76.

116. Jellinger, K. Pathomechanisms of cognitive and behavioral impairment in corticobasal degeneration / K. Jellinger // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. – 2023. – Vol. 130. – Pp. 1509–1522.

117. Kroenke, K. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure / K. Kroenke, R.L. Spitzer, J.B. Williams // *J. Gen. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 16, No 9. – Pp. 606–613.

118. Lipton, A.M. Frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease-type inclusions predominates in 76 cases of frontotemporal degeneration / A.M. Lipton, C.L. White, E.H. Bigio // *Acta Neuropathol.* – 2004. – Vol. 108, No 5. – Pp. 379–385.

119. Longinetti, E. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: An update of recent literature / E. Longinetti, F. Fang // *Curr. Opin. Neurol.* – 2019. – Vol. 32, No 5. – Pp. 1–6.

120. Longitudinal clinical and neuroanatomical correlates of memory impairment in motor neuron disease / J. Machts, M. Keute, J. Kaufmann [et al.] // *Neuroimage Clin.* – 2020. – Vol. 29. – Pp. 1–6.

121. Longitudinal imaging in C9orf72 mutation carriers: Relationship to phenotype / M.K. Floeter, D. Bageac, L.E. Danielian [et al.] // *Neuroimage Clin.* – 2016. – Vol. 12. – Pp. 1035–1043.

122. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep–wake brain regions / S.C. Veasey, C.W. Davis, P. Fenik [et al.] // *Sleep*. – 2004. – Vol. 27, No 2. – Pp. 194–201.
123. Marin, R.S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale / R.S. Marin, R.C. Biedrzycki, S. Firinciogullari // *Psychiatr. Res.* – 1991. – Vol. 38, No 2. – Pp. 143–162.
124. Masrori, P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review / P. Masrori, P. van Damme // *Eur. J. Neurol.* – 2020. – Vol. 27, No 10. – Pp. 1918–1929.
125. Measuring reliable change in cognition using the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) / C. Crockford, J. Newton, K. Lonergan [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2018. – Vol. 19, No 1-2. – Pp. 65–73.
126. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia / J.R. Burrell, M.C. Kiernan, S. Vucic, J.R. Hodges // *Brain*. – 2011. – Vol. 134, No 9. – Pp. 2582–2594.
127. Multidimensional apathy and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis / R. Radakovic, L. Stephenson, J. Newton [et al.] // *Cortex*. – 2017. – Vol. 94. – Pp. 142–151.
128. Multidimensional apathy in ALS: validation of the Dimensional Apathy Scale / R. Radakovic, L. Stephenson, S. Colville [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2016. – Vol. 87, No 6. – Pp. 663–669.
129. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS / J.P. van den Berg, S. Kalmijn, E. Lindeman [et al.] // *Neurology*. – 2005. – Vol. 65, No 8. – Pp. 1264–1267.
130. Nasreddine, Z.S. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample / Z.S. Nasreddine, N. Phillips, H. Chertkow // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78, No 10. – Pp. 765–766.
131. Neary, D. Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS) / D. Neary, J.S. Snowden, D.M.A. Mann // *J. Neurol. Sci.* – 2000. – Vol. 180, No 1-2. – Pp. 15–20.

132. 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.
133. Network degeneration and dysfunction in presymptomatic C9ORF72 expansion carriers / S.E. Lee, A.C. Sias, M.L. Mandelli [et al.] // *Neuroimage Clin*. – 2016. – Vol. 14. – Pp. 286–297.
134. Neuroanatomical correlates of apathy in ALS using 4 Tesla diffusion tensor MRI / S.C. Woolley, Y. Zhang, N. Schuff [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2011. – Vol. 12, No 1. – Pp. 52–58.
135. Neurobehavioral symptoms in ALS are negatively related to caregivers' burden and quality of life / A. Chio, A. Vignola, E. Mastro [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17, No 10. – Pp. 1298–1303.
136. Neurofilament light: A candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenoconversion / M. Benatar, J. Wu, P.M. Andersen [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2018. – Vol. 84, No 1. – Pp. 130–139.
137. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia / K.A. Josephs, J.R. Hodges, J.S. Snowden [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2011. – Vol. 122, No 2. – Pp. 137–153.
138. Ng, A.S.L. Intermediate C9orf72 alleles in neurological disorders: does size really matter? / A.S.L. Ng, E.K. Tan // *J. Med. Genet.* – 2017. – Vol. 54, No 9. – Pp. 591–597.
139. Palmer, T.M. Meta-analysis in Stata: an updated collection from the Stata journal / T.M. Palmer, J.A.C. Sterne. – Stata Press, 2016. – P. 534
140. Patterns of brain regional functional coherence in cognitive impaired ALS / T. Hu, Y. Hou, Q. We [et al.] // *J. Neurosci.* – 2020. – Vol. 130, No 8. – Pp. 751–758.
141. Penn State screen exam for the detection of frontal and temporal dysfunction syndromes: application to ALS / C. Flaherty-Craig, A. Brothers, B. Dearman [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2009. – Vol. 10, No 2. – Pp. 107–112.

142. Persian adaptation of Edinburgh Cognitive and Behavioural Screen (ECAS) / H. Mojtabavi, S. Nafissi, B. Mahmoodi-Bakhtiari [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2021. – Vol. 22, No 5-6. – Pp. 426–433.
143. Pharmacotherapy for amyotrophic lateral sclerosis: a review of approved and upcoming agents / S.A. Johnson, T. Fang, F. de Marchi [et al.] // *Drugs.* – 2022. – Vol. 82, No 13. – Pp. 1367–1388.
144. Phenotypic variability in ALS-FTD and effect on survival / R.M. Ahmed, E.M. Devenney, C. Strikwerda-Brown [et al.] // *Neurology.* – 2020. – Vol. 94, No 19. – Pp. 2005–2013.
145. Poly (GP) proteins are a useful pharmacodynamic marker for C9ORF72-associated amyotrophic lateral sclerosis / T.F. Gendron, J. Chew, J.N. Stankowski [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2017. – Vol. 9, No 383. – Pp. 1-12
146. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement / D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff [et al.] // *PLoS Med.* – 2009. – Vol. 6, No 7. – Pp. 1-10.
147. Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: a systematic review and metaanalysis / D.K.Y Leung, W.C Chan, A. Spector, G.H.Y. Wong // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2021. – Vol. 36, No 9. – Pp. 1330–1344.
148. Primary lateral sclerosis and the amyotrophic lateral sclerosis–frontotemporal dementia spectrum / S. Agarwal, E. Highton-Williamson, J. Caga [et al.] // *J. Neurol.* – 2018. – Vol. 265. – Pp. 1819–1828.
149. Prognostic importance of apathy in syndromes associated with frontotemporal lobar degeneration / C.J. Lansdall, I.T.S Coyle-Gilchrist, P. Vazquez Rodriguez [et al.] // *Neurology.* – 2019. – Vol. 92, No 14. – Pp. 1547–1557.
150. Prognosis and epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. Analysis of a clinic population, 1997–2011 / K. Traxinger, C. Kelly, B. Johnson [et al.] // *Neurol. Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 3, No 4. – Pp. 313-320.
151. Psychiatric disorders in C9orf72 kindreds: Study of 1,414 family members / E.M. Devenney, R.M. Ahmed, G. Halliday [et al.] // *Neurology.* – 2018. – Vol. 91, No 16. – Pp. 1498–1507.

152. Psychiatric disorders prior to amyotrophic lateral sclerosis / M.R. Turner, R. Goldacre, K. Talbot, M.J. Goldacre // *Ann. Neurol.* – 2016. – Vol. 80, No 6. – Pp. 935–938.
153. Psychometric properties of cognitive assessment in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review / T. Taule, M. Sovik, R.K. Lein [et al.] // *Patient Relat. Outcome Meas.* – 2020. – Vol. 11. – Pp. 181–194.
154. Psychometric properties of the Russian version of the Edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen / M.A. Kutlubaev, D.K. Areprintseva, R. Radakovic, E.V. Pervushina // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2024. – Pp.1–3.
155. Reading the mind in the eyes: A population-based study of social cognition in older adults / S. Lee, E.P. Jacobsen, Y. Jia [et al.] // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2021. – Vol. 29, No 7. – Pp. 634–642.
156. Regulatory T-lymphocytes mediate amyotrophic lateral sclerosis progression and survival / J.S. Henkel, D.R. Beers, S. Wen [et al.] // *EMBO Mol. Med.* – 2013. – Vol. 5, No 1. – Pp. 64–79.
157. Relationship between neuropsychiatric disorders and cognitive and behavioural change in MND / C.A. McHutchison, D.J. Leighton, A. McIntosh [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2020. – Vol. 91, No 3. – Pp. 245–253.
158. Reliability and validity of the brief Dimensional Apathy Scale / R. Radakovic, D. Gray, K. Dudley [et al.] // *Arch. Clin. Neuropsychol.* – 2020. – Vol. 35, No 5. – Pp. 539–544.
159. Rohan, Z. Current concepts in the classification and diagnosis of frontotemporal lobar degenerations: a practical approach / Z. Rohan, R. Matej // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 138, No 1. – Pp. 132–138.
160. Rusina, R. Cognitive and Behavioral Manifestations in ALS: Beyond Motor System Involvement / R. Rusina, R. Vandenberghe, R. Bruffaerts // *Diagnostics (Basel).* – 2021. – Vol. 11, No 4. – Pp. 624 - 631.

161. Screening for C9orf72 repeat expansions in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients / Z.Y. Zou, X.G. Li, M.S. Liu, L.Y. Cui // *Neurobiol. Aging.* – 2013. – No 34. – Pp. 1710–1710.
162. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. Apathy in ALS / S. Abrahams, J. Newton, E. Niven [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2014. – Vol. 15, No 1-2. – Pp. 9–14.
163. Screening for cognition in amyotrophic lateral sclerosis: test characteristics of a new screen / E. Beeldman, R. Govaarts, M. de Visser [et al.] // *J. Neurol.* – 2021. – Vol. 268, No 7. – Pp. 2533–2540.
164. Selective impairment of verb processing associated with pathological changes in Brodmann areas 44 and 45 in the motor neurone disease–dementia–aphasia syndrome / T.H. Bak, D.G. O’donovan, J.H. Xuereb [et al.] // *Brain.* – 2001. – Vol. 124, No 1. – Pp. 103–120.
165. Sequential distribution of pTDP-43 pathology in behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) / J. Brettschneider, K. D. Tredici, D.J. Irwin [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2014. – Vol. 127, No 3. – Pp. 423–439.
166. Social Cognition deficits in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a pilot cross-sectional population-based study / F. Palumbo, B. Lazzolino, L. Peotta 1 [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2022. – Vol. 29, No 8. – Pp. 2211-2219.
167. SOD1 and cognitive dysfunction in familial amyotrophic lateral sclerosis / P. Wicks, S. Abrahams, B. Papps [et al.] // *J. Neurol.* – 2009. – Vol. 256, No 2. – Pp. 234–241.
168. Spanish adaptation of the Dimensional Apathy Scale (DAS) in amyotrophic lateral sclerosis / T. Salas, R. Radakovic, V. Rodriguez-Castillo [et al.] // *Front. Neurol.* – 2020. – No 11. – Pp. 1–7.
169. Spanish adaptation of the edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen (ECAS) / J.S. Mora, T. Salas, M.C. Fernández [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2018. – Vol. 19, No 1-2. – Pp. 74–79.

170. Structural brain correlates of cognitive and behavioral impairment in MND / F. Agosta, P.M. Ferraro, N. Riva [et al.] // *Hum. Brain Mapp.* – 2016. – Vol. 37, No 4. – Pp. 1614–1626.
171. Suicide attempt as the presenting symptom of C9orf72 dementia / M. Synofzik, S. Biskup, T. Leyhe [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 169, No 11. – Pp. 1211–1213.
172. The “Reading the Mind in the Eyes” test revised version: a study with normal adults, and adults with asperger syndrome or high-functioning autism / S. Baron-Cohen, S. Wheelwright, J. Hil [et al.] // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 42, No 2. – Pp. 241–251.
173. The burden of apathy for caregivers of patients with amyotrophic lateral sclerosis / J. Caga, S. Hsieh, E. Highton-Williamson [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2019. – Vol. 19, No 7-8. – Pp. 599–605.
174. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update / E. Beeldman, J. Raaphorst, M. Klein Twennaar [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 87, No 6. – Pp. 611–619.
175. The Edinburgh Cognitive and Behavioral Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): sensitivity in differentiating between ALS and Alzheimer's disease in a Greek population / P. Kourtesis, F. Christidi, E. Margiot [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2020. – Vol. 21, No 1-2. – Pp. 78–85.
176. The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen in a Chinese amyotrophic lateral sclerosis population / S. Ye, Y. Ji, C. Li [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, No 5. – Pp. 1–7.
177. The Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen: a cross-sectional comparison of established screening tools in a German Swiss population / D. Lule, C. Burkhardt, S. Abdulla [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2015. – Vol. 16, No 1-2. – Pp. 16–23.
178. The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS / R.K. Olney, J. Murphy, D. Forsheew [et al.] // *Neurology.* – 2005. – Vol. 65, No 11. – Pp. 1774–1777.

179. The impact of cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis / W. Huynh, R. Ahmed, C.J. Mahoney [et al.] // *Expert Rev. Neurother.* – 2020. – Vol. 20, No 3. – Pp. 281–293.
180. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief Screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // *Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53, No 4. – Pp. 695–699.
181. The neural correlates and clinical characteristics of psychosis in the frontotemporal dementia continuum and the C9orf72 expansion / E.M. Devenney, R. Landin-Romero, M. Irish [et al.] // *Neuroimage Clin.* – 2016. – Vol. 13. – Pp. 439–445.
182. The product of C9orf72, a gene strongly implicated in neurodegeneration, is structurally related to DENN Rab-GEFs / T.P. Levine, R.D. Daniels, A.T. Gatta [et al.] // *Bioinformatics.* – 2013. – Vol. 29, No 4. – Pp. 499–503.
183. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies / E. von Elm, D.G. Altman, M. Egger [et al.] // *PLoS Med.* – 2007. – Vol. 4, No 10. – Pp. 1623–1627.
184. The structure of the Montgomery – Asberg depression rating scale over the course of treatment for depression / L.C. Quilty, J.J. Robinson, J.P. Rolland [et al.] // *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* – 2013. – Vol. 22, No 3. – Pp. 175–184.
185. The Swedish motor neuron disease quality registry / E. Longinetti, A. Regodon Wallin, K. Samuelsson [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2018. – Vol. 19, No 7-8. – P. 528–537.
186. The validation of the Italian Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) / B. Poletti, F. Solca, L. Carelli [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2016. – Vol. 17, No 7-8. – Pp. 489–498.
187. The width of the third ventricle associates with cognition and behaviour in motor neuron disease / J.F. Vazquez-Costa, S. Carratala-Bosca, J.I. Tembl [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2019. – Vol. 139, No 2. – Pp. 118–127.
188. Trends in incidence, prevalence, and mortality of neuromuscular disease in Ontario, Canada: A population-based retrospective cohort study (2003–2014) / L. Rose, D. McKim, D. Leasa [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, No 3. – Pp. 1–12.

189. Validation of PHQ-2 and PHQ-9 to screen for major depression in the primary care population / B. Arroll, F. Goodyear-Smith, S. Crengle [et al.] // *Ann. Fam. Med.* – 2010. – Vol. 8, No 4. – Pp. 348–353.

190. Validation of the revised classification of cognitive and behavioural impairment in ALS / B. Iazzolino, D. Pain, L. Peotta [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2019. – Vol. 90, No 7. – Pp. 734–739.

191. Which behaviours? Identifying the most common and burdensome behaviour changes in amyotrophic lateral sclerosis / S.C. Andrews, A. Pavlis, M. Staios, F. Fisher // *Psychol. Health Med.* – 2017. – Vol. 22, No 4. – Pp. 483–492.

192. White matter structural network abnormalities underlie executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis / D. Dimond, A. Ishaque, S. Chenji [et al.] // *Hum. Brain Mapp.* – 2017. – Vol. 38, No 3. – Pp. 1249–1268.

193. Woolley, S.C. Insight in ALS: awareness of behavioral change in patients with and without FTD / S.C. Woolley, D.H. Moore, J.S. Katz // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2010. – Vol. 11, No 1-2. – Pp. 52–56.

194. Zhou, J. Network dysfunction in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: implications for psychiatry / J. Zhou, W.W. Seeley // *Biol. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75, No 7. – Pp. 565–573.

195. Zucchi, E. Symptoms in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Beyond a Motor Neuron Disorder / Zucchi E, Ticozzi N, Mandrioli J // *Front Neurosci.* – 2019. – Vol. 13, No 175. – Pp. 1–11.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|  |    |
|--|----|
| Таблица 1.1 – Диагностические критерии когнитивных и поведенческих нарушений при заболеваниях спектра БАС-ЛВД (по Strong и соавт. [34]) и их клиническая характеристика..... | 17 |
| Таблица 2.1 – Клинико-демографические показатели пациентов и участников контрольных групп.....   | 30 |
| Рисунок 2.1 – Распределение пациентов БАС в зависимости от формы Заболевания.....  | 31 |
| Таблица 2.2 – Распределение пациентов по классификации возрастных категорий ВОЗ в основной группе.....   | 32 |
| Таблица 2.3 – Распределение пациентов по классификации возрастных категорий ВОЗ в группе валидации.....  | 32 |
| Рисунок 2.2. – Блок-схема PRISMA для процесса систематического обзора.....   | 39 |
| Таблица 3.1 – Демографические и клинические характеристики пациентов с БАС и здоровых людей из контрольной группы.....   | 42 |
| Таблица 3.2 – Результаты корреляционного анализа ECAS-R и MoCA, ECAS-R и PHQ-9 выраженности когнитивных нарушений и депрессии.....   | 44 |
| Таблица 3.3 – Нормативные данные и предлагаемые пороговые значения для ECAS-R и доменов (n=26).....  | 45 |
| Таблица 3.4 – Демографические и клинические характеристики пациентов с БАС группы.....   | 46 |
| Рисунок 3.1 – Распространенность когнитивных нарушений по шкале ECAS-R среди пациентов с БАС.....  | 48 |
| Таблица 3.5 – Сравнительный анализ социально-демографических и клинических характеристик пациентов с БАС с нарушениями в различных когнитивных доменах и без них .....       | 50 |

Таблица 3.6 – Сравнительный анализ социально-демографических характеристик и тяжести неврологического дефицита пациентов с БАС с нарушениями в различных когнитивных доменах и без них.....52

Таблица 3.7 – Сравнительный анализ социально-демографических и клинических характеристик пациентов с БАС с когнитивными нарушениями по данным шкал ECAS-R и MoCA и без них .....55

Таблица 3.8 – Сравнительный анализ социально-демографических характеристик и тяжести неврологического дефицита пациентов с БАС с когнитивными нарушениями по данным шкал ECAS-R и MoCA и без них .....56

Таблица 3.9 – Корреляционный анализ когнитивных характеристик по шкалам MoCA и ECAS-R.....60

Таблица 3.10 – Результаты корреляционного анализа ECAS-R и возраста.....65

Рисунок 3.2 – Корреляционная связь между возрастом и когнитивными нарушениями по шкале ECAS-R.....65

Таблица 3.11 – Результаты тестирования по шкале ECAS-R у пациента З.....67

Рисунок 3.3 – МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника пациента З. демонстрирующее отсутствие патологии со стороны спинного и головного мозга на данном уровне А – T2-взвешенное изображение шейного и верхнегрудного отдела позвоночника на уровне C1 – Th3, Б – T2-взвешенное изображение головного мозга в аксиальной проекции.....68

Таблица 3.12 – Сравнительный анализ показателей теста RMET с клиничко-демографическими показателями.....70

Таблица 3.13 – Корреляционный анализ показателей теста RMET с клиничко-демографическими показателями.....70

Таблица 3.14 – Показатели социального восприятия по тесту Экмана у пациентов с БАС и в контрольной группе.....71

|   |    |
|---|----|
| Таблица 3.15 – Сравнительный анализ пациентов с/без социальных когнитивных нарушений.....   | 72 |
| Таблица 3.16 – Корреляционный анализ выраженности социальных когнитивных нарушений и аффективных нарушений.....   | 72 |
| Таблица 3.17 – Результаты сравнительного анализа показателей клинического анализа крови и выраженности когнитивных нарушений по шкалам МоСА и ECAS-R.....       | 73 |
| Таблица 3.18 – Результаты сравнительного анализа показателей биохимического исследования крови и выраженности когнитивных нарушений по шкалам МоСА и ECAS.....  | 74 |
| Таблица 3.19 – Результаты сравнительного анализа показателя жизненной емкости легких и выраженности когнитивных нарушений по шкалам МоСА и ECAS-R.....          | 75 |
| Таблица 3.20 – Результаты корреляционного анализа показателей клинического анализа крови и выраженности когнитивных нарушений по шкалам МоСА и ECAS.....        | 76 |
| Таблица 3.21 – Результаты корреляционного анализа показателей биохимического исследования крови и выраженности когнитивных нарушений по шкалам МоСА и ECAS..... | 78 |
| Таблица 3.22 – Результаты корреляционного анализа показателя ЖЕЛ и выраженности когнитивных нарушений по шкалам МоСА и ECAS.....                                | 78 |
| Таблица 3.23 – Характеристика исследований, включенных в систематический обзор.....   | 79 |
| Рисунок 3.4 – Частота апатии при БАС по данным мета-анализа.....  | 84 |
| Рисунок 3.5 – Поведенческие нарушения у пациентов БАС исследуемые с помощью поведенческой части ECAS-R.....   | 87 |
| Таблица 3.24 – Сравнительный анализ социально-демографических и клинических характеристик пациентов с БАС с поведенческими нарушениями и без них.....           | 88 |

|   |     |
|---|-----|
| Таблица 3.25 – Сравнительный анализ тяжести функционального дефицита по шкале ALSFRS-R с поведенческими нарушениями и без них.....                  | 91  |
| Таблица 3.26 – Сравнительный анализ когнитивных характеристик по шкале MoCA пациентов с БАС с поведенческими нарушениями и без них.....             | 95  |
| Таблица 3.27 – Сравнительный анализ когнитивных характеристик по шкале ECAS-R пациентов с БАС с поведенческими нарушениями и без них.....           | 97  |
| Таблица 3.28 – Результаты корреляционного анализа выраженности поведенческих нарушений с клинико-демографическими параметрами.....                  | 102 |
| Рисунок 3.6 – Корреляционная связь между возрастом и поведенческими нарушениями по шкале ECAS-R.....  | 103 |
| Таблица 3.29 – Результаты корреляционного анализа результатов по Шкале оценки апатии у пациентов с БАС с клинико-демографическими параметрами.....  | 104 |
| Таблица 3.30 – Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик пациентов с БАС с апатией и без нее.....                                  | 105 |
| Рисунок 3.7 – Корреляционная связь между возрастом и выраженностью апатии по AES.....   | 105 |
| Рисунок 3.8 – Распределение пациентов в зависимости от тяжести депрессии.....   | 106 |
| Таблица 3.31 – Корреляционный анализ аффективных расстройств с клинико-демографическими параметрами характеристиками заболевания.....               | 107 |
| Таблица 3.32 – Сравнительный анализ социально-демографических и клинических характеристик пациентов с БАС с аффективными нарушениями и без них..... | 108 |

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1 – Пересмотренная шкала нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе (ALS Functional Rating Scale Revised, ALSFRS-R)

#### 1. Речь

|   |   |
|---|---|
| 4 | Нормальная                              |
| 3 | Отчётливо замедлена                     |
| 2 | Внятна при повторении                   |
| 1 | Речь сочетается с невербальным общением |
| 0 | Утрата приемлемой функции               |

#### 2. Саливация

|   |  |
|---|--|
| 4 | Нормальное   |
| 3 | Небольшой, но ощутимый избыток слюны во рту, ночное слюнотечение |
| 2 | Умеренный избыток слюны, минимальное слюнотечение                |
| 1 | Выраженный избыток слюны, умеренное слюнотечение                 |
| 0 | Выраженное слюнотечение, требует постоянное пользоваться платком |

#### 3. Глотание

|   |  |
|---|--|
| 4 | Нормальное   |
| 3 | Ранние нарушения – редкое поперхивание                   |
| 2 | Потребность в изменении консистенции пищи                |
| 1 | Нуждается в периодическом зондовом питании, гастростомии |
| 0 | Питание только через гастростому                         |

#### 4. Почерк

|   |   |
|---|---|
| 4 | Нормальный                                    |
| 3 | Медленный или сбивчивый, но все слова читаемы |
| 2 | Не все слова читаемы                          |
| 1 | Может удерживать ручку, но не может писать    |
| 0 | Не может держать ручку                        |

## 5. Способность резать пищу и пользоваться посудой

|   |  |
|---|--|
| 4 | Нормальная   |
| 3 | Выполняет медленно и неловко, но самостоятельно                                    |
| 2 | Может разрезать большинство видов пищи медленно и неловко, иногда требуется помощь |
| 1 | Пищу режет постороннее лицо, больной медленно ест сам                              |
| 0 | Больного кормит постороннее лицо   |

## 6. Одевание и гигиена

|   |   |
|---|---|
| 4 | Норма   |
| 3 | Выполняет самостоятельно, но с усилием или недостаточно качественно |
| 2 | Периодически пользуется посторонней помощью или изменяет вид одежды |
| 1 | Нуждается в посторонней помощи                                      |
| 0 | Полная зависимость  |

## 7. Повороты в постели

|   |   |
|---|---|
| 4 | Норма   |
| 3 | Выполняет медленно и неловко, но самостоятельно           |
| 2 | Может поворачиваться самостоятельно, но с большим усилием |
| 1 | Начинает действие, но не может завершить                  |
| 0 | Полностью зависима  |

## 8. Ходьба

|   |   |
|---|---|
| 4 | Норма                                       |
| 3 | Замедленная                                 |
| 2 | Ходит с поддержкой                          |
| 1 | Движения в ногах есть, но ходьба невозможна |
| 0 | Отсутствуют целенаправленные движения ног   |

## 9. Подъем по лестнице

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 4 | Норма                         |
| 3 | Замедленное                   |
| 2 | Легкие шаткость или утомление |

|   |                                |
|---|--------------------------------|
| 1 | Нуждается в посторонней помощи |
| 0 | Не может подниматься           |

## 10. Дыхание

|   |  |
|---|--|
| 4 | Нормальное   |
| 3 | Одышка при ходьбе                                    |
| 2 | Одышка при еде, одевании, гигиенических процедурах   |
| 1 | Одышка в покое, в положении лежа или сидя            |
| 0 | Постоянная одышка, требующая механической вентиляции |

## 11. Ортопноэ

|   |  |
|---|--|
| 4 | Нет  |
| 3 | Есть из-за одышки во время сна, но регулярно не подкладывает две подушки |
| 2 | Подкладывает более двух подушек во время сна                             |
| 1 | Может спать только сидя  |
| 0 | Не может спать   |

## 12. Дыхательная недостаточность

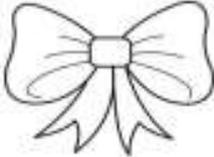
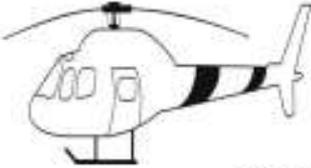
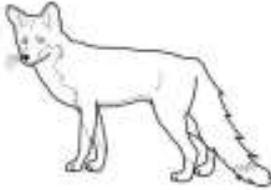
|   |   |
|---|---|
| 4 | Нет   |
| 3 | Время от времени пользуется ВІРАР                               |
| 2 | Постоянно пользуется ВІРАР во время сна                         |
| 1 | Постоянно пользуется ВІРАР во время сна и днем                  |
| 0 | Инвазивная искусственная вентиляция (интубация или трахеостома) |

Общая сумма в баллах \_\_\_\_\_

**Приложение 2 – Система оценки стадии БАС Королевского Колледжа в Лондоне, 2012**

|           |   |
|-----------|---|
| стадия 1  | поражение 1-го уровня (первые симптомы заболевания) |
| стадия 2  | вовлечение 2-го уровня                              |
| стадия 3  | вовлечение 3-го уровня                              |
| стадия 4А | наличие показаний к гастростомии                    |
| стадия 4В | необходимость проведения НИВЛ                       |

### Приложение 3 – Эдинбургская шкала оценки поведения и когнитивных функций для пациентов с БАС

| Эдинбургская шкала оценки поведения и когнитивных функций для пациентов с БАС<br>(EDINBURGH COGNITIVE AND BEHAVIOURAL ALS SCREEN — ECAS, 2013)<br>Русская версия |                          |
|--|--------------------------|
| Дата тестирования: .....   | ФИО: .....               |
| Возраст окончания обучения по дневной форме: .....   | Дата рождения: .....     |
| Профессия: .....   | Название ЛПУ: .....      |
| Ведущая рука: .....  | .....                    |
| Языковые навыки — Называние  |                          |
| <p>☛ Задание : Произнесите или напишите названия предметов/животных, изображенных внизу:</p>   | Баллы<br>0–8             |
| <br>..... <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> |
| <br>..... <input type="checkbox"/>  |                          |
| <br>..... <input type="checkbox"/>  |                          |
| <br>..... <input type="checkbox"/>   |                          |
| <br>..... <input type="checkbox"/>  |                          |
| <br>..... <input type="checkbox"/>   |                          |
| <br>..... <input type="checkbox"/>  |                          |
| <br>..... <input type="checkbox"/>  |                          |
| Языковые навыки – Понимание  |                          |
| <p>☛ Задание: укажите, к кому относится следующее утверждение:</p>   | Баллы<br>0–8             |
| 1. То, на чем можно летать .....   | <input type="checkbox"/> |
| 2. Животное с перепончатыми лапами.....  |                          |
| 3. Животное, которое лазит по деревьям.....  |                          |
| 4. То, с помощью чего можно рубить.....  |                          |
| 5. Вид транспорта .....  |                          |
| 6. Что-то с острым лезвием .....   |                          |
| 7. Животное с острым жалом.....  |                          |
| 8. Животное, питающееся орехами и семенами.....  |                          |

| Память — Непосредственное воспроизведение   |                   | Баллы<br>0–10<br><input type="text"/>  |
|---|-------------------|--|
| <p>⇒ Скажите: «Сейчас я прочту вам небольшой рассказ. Пожалуйста, слушайте внимательно. Когда я закончу, перескажите или напишите мне эту историю как можно подробнее». Начисляется по баллу за каждый подчеркнутый пункт, который пациент смог вспомнить</p> <p>На <u>прошлой неделе</u> прошел <u>ежегодный субботник</u> в <u>Битцевском парке</u>. <u>Восемьдесят девять</u> человек участвовали в сборе <u>банок и пакетов</u>. <u>Сергей Кузнецов</u> из <u>департамента лесного хозяйства</u> заявил в интервью местным журналистам, что <u>он удивлен и впечатлен</u> тем, что акции приняло участие <u>17 школьников</u>.</p>  |                   | Такие используйте это значение для расчета % в формуле ниже                        |
| Языковые навыки — Произнесение/написание по буквам (правописание)   |                   | Баллы<br>0–12<br><input type="text"/>  |
| <p>⇒ Скажите: «Произнесите по буквам или напишите следующие слова»</p> <p>1. Бандероль ..... 2. Жаворонок .....</p> <p>3. Сооружать ..... 4. Напарники .....</p> <p>5. Печенье ..... 6. Газонокосилка .....</p> <p>7. Биатлон ..... 8. Переделанный.....</p> <p>9. Харизма ..... 10. Разберу .....</p> <p>11. Закручивая ..... 12. Школьник .....</p>   |                   |  |
| Беглость речи — Буква Л   |                   |  |
| <p>⇒ Скажите: «Я назову вам букву и попрошу назвать или написать максимально возможное количество слов, начинающихся с этой буквы. Обратите внимание: имена собственные и цифры называть нельзя».</p> <p>Если пациент будет писать, то скажите: «У вас есть две минуты, буква Л»</p> <p>Если пациент будет произносить слова, то скажите: «У вас есть одна минута, буква Л»</p> <p>⇒ В следующей части задания пациент должен переписать/прочсть слова вслух.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Если пациент писал слова, скажите: «Перепишите эти слова так быстро, как сможете, я буду засекают время. Готовы? Начали».</li> <li>• Если пациент произносил слов вслух, то скажите: «Прочтите эти слова так быстро, как сможете. Прежде чем вы это начнете, проверьте, что вам понятен почерк. Я буду засекают время. Готовы? Начали».</li> </ul> |                   | <p>Число корректно указанных слов =</p> <p>Время на прочтение, переписывание =</p> |
|   |                   | Пересчет ИБР в баллы   |
| Подсчет индекса беглости речи (ИБР):  |                   |  |
| При произнесении слов:  |                   |  |
| ИБР = $\frac{60 \text{ сек} - \text{кол-во секунд для прочтения}}{\text{Число слов}}$   | Произносились ИБР | Писались ИБР   |
|   | ≥12,32            | ≥16,44   |
|   | 10,43 – 12,31     | 13,60 – 16,43  |
|   | 8,54 – 10,42      | 10,76 – 13,59  |
|   | 6,65 – 8,53       | 7,91 – 10,75   |
| При написании слов:   | 4,76 – 6,64       | 5,07 – 7,90  |
| ИБР = $\frac{120 \text{ сек} - \text{кол-во секунд для переписывания}}{\text{Число слов}}$  | 2,87 – 4,75       | 2,23 – 5,06  |
|   | <2,86             | < 2,22   |
|   |                   | Баллы  |
|   |                   | 0  |
|   |                   | 2  |
|   |                   | 4  |
|   |                   | 6  |
|   |                   | 8  |
|   |                   | 10   |
|   |                   | 12   |
|   |                   | Баллы<br>0-12<br><input type="text"/>  |

**Исполнительные функции — Обратный счет**

☞ Скажите: «Я назову вам несколько цифр, а затем попрошу вас перечислить их в обратном порядке. Например, если я произнесу 2 3 4, вам нужно будет сказать 4 3 2. Давайте попрактикуемся. Если я скажу 7 1 9, что вы скажете?» Остановитесь, когда испытуемый ошибется в обоих примерах из одной строки. Посчитайте общее число правильно выполненных примеров.

| Попытка |               | Рез-т | Попытка |               | Рез-т |
|---------|---------------|-------|---------|---------------|-------|
| 1       | 2 6           |       | 2       | 5 8           |       |
| 3       | 9 3 5         |       | 4       | 4 1 6         |       |
| 5       | 7 2 8 4       |       | 6       | 9 5 7 3       |       |
| 7       | 6 9 4 2 1     |       | 8       | 8 3 2 5 6     |       |
| 9       | 8 1 3 5 7 9   |       | 10      | 3 6 2 7 3 4   |       |
| 11      | 1 6 9 3 5 8 6 |       | 12      | 2 3 6 8 4 9 2 |       |

Баллы  
0-12**Исполнительные функции — Чередование**

☞ Скажите: «Я хочу, чтобы вы чередовали буквы и цифры, начиная с 1-А, потом 2-Б, 3-В и так далее. Пожалуйста, продолжайте чередовать буквы и цифры с тех цифр, и букв, которые я вам произнесу, ничего не пропуская, пока я не скажу стоп».

| № |      | Рез-т | №  |      | Рез-т | №  |      | Рез-т | №  |      | Рез-т |
|---|------|-------|----|------|-------|----|------|-------|----|------|-------|
| 1 | 4-Г  |       | 2  | 5-Д  |       | 3  | 6-Е  |       | 4  | 7-Ё  |       |
| 5 | 8-Ж  |       | 6  | 9-З  |       | 7  | 10-И |       | 8  | 11-Й |       |
| 9 | 12-К |       | 10 | 13-Л |       | 11 | 14-М |       | 12 | 15-Н |       |

Баллы 0-12

**Беглость речи — Буква П**

☞ Скажите: «Я назову вам одну букву и попрошу, чтобы вы произнесли или написали максимально возможное число разных слов, которые начинаются с этой буквы, но учтите: имена собственные и цифры не подходят. Обратите внимание, на этот раз слово должно состоять из четырех букв. Не больше и не меньше четырех букв».

Если пациент будет писать, то скажите: «У вас есть две минуты, буква П»

Если пациент будет произносить слова, то скажите: «У вас есть одна минута, буква П»

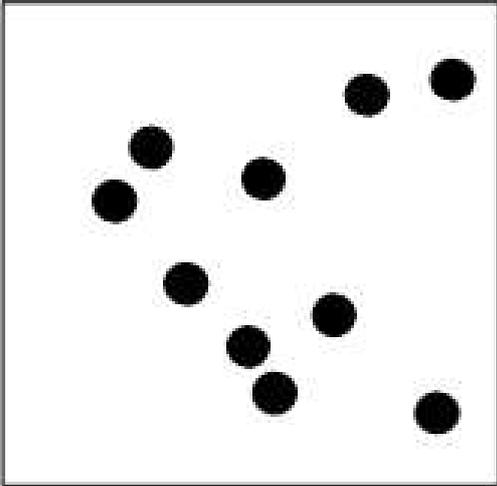
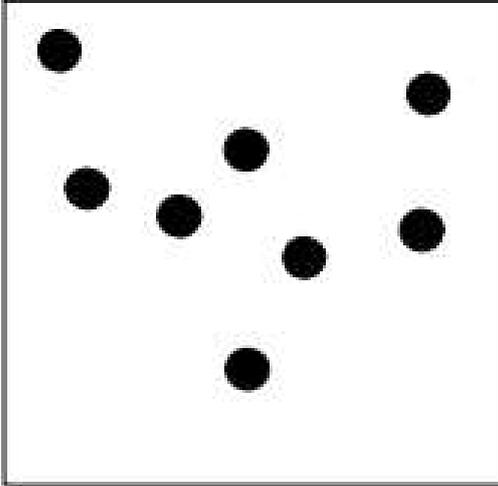
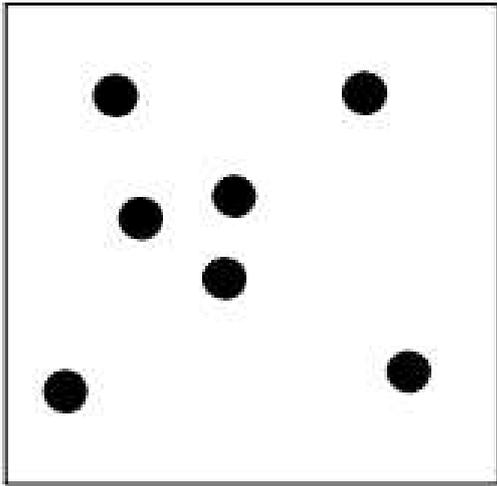
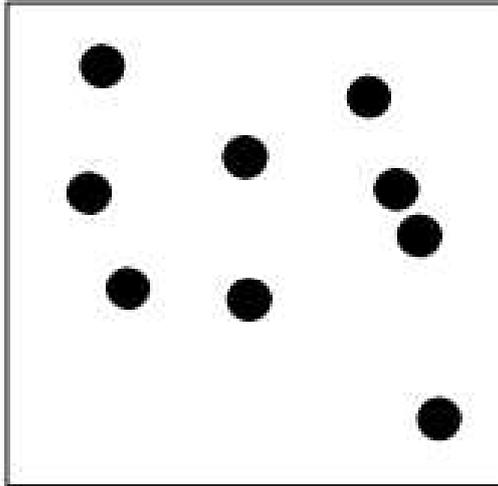
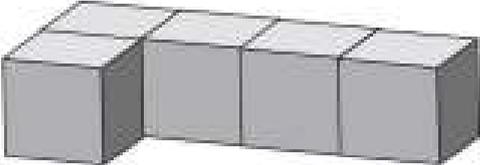
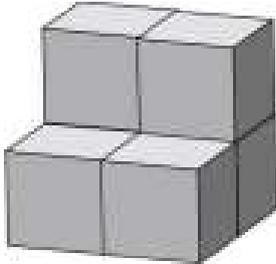
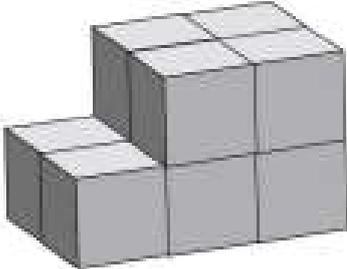
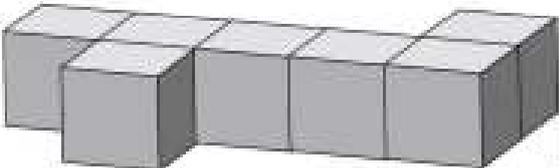
Число  
правильно  
названных  
слов  
=

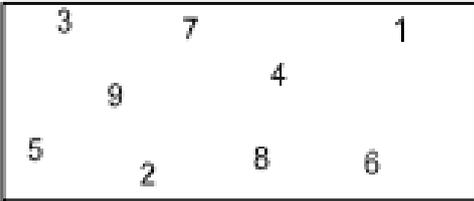
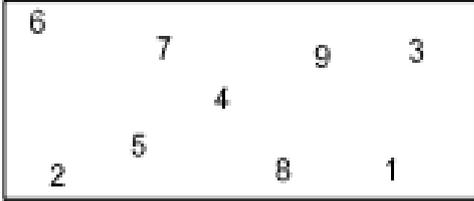
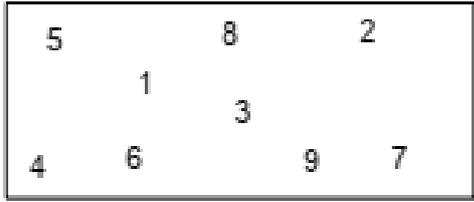
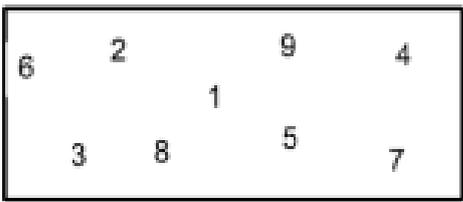
☞ Следующим этапом пациент должен переписать/прочсть слова вслух.

- Если пациент писал слова, скажите: «Перепишите эти слова так быстро, как сможете, я буду засекаеть время. Готовы? Начали».
- Если пациент произносил слов вслух, то скажите: «Прочтите эти слова так быстро, как сможете. Прежде чем вы это начнете, проверьте, что вам понятен почерк. Я буду засекаеть время. Готовы? Начали».

Время,  
которое  
было  
затрачено,  
а  
произнесение/пе-  
реписывание  
слов  
=

| Подсчет индекса беглости речи (ИБР):   | Пересчет ИБР в баллы |               | Баллы |
|--|----------------------|---------------|-------|
|  | Произносились ИБР    | Писались ИБР  |       |
| Если слова произносились:  | ≥51,81               | ≥31,06        | 0     |
| ИБР = $\frac{60 \text{ сек} - \text{кол-во секунд для прочтения}}{\text{Число слов}}$      | 42,47 – 51,80        | 26,01 – 31,05 | 2     |
|  | 33,20 – 42,46        | 20,98 – 26,00 | 4     |
|  | 23,80 – 33,19        | 15,94 – 20,97 | 6     |
| Если слова писались:   | 14,40 – 23,79        | 10,90 – 15,93 | 8     |
| ИБР = $\frac{120 \text{ сек} - \text{кол-во секунд для переписывания}}{\text{Число слов}}$ | 5,10 – 14,39         | 5,86 – 10,89  | 10    |
|  | <5,09                | <5,85         | 12    |

| Зрительно-пространственное восприятие — Подсчет точек                                      |  |                                      |
|--|--|--------------------------------------|
| <p>⇒ Скажите: «Посчитайте, не указывая пальцем, сколько точек в каждом квадрате»</p>       |  | Баллы<br>0-4<br><input type="text"/> |
|           |    |                                      |
|          |   |                                      |
| Зрительно-пространственное восприятие — Подсчет кубов                                      |  |                                      |
| <p>⇒ Скажите: «Сколько кубов в каждой структуре, включая те, что мы не можем увидеть?»</p> |  | Баллы<br>0-4<br><input type="text"/> |
|         |  |                                      |
|         |  |                                      |

| Зрительно-пространственное восприятие — Определение положения цифры  |   |                                      |
|--|---|--------------------------------------|
| <p>⇒ Скажите: «Какое число располагается аналогично положению точки?»</p>  |   | Баллы<br>0-4<br><input type="text"/> |
|   |                         |                                      |
|  <input type="text"/>   |  <input type="text"/>   |                                      |
|    |                        |                                      |
|  <input type="text"/>   |  <input type="text"/> |                                      |
| Исполнительные функции — Завершение предложения  |   |                                      |
| <p>⇒ Скажите: «Слушайте внимательно, сейчас я прочту предложение. Как только закончу читать, сразу же произнесите слово, которым должно заканчиваться это предложение. Например: Она так устала, что дойдя до дома, сразу легла... в постель.»</p>   |   |                                      |
| <p>1. Он позвонил в ресторан и заказал .....</p>   |   |                                      |
| <p>2. Когда мы проснулись солнце уже было .....</p>  |   |                                      |
| <p>⇒ Скажите: «Сейчас я прочту вам еще несколько предложений, но в этот раз я хочу, чтобы в конце вы назвали слово, которое не имеет никакого смысла в контексте данного предложения. Например, Саша порезал себе палец острым... яблоком». Если испытуемый не заканчивает предложение на протяжении 20 секунд, переходите к следующему.</p> |   |                                      |

1. Почтальон подошел к дому и постучал в .....

2. Он захватил с собой зонтик на случай.....

3. Петр сделал бутерброд с маслом и .....

4. Иван пошел в парикмахерскую, чтобы сделать .....

5. Она нырнула в плавательный .....

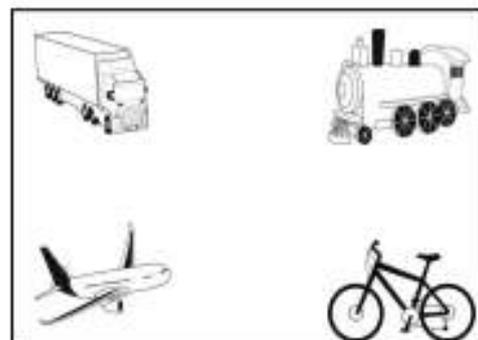
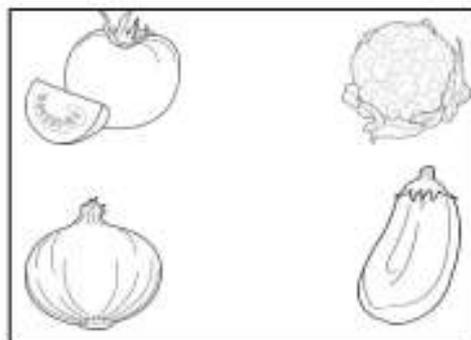
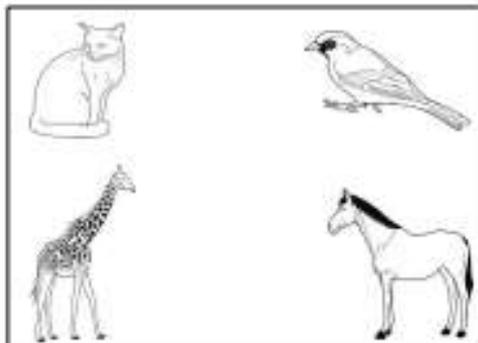
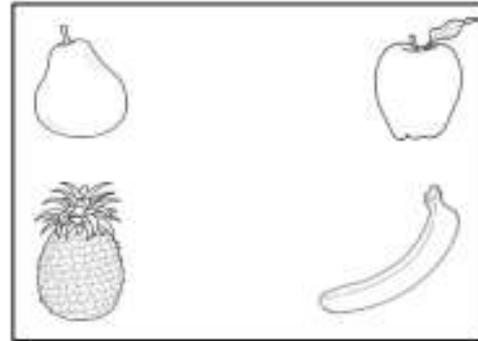
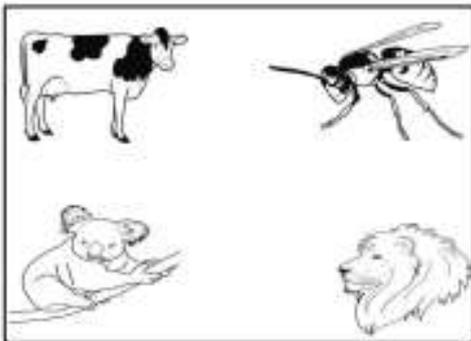
6. Потом они зашли в местное кафе, чтобы что-нибудь .....

Два балла за слово, не имеющее никакого смысла в контексте данного предложения, 1 балл за слово, частично подходящее по смыслу, и 0 баллов за точное слово.

Баллы  
0-12

### Восприятие отношения — Часть А

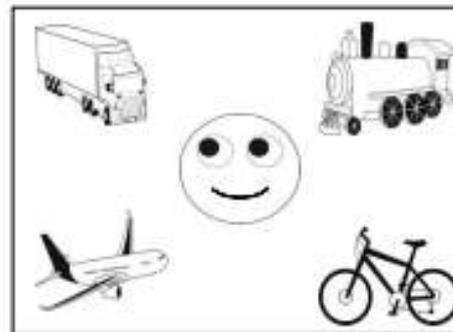
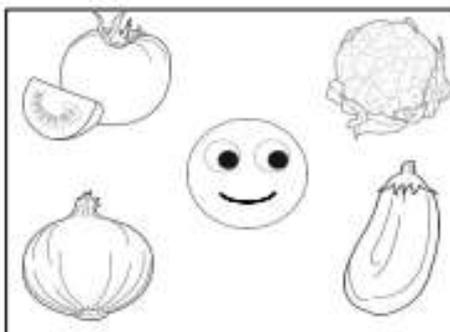
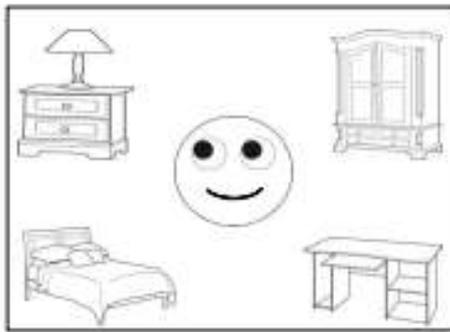
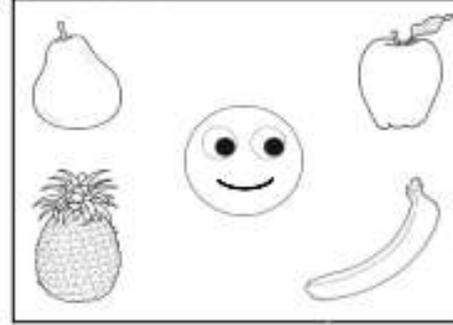
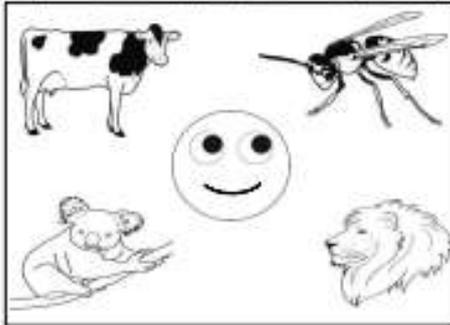
☞ Скажите: «Я покажу вам несколько прямоугольников с изображениями, расположенными по углам, выберите из каждого прямоугольника понравившуюся картинку. Назовите ее или укажите пальцем. Пожалуйста, выбирайте так быстро, как можете». Помечайте выбранную пациентом картинку.



### Восприятие отношения — Часть Б

☞ Скажите: «Я покажу вам несколько прямоугольников с изображениями, расположенными по углам. Выберите из каждого прямоугольника ту картинку, которая нравится больше изображенному лицу. Назовите ее или укажите пальцем». Помечайте выбранную пациентом картинку. Правильно указанный предмет — 2 балла, ошибка — 1 балл, ошибочно выбранная картинка, совпадающая с выбором в предыдущем задании 0 баллов.

Баллы  
0-12



### Память — Отсроченное воспроизведение

Подсчет баллов при оценке способности к запоминанию: результаты, полученные при проведении теста на отсроченное воспроизведение, вместе с результатами теста на непосредственное воспроизведение определяют процент запомненного. После этого процент запомненного переводится в баллы.

Перевод результатов отсроченного воспроизведения в процент запомненного

Перевод процента запомненного в баллы

(Отсроченное воспроизведение / непосредственное воспроизведение) \* 100% = % запомненного

(.....) x 100 = .....% запомненного  
(.....)

| Запомнено | Балл | Запомнено | Балл |
|-----------|------|-----------|------|
| 1-10%     | 1    | 51-60%    | 6    |
| 11-20%    | 2    | 61-70%    | 7    |
| 21-30%    | 3    | 71-80%    | 8    |
| 31-40%    | 4    | 81-90%    | 9    |
| 41-50%    | 5    | 91-100+ % | 10   |



| Эдинбургская шкала оценки поведения и когнитивных функций для родственников пациентов с БАС (2013)  |  |    |         |
|---|--|----|---------|
| Шкала поведенческих нарушений — опрос человека, ухаживающего за пациентом   |  |    |         |
| <p>☞ Пожалуйста, расспросите ухаживающего о следующих возможных изменениях в поведении пациента. Симптомы должны были проявиться неоднократно, а не единожды, и могли появиться еще до развития двигательных нарушений. Отметьте «да», «нет», «не знаю». Если отмечаете «Да», то, пожалуйста, предоставьте краткое описание. Ставьте по баллу за каждый ответ «да» (максимально 10 баллов).</p> |  |    |         |
| <b>A</b>  | <b>Поведенческие нарушения</b>   |    |         |
| 1   | Неподобающее поведение в обществе, например:<br><i>Неадекватное поведение в отношении незнакомцев, преступное поведение</i>  | Да | Н<br>НЗ |
| 2   | Несоблюдение правил приличия, например:<br><i>Грубые вульгарные замечания, неприличные шутки или высказывания, оскорбляющие кого-либо, непонимание намеков окружающих.</i>   | Д  | Н<br>НЗ |
| 3   | Импульсивные, необдуманные поступки.<br><i>Появление пристрастия к азартным играм, покупки или продажи без учета последствий.<br/>Неразумное распространение личной информации</i>   | Д  | Н<br>НЗ |
| <b>B</b>  | <b>Апатия.</b>   |    |         |
| 4   | Потеря интереса, мотивации, стимула<br><i>Пассивность.<br/>Нуждается к побуждению в выполнении повседневной активности</i>   | Д  | Н<br>НЗ |
| <b>C</b>  | <b>Потеря сопереживания</b>  |    |         |
| 5   | Неадекватная реакция, безразличие к чувствам других людей.<br><i>Подтверждение данного пункта должно быть основано на конкретных примерах, отражающих отсутствие понимания или безразличие к чувствам других людей, например: оскорбительные комментарии, пренебрежение к личным переживаниям и трудностям других людей.</i> | Д  | Н<br>НЗ |
| 6   | Уменьшение стремления к общению с другими людьми, закрытость:<br><i>Холодность в общении<br/>Избегание взгляда в глаза при общении</i>   | Д  | Н<br>НЗ |
| <b>D</b>  | <b>Стереотипное поведение, выполнение ритуалов</b>   |    |         |
| 7   | Простые повторяющиеся действия.<br><i>Постукивание, похлопывание, повторение одних и тех же слов ,<br/>Пациент теребит элементы одежды и т.д.</i>  | Д  | Н<br>НЗ |
| 8   | Наличие ритуалов.<br><i>Счет, собирание чего-либо, мытье рук и т.д.</i>  | Д  | Н<br>НЗ |

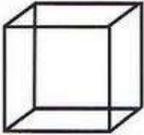
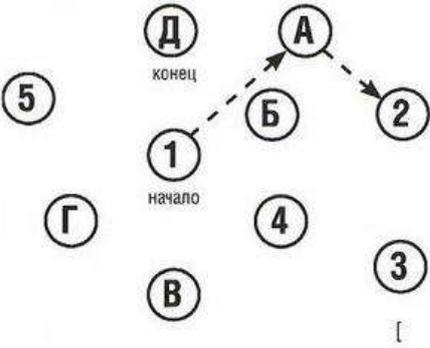
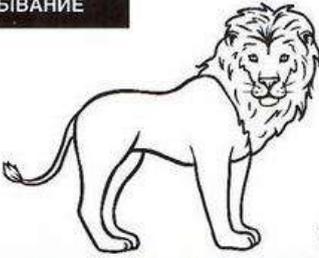
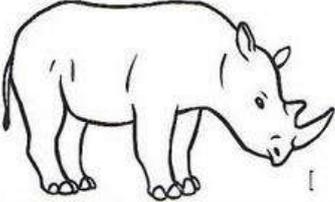
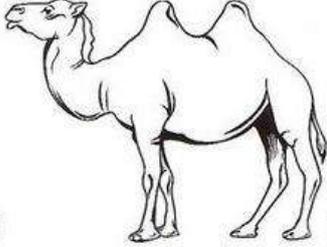
|   |   |   |   |     |
|---|---|---|---|-----|
| <b>Е Изменение вкусовых предпочтений</b>  |   |   |   |     |
| 9   | Изменение вкусовых предпочтений:<br><i>Появление необычных предпочтений в еде<br/>Увеличение доли углеводов в рационе (особенно пищи, содержащей много сахаров)</i> | Д | Н | НЗ  |
| 10  | Переедание<br><i>Продолжает есть, не смотря на насыщение<br/>Употребление в пищу несъедобных предметов</i>  | Д | Н | НЗ  |
| <b>Баллы</b>  |   |   |   |     |
| Общий балл:   |   |   |   | /10 |
| <b>Симптомы</b>   |   |   |   |     |
| ☞Пожалуйста, поставьте отметку напротив строки, если у пациента есть хотя бы один из описанных в данной категории симптомов.  |   |   |   |     |
| <b>А. Поведенческие нарушения</b>   |   |   |   |     |
| <b>В. Апатия</b>  |   |   |   |     |
| <b>С. Потеря сопереживания</b>  |   |   |   |     |
| <b>Д. Стереотипное поведение, выполнение ритуалов</b>   |   |   |   |     |
| <b>Е. Изменение вкусовых предпочтений</b>   |   |   |   |     |
| <b>БАС Скрининг психоза</b>   |   |   |   |     |
| ☞Пожалуйста, спросите ухаживающего за пациентом о наличии следующих возможных симптомов. Отметьте Да (Д), Нет (Н), Не Знаю (НЗ). Если отмечаете «да», то, пожалуйста, составьте короткое описание данного проявления. |   |   |   |     |
| 1   | Странные причудливые идеи, поведение  | Д | Н | НЗ  |
| 2   | Слуховые и зрительные галлюцинации, чувство присутствия кого-либо   | Д | Н | НЗ  |
| 3   | Чрезмерная подозрительность, чувство преследования.   | Д | Н | НЗ  |
| <b>Баллы</b>  |   |   |   |     |
| Общий   |   |   |   | /3  |
| <b>Манифестация и течение симптомов</b>   |   |   |   |     |
| ☞ Пожалуйста, задайте ухаживающему за пациентом следующие вопросы и поставьте отметку Да (Д), Нет(Н).   |   |   |   |     |
| 1. Эти симптомы отличаются от обычного поведения пациента?  |   |   | Д | Н   |
| Если да, то эти изменения появились:  |   |   |   |     |
| а. до начала заболевания?   |   |   | Д | Н   |
| б. одновременно с проявлениями заболевания?   |   |   | Д | Н   |
| с. после дебюта заболевания?  |   |   | Д | Н   |
| 2. Симптомы проявляются в данный момент?  |   |   | Д | Н   |
| 3. Если нет, то как долго они проявлялись?  |   |   |   |     |

Приложение 4 – Шкала когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment - MoCA)

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: \_\_\_\_\_  
Образование: \_\_\_\_\_  
Пол: \_\_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_\_  
ДАТА: \_\_\_\_\_

|   |  |  |   |  |            |   |   |       |                |
|---|--|--|---|--|------------|---|---|-------|----------------|
| <b>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</b>                             |  |       | Скопируйте куб [ ]  |  |            | Нарисуйте ЧАСЫ (десять минут двенадцатого) (3 балла)<br>[ ] [ ] [ ]<br>Контур Цифры Стрелки |   |       | БАЛЛЫ<br>___/5 |
|  |  |  |   |  |            |   |   |       |                |
| <b>НАЗЫВАНИЕ</b>  |  |  [ ] |  [ ] |  [ ] |            |   |   |       | ___/3          |
| <b>ПАМЯТЬ</b>   | Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.  | ЛИЦО   | БАРХАТ  | ЦЕРКОВЬ  | ФИАЛКА     | КРАСНЫЙ   | нет баллов  |       |                |
|   |  | Попытка 1  |   |  |            |   |   |       |                |
|   |  | Попытка 2  |   |  |            |   |   |       |                |
| <b>ВНИМАНИЕ</b>   | Прочтите список цифр (1 цифра/сек).  | Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [ ] 2 1 8 5 4                         |   |  |            |   |   |       | ___/2          |
|   |  | Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [ ] 7 4 2                           |   |  |            |   |   |       |                |
|   | Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.  | [ ] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б                          |   |  |            |   |   |       | ___/1          |
|   | Серийное вычитание по 7 из 100.  | [ ] 93   | [ ] 86  | [ ] 79   | [ ] 72     | [ ] 65  | 4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов. |       | ___/3          |
| <b>РЕЧЬ</b>   | Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [ ]<br>Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. [ ] |  |   |  |            |   |   |       | ___/2          |
|   | Беглость речи/за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [ ] _____ (N ≥ равно 11 слов)                                |  |   |  |            |   |   |       | ___/1          |
| <b>АБСТРАКЦИЯ</b>   | Что общего между словами, например, банан–яблоко = фрукты  | [ ] поезд–велосипед  | [ ] часы–линейка  |  |            |   |   | ___/2 |                |
| <b>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</b>  | Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ   | ЛИЦО [ ]   | БАРХАТ [ ]  | ЦЕРКОВЬ [ ]  | ФИАЛКА [ ] | КРАСНЫЙ [ ]   | Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ   |       | ___/5          |
| <b>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</b>   | Подсказка категории  |  |   |  |            |   |   |       |                |
|   | Множественный выбор  |  |   |  |            |   |   |       |                |
| <b>ОРИЕНТАЦИЯ</b>   | [ ] Дата [ ] Месяц [ ] Год [ ] День недели [ ] Место [ ] Город   |  |   |  |            |   |   |       | ___/6          |

**Приложение 5 – Шкала оценки здоровья пациента (Patient Health Questionnaire, PHQ-9)**

| <b>Таблица 2. Тест на диагностику депрессии PHQ-9</b>   |                |                       |                              |                          |
|---|----------------|-----------------------|------------------------------|--------------------------|
| <b>Как часто за последние 2 недели Вас беспокоили следующие проблемы</b>  | <b>Ни разу</b> | <b>Несколько дней</b> | <b>Большую часть времени</b> | <b>Почти каждый день</b> |
| 1. Вам не хотелось ничего делать  | 0              | 1                     | 2                            | 3                        |
| 2. У Вас было плохое настроение, Вы были подавлены или испытывали чувство безысходности   | 0              | 1                     | 2                            | 3                        |
| 3. Вам было трудно заснуть, у Вас был прерывистый сон или Вы слишком много спали  | 0              | 1                     | 2                            | 3                        |
| 4. Вы были утомлены или у Вас было мало сил   | 0              | 1                     | 2                            | 3                        |
| 5. У Вас был плохой аппетит или Вы переедали  | 0              | 1                     | 2                            | 3                        |
| 6. Вы плохо о себе думали: считали себя неудачником(-цей), были в себе разочарованы или считали, что подвели свою семью   | 0              | 1                     | 2                            | 3                        |
| 7. Вам было трудно сосредоточиться на чем-либо  | 0              | 1                     | 2                            | 3                        |
| 8. Вы двигались или говорили настолько медленно, что окружающие это замечали? Или, наоборот, были настолько суетливы либо взбудоражены, что двигались гораздо больше обычного | 0              | 1                     | 2                            | 3                        |
| 9. Вас посещали мысли о том, что Вам лучше было бы умереть, или о том, чтобы причинить себе какой-нибудь вред   | 0              | 1                     | 2                            | 3                        |
| <b>Интерпретация результатов: 1-4 – нет депрессии, 5-9 – мягкая депрессия, 10-14 – умеренная депрессия, 15-19 – умеренно-тяжелая депрессия, 20-27 – тяжелая депрессия.</b>    |                |                       |                              |                          |

**Приложение 6 – Тест Генерализованное Тревожное Расстройство ГТР-7 (General Anxiety Disorder-7, GAD-7)**

| Как часто Вас за последние <u>14 дней</u> беспокоили следующие проблемы? | Ни разу | Несколько дней | Более недели | Почти каждый день |
|--|---------|----------------|--------------|-------------------|
| <i>(Ставьте "✓", чтобы указать свой ответ)</i>                           |         |                |              |                   |
| 1. Вы нервничали, тревожились или испытывали сильный стресс              | 0       | 1              | 2            | 3                 |
| 2. Вы были неспособны успокоиться или контролировать свое волнение       | 0       | 1              | 2            | 3                 |
| 3. Вы слишком сильно волновались по различным поводам                    | 0       | 1              | 2            | 3                 |
| 4. Вам было трудно расслабиться  | 0       | 1              | 2            | 3                 |
| 5. Вы были настолько суетливы, что Вам было тяжело усидеть на месте      | 0       | 1              | 2            | 3                 |
| 6. Вы легко злились или раздражались                                     | 0       | 1              | 2            | 3                 |
| 7. Вы испытывали страх, словно должно произойти нечто ужасное            | 0       | 1              | 2            | 3                 |

*(For office coding: Total Score T\_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ )*