

КОКУРКИНА РАДМИЛА ГЕННАДЬЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С
МАЛЬФОРМАЦИЕЙ КИАРИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-
НЕЙРОВИЗУАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

3.1.24 – неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2023

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Менделевич Елена Геннадьевна

Официальные оппоненты:

Захаров Владимир Владимирович - доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Белова Анна Наумовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2023 года в _____. ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

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

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
канд. мед. наук, доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Мальформация Киари (МК) представляет собой спектр врожденных и приобретенных аномалий краниовертебрального перехода, характеризующихся нарушенной анатомией структур заднего мозга (Богданов Э. И. и др., 1998, 2022; Крупина Н. Е., 2016; Brito J. et al., 2019; Batzdorf U., 1988; Holly L. T. et al., 2019).

Мальформация Киари 1 типа (МК1), являясь значительно преобладающим вариантом спектра мальформаций Киари (МК) (Strahle J. et al., 2011; Hadley D. M., 2002; Heiss J. D. et al., 2020), радиологически определяется каудальной дислокацией одной или двух миндалин мозжечка более чем на 5 мм ниже уровня большого затылочного отверстия (БЗО) или дислокацией двух миндалин мозжечка на 3 мм и более относительно уровня БЗО (Barkovich A. J. et al., 1986).

Спектр классических симптомов МК1 представляет собой совокупность проявлений дисфункции мозжечка, ствола мозга, спинальных нарушений и расстройств ликвородинамики, обусловленных основными патофизиологическими механизмами МК1 (Milhorat T. H. et al., 1999; Богданов Э. И., 2022; Крупина Н. Е., 2003; Менделевич Е. Г. и др., 2002, 2011; McClugage S. G. et al., 2019).

Вклад той или иной группы расстройств определяет индивидуальный клинический профиль, однако поводом для диагностических ошибок часто служит неспецифичность клинической картины МК1 и преобладание субъективных расстройств над объективными неврологическими проявлениями (Дунин Д. Н., Менделевич Е. Г., 2012, 2018; Сурженко И. Л. и др., 2009; Novegno F., 2019).

В последние годы спектр изучаемых симптомов при МК1 дополнился представлениями о когнитивной дисфункции с предполагаемыми механизмами самостоятельной роли патофизиологии мальформации, в частности, роли нарушенной анатомии мозжечка (García M. et al., 2020; Besteiro González J. L. et al., 2018; Riva D. et al., 2011; Novegno F., 2019; Rogers J. M. et al., 2018; García M. et al., 2020; Steinberg S. N. et al., 2020; Houston J. R. et al., 2020), а также влияния

дополнительных факторов – болевого синдрома и расстройств эмоциональной сферы (Klein R. et al., 2014; Lacy M. et al., 2019; Novegno F., 2019; Allen P. A. et al., 2014).

К настоящему времени накоплен небольшой материал в отношении когнитивного статуса пациентов с МК1, свидетельствующий о достоверном наличии дисфункции данной сферы (García M. et al., 2020; Besteiro González J. L. et al., 2018; Allen P. A. et al., 2018; Houston J. R. et al., 2020; Houston M. L. et al., 2021; Lacy M. et al., 2019; Rogers J. M. et al., 2018; García M. et al., 2020). Однако установленный фенотип когнитивных расстройств является дискутабельным, что связано с ограниченным числом исследований и разнородными группами изучения – смешанными возрастными группами и/или смешанными когортами в до- и послеоперационном периодах (Riva D. et al., 2011; Klein R. et al., 2014; Allen P. A. et al., 2018; Houston J. R. et al., 2020).

Одними из неясных областей исследования являются роль степени эктопии миндалин мозжечка и других характеристик патологии задней черепной ямки (ЗЧЯ) и краниовертебрального перехода (КВП) в генезе когнитивного дефицита у пациентов с МК1. Также отсутствуют данные, определяющие взаимоотношения между наличием и выраженностью неврологических проявлений МК1 и когнитивным статусом этих пациентов.

Учитывая малый объем и неоднородность клинического материала, выводы в отношении особенностей когнитивного статуса и механизмов формирования когнитивной дисфункции у пациентов с МК1 неоднозначны и противоречивы. В свою очередь, изучение особенностей когнитивного статуса пациентов с МК1 и их взаимосвязи с основными клиничко-нейровизуальными параметрами на большом однородном клиническом материале станет важным этапом в развитии качественно новых представлений о спектре клинических проявлений МК1 и патофизиологии их формирования.

Цель исследования

Определить особенности когнитивного статуса у больных с мальформацией Киари 1 типа, изучить распространенность когнитивных нарушений и зависимость от клинических и нейровизуальных показателей.

Задачи исследования

1. Оценить специфику когнитивного статуса у больных с мальформацией Киари 1 типа, изучить распространенность и особенности когнитивных нарушений.

2. Установить распространенность и характеристики болевого синдрома и аффективных нарушений у больных с мальформацией Киари 1 типа.

3. Изучить взаимосвязь когнитивных расстройств, тяжести клинической картины мальформации Киари 1 типа, болевого синдрома и аффективных нарушений.

4. Сопоставить степень тяжести когнитивной дисфункции с морфологическими нейровизуальными показателями структур задней черепной ямки и краниовертебрального перехода.

Научная новизна

Впервые на большом однородном клиническом материале проведен комплексный анализ проявлений невролого-нейропсихологического спектра, а также нейровизуальных параметров пациентов с МК1 молодого возраста.

Определены распространенность когнитивных нарушений и особенности когнитивного фенотипа при МК1.

Установлены преобладающие особенности болевого синдрома и аффективных нарушений у пациентов с МК1. Выявлена связь когнитивной дисфункции с патогномичными для МК1 головными болями и расстройствами эмоциональной сферы.

Впервые установлена достоверная связь патологии клинико-неврологического и когнитивного статуса при МК1.

Впервые установлены достоверные ассоциации нейровизуальных параметров задней черепной ямки, краниовертебрального перехода и когнитивных показателей у пациентов с МК1.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установленный характер и специфика когнитивных нарушений, а также определение наиболее значимых факторов, ассоциированных с когнитивной дисфункцией у пациентов с МК1, позволяют расширить представление о спектре клинических проявлений и патофизиологии их развития при данной патологии. Наряду с улучшением качества диагностики МК1, рутинное проведение нейропсихологического тестирования и сопоставление полученных результатов с основными клинико-нейровизуальными показателями позволит детально формировать индивидуальный профиль каждого пациента с последующей разработкой персонализированной терапевтической тактики и проведением контроля эффективности лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Больные с МК1 характеризуются субъективными и объективными когнитивными нарушениями сравнительно со здоровыми респондентами ($p \leq 0,05$). Характеристиками когнитивного фенотипа пациентов с МК1 являются нарушения исполнительных, зрительно-пространственных функций, внимания, отсроченного воспроизведения и речи ($p \leq 0,05$).

2. Среди болевых синдромов при МК1 преобладают патогномоничные головные боли (МК1ГБ) - в 50,5% случаев. У 44% пациентов с МК1 отмечаются эмоциональные расстройства умеренной степени, у 19% - выраженные аффективные нарушения.

3. Когнитивное снижение у пациентов с МК1 ассоциировано с наличием патогномоничных для МК1 головных болей, достоверно коррелирует со степенью выраженности расстройств эмоциональной сферы, а также с наличием и тяжестью неврологического дефицита.

4. Тяжесть когнитивного дефицита у пациентов с МК1 связана с малым объемом ЗЧЯ ($p \leq 0,05$), нейровизуальными характеристиками «тесной» ЗЧЯ ($p < 0,001$) и высокой степенью эктопии миндалин мозжечка ($p < 0,001$).

Степень достоверности и апробация результатов работы

Материалы и методы, которые были использованы в исследовании, можно считать современными, соответствующими мировому уровню и поставленным задачам. Опросники, шкалы и тесты, которые были использованы для проведения комплексного нейропсихологического тестирования, валидны и приняты на территории Российской Федерации, что подтверждает достоверность полученных результатов. Запланированная диссертационная работа была одобрена локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертации доложены на XXIII конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения. Неврология» (Санкт-Петербург, 2021), V Юбилейном съезде неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера ПФО с международным участием «Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии» в рамках конкурса молодых ученых, Всероссийской (с международным участием) конференции молодых ученых «Будущее Нейронаук» в рамках Нейрофорума «NeuroWeek-Kazan 2022», Всероссийской (с международным участием) научной конференции молодых ученых «Будущее Нейронаук» в рамках Нейрофорума «NeuroWeek-2023».

Публикации

По теме исследования опубликовано 7 печатных работ, в том числе 5 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Перечнем Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора

Цель и задачи исследования, план диссертационной работы сформулированы автором совместно с научным руководителем. Лично автором выполнено клиническое и неврологическое обследование всех пациентов, включенных в исследование. Нейропсихологическое тестирование с использованием шкал и опросников проведено автором самостоятельно. Интерпретация результатов магнитно-резонансного исследования проводилась автором лично. Самостоятельно проведен анализ полученных результатов, сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы исследования, написан текст диссертации и автореферата.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры неврологии и реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также используются в клинической практике ГАУЗ «РКБ МЗ РТ».

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 рисунками и 14 таблицами. Работа состоит из введения, описания материалов и методов исследования, трех глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейших исследований, списка условных сокращений, а также библиографического списка, состоящего из 150 источников, из них 34 работы отечественных и 116 работ зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кафедры неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся в условиях ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» в период с 2019 года по 2022 год.

На основании клинико-неврологического обследования 200 пациентов с МК1, верифицированной путем магнитно-резонансной томографии (МРТ), была сформирована основная группа из 105 взрослых пациентов с МК1, предъявлявших характерные для данной патологии жалобы. В основную группу вошли 74 мужчины (70,5%) и 31 женщина (29,5%) в возрасте $25,73 \pm 7,04$ лет. Клинический стаж заболевания в среднем составил 4 [2; 5,75] года. Медиана эктопии миндалин мозжечка при МРТ - исследовании – 6 [4; 8] мм. Уровень образования: высшее – 46 пациентов (44%), неоконченное высшее – 31 пациент (29%), среднее профессиональное – 28 пациентов (27%).

Из исследования были исключены пациенты с эктопией миндалин мозжечка без характерных для МК1 жалоб, эктопией миндалин мозжечка предположительно приобретенного генеза (черепно-мозговая травма в анамнезе, оперативное вмешательство на структурах головного мозга, гидроцефалия), наличием заболеваний центральной нервной системы и других факторов, обуславливающих возможную когнитивную дисфункцию у данных больных (артериальная гипертензия, хроническая ишемия головного мозга, выраженные дисметаболические нарушения на фоне соматического неблагополучия и другие патологии), отказавшиеся подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Контрольную группу составили 50 исследуемых в возрасте $26,36 \pm 5,0$ лет. Из них мужчин – 31 (62%), женщин – 19 (38%). Уровень образования: высшее – 28 участников (56%), неоконченное высшее – 11 участников (22%), среднее профессиональное – 11 участников (22%). Данные лица не имели признаков дислокации миндалин мозжечка, органической патологии со стороны нервной

системы, а также других факторов, которые могли бы негативно влиять на когнитивный статус участников исследования.

Таким образом, пациенты основной и контрольной групп были однородны по полу, возрасту и уровню образования.

В соответствии с дизайном исследования, всем 155 участникам основной и контрольной групп было проведено нейровизуальное исследование головного и спинного мозга, а также клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование.

Магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга была выполнена на магнитно-резонансных томографах GE Signa и Toshiba Excelart Vantage с индукцией магнитного поля 1,5 Т. Анализировались стандартные T1 и T2 последовательности в срединно-сагиттальной и аксиальной плоскостях. Интерпретация полученных изображений осуществлялась при помощи программного обеспечения RadiAnt DICOM Viewer. Проводилась оценка основных линейных, угловых и объемных параметров ЗЧЯ, а также оценка состояния ликворных пространств и наличия сирингомиелитических полостей в шейных сегментах спинного мозга.

Результаты измерения линейных показателей вошли в основу формулы расчета объема ЗЧЯ (Файзутдинова А. Т. и др., 2020; Furtado S. V. et al., 2009; Basaran R. et al., 2018). На основании анализа МРТ-морфометрических показателей установленная патология ЗЧЯ квалифицировалась как: «малая ЗЧЯ» при наличии уменьшенных линейных размеров костных структур и/или объема ЗЧЯ и «тесная ЗЧЯ» при отсутствии большой мозжечковой цистерны (Файзутдинова А. Т. и др., 2020). Увеличением угла Богарта более 135° определялось наличие платибазии.

Клинико-неврологическое обследование включало подробный сбор анамнестических сведений, а также проведение неврологического осмотра. Особое внимание уделялось жалобам в когнитивной и эмоциональной сфере, наличию/отсутствию и характеристикам болевого синдрома. Неврологический осмотр проводился по стандартной методике (Триумфов А. В., 2014).

В рамках комплексного нейропсихологического обследования, всем пациентам проводилась прицельная оценка когнитивного статуса, а также проводилась оценка характеристик болевого синдрома и диагностика расстройств эмоционального спектра при помощи специфичных шкал, тестов и опросников.

Для формирования представлений о когнитивном статусе исследуемых были использованы: Mini-Mental State Examination (MMSE; Краткое исследование психического состояния); Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Монреальская шкала оценки когнитивных функций); Trail Making Test (TMT; Тест прокладывания пути) – субтесты А и В (ТМТА и ТМТВ). Оценка характеристик болевого синдрома проводилась при помощи следующих инструментов: Visual Analogue Scale (Визуально-аналоговая шкала; ВАШ); Russian version of the Short-form McGill Pain Questionnaire - 2 (SF-MPQ-2-RU; Краткая форма опросника боли Мак-Гилла - 2 на русском языке). Для анализа аффективных нарушений использовались шкалы: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Госпитальная шкала тревоги и депрессии); Depression, Anxiety and Stress Scale - 21 (DASS-21; Шкала депрессии, тревоги и стресса - 21).

Все использованные шкалы, тесты и опросники имеют русскоязычную адаптацию и разрешены к использованию на территории Российской Федерации.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 28.0. Характер распределения количественных показателей оценивался при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Описательная статистика представлена в виде $M \pm \delta$, где M – среднее арифметическое, δ – стандартное квадратичное отклонение, и в виде медианы с указанием межквартильного размаха. В большинстве случаев характер распределения количественных показателей отличался от нормального. Все выборки были несвязанными, сравнение проводилось по двум группам. В случае ненормального распределения количественных показателей был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Оценка качественных показателей

проводилась при помощи критерия Хи-квадрат (χ^2) и точного критерия Фишера. Для оценки силы и направления связи между количественными признаками был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критическим уровнем значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В рамках исследования были изучены особенности когнитивного статуса у больных с МК1, установлена распространенность когнитивных нарушений и выявлена взаимосвязь когнитивных и клиничко-нейровизуальных показателей у данных пациентов.

Наиболее часто встречающимися жалобами, предъявляемыми пациентами с МК1, были головные боли (87,6%), боли в области шеи (27,6%), слабость и утомляемость (23,8%), ощущение головокружения (24,8%), неустойчивость и шаткость при ходьбе (16,2%), а также субъективные признаки когнитивной дисфункции (20%) в виде трудностей с концентрацией внимания (16,2%), проблем с запоминанием и воспроизведением новой информации (10,5%), затруднений при планировании и визуализации целенаправленных действий (5,7%). Несмотря на наличие субъективных симптомов в 100% случаев, объективная неврологическая симптоматика была выявлена в 35,2% случаев МК1 и преимущественно представлена вестибулярно-мозжечковыми нарушениями (29,5%).

Представленные в 20% случаев МК1 жалобы на трудности с концентрацией внимания, нарушения памяти, затруднения при планировании и визуализации целенаправленных действий позволяют рассматривать субъективные когнитивные нарушения в качестве одного из распространенных симптомов МК1.

Субъективные когнитивные нарушения у пациентов с МК1 были объективно подтверждены результатами сравнения данных комплексного нейропсихологического тестирования участников основной (МК1) и контрольной групп (таблица 1; рисунок 1 а и б).

Таблица 1 - Результаты нейропсихологического обследования пациентов основной и контрольной групп (MMSE, MoCA), баллы

Нейропсихологические шкалы	МК1 (n=105)	Контроль (n=50)	p
MMSE	28,90±1,26	29,26±1,16	0,029
MoCA, общий	26,96±1,32	28,58±1,46	<0,001
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	1,76±0,43	1,92±0,27	0,019
Тест рисования часов (ТРЧ)	2,53±0,56	2,88±0,33	<0,001
Называние	3,0±0	3,0±0	1,000
Внимание	4,91±0,65	5,58±0,83	<0,001
Речь	2,55±0,50	2,86±0,41	<0,001
Абстракция	1,94±0,23	1,90±0,30	0,333
Отсроченное воспроизведение	4,32±0,67	4,58±0,73	0,008
Ориентация	5,95±0,21	5,96±0,20	0,831

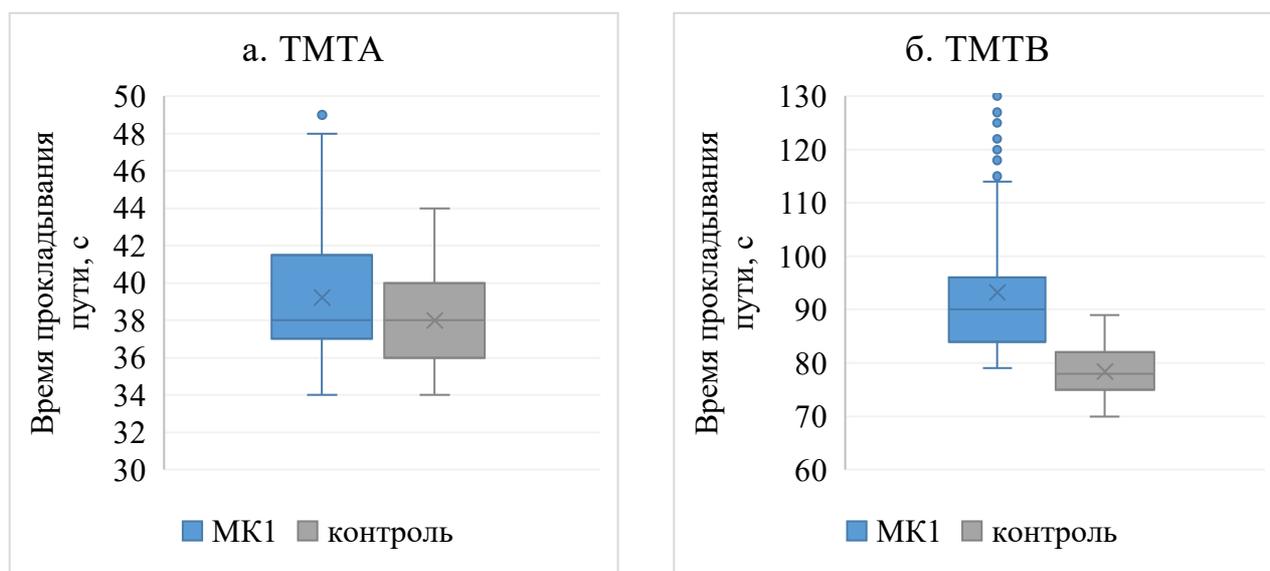


Рисунок 1 - Результаты нейропсихологического обследования пациентов основной и контрольной групп (ТМТ): а – ТМТА, б – ТМТВ, с

По данным MMSE, MoCA и ТМТ (А и В) у пациентов с МК1 по сравнению с группой здоровых респондентов выявлено общее когнитивное снижение, а также вовлеченность доменов исполнительных и зрительно-пространственных навыков, внимания, отсроченного воспроизведения и речи. Полученные

результаты подтверждают немногочисленные сведения о специфичной вовлеченности доменов в структуре общей когнитивной дисфункции у пациентов с МК1, однако формируют более полное представление о когнитивном фенотипе данных пациентов.

Впервые проведенный анализ взаимоотношений когнитивного статуса и объективных неврологических проявлений у пациентов с МК1 показал связь когнитивной дисфункции как с наличием неврологического дефицита, так и с его тяжестью (таблица 2).

Таблица 2 – Корреляционная связь между когнитивными показателями и объективной неврологической симптоматикой у пациентов с МК1

Показатели	Наличие объективных неврологических проявлений		Тяжесть неврологической симптоматики	
	r_s	p	r_s	p
MoCA	- 0,58	<0,001	- 0,60	<0,001
ТМТА	0,41	<0,001	0,44	<0,001
ТМТВ	0,50	<0,001	0,54	<0,001

Пациенты, предъявлявшие характерные для МК1 жалобы, но без отклонений в неврологическом статусе, имели признаки когнитивной дисфункции по сравнению с группой контроля (MoCA, $p<0,001$; ТМТВ, $p<0,001$). В то же время, сравнительные данные оценки когнитивного статуса пациентов с объективными неврологическими проявлениями мальформации и пациентов без признаков неврологического дефицита показали, что пациенты с объективными неврологическими проявлениями имеют более значимое когнитивное снижение (MoCA, $p<0,001$; ТМТА, $p<0,001$; ТМТВ, $p<0,001$).

Наиболее низкие когнитивные показатели имели пациенты с выраженным неврологическим дефицитом ($p<0,001$).

Установленная связь когнитивной дисфункции с наличием и выраженностью объективных неврологических расстройств свидетельствует о комплексности невролого-нейропсихологических проявлений при МК1 и

конгруэнтности этих показателей. Преобладание мозжечковых расстройств в симптомокомплексе МК1, наряду с установленной взаимосвязью неврологического дефицита и когнитивных нарушений у данных пациентов, позволяет предполагать важную роль нарушенной анатомии мозжечка и его связей с корой головного мозга в патофизиологии широкого круга основных клинических проявлений МК1.

Наряду с самостоятельной ролью патофизиологии мальформации в развитии когнитивного дефицита у пациентов с МК1 авторами современных исследований обсуждается влияние дополнительных факторов, таких как болевой синдром и расстройства эмоциональной сферы (Klein R. et al., 2014; Lacy M. et al., 2019; Novegno F., 2019; Allen P. A. et al., 2014).

Предположение о значимом негативном влиянии болевого синдрома на когнитивный статус пациентов с МК1 основано на высокой распространенности головных болей у данных больных, достигающей, по разным данным, 98% (Mueller D. M. et al., 2004).

В настоящем исследовании было выявлено, что 87,6% пациентов с МК1 предъявляли жалобы на головные боли, и 27,6% пациентов отмечали боли в области шеи, как изолированно, так и в сочетании с головными болями.

На основании соответствия критериям МК1-ассоциированной головной боли, согласно Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (The International Classification of Headache Disorders, 2018), патогномоничные для МК1 головные боли были выявлены среди пациентов с МК1 в 50,5% случаев. Хронический и частый эпизодический характер МК1ГБ был представлен в 60,4% случаев, эпизодический – в 39,6%. Отличные от МК1ГБ головные боли (НеМК1ГБ) были выявлены у 37,1% пациентов с МК1.

Предполагаемая связь когнитивных показателей и головных болей у пациентов с МК1 была подтверждена результатами проведенного исследования. Все пациенты с МК1, предъявлявшие жалобы на головные боли, продемонстрировали достоверно более низкие когнитивные показатели по сравнению с пациентами с МК1 без головных болей. Наиболее выраженный

когнитивный дефицит, как по данным MMSE и MoCA, так и по данным субтестов А и В теста прокладывания пути, был установлен в подгруппе пациентов с МК1ГБ. По сравнению с пациентами с НеМК1ГБ, больные с МК1ГБ имели более низкие показатели по данным MoCA ($p<0,001$), ТМТА ($p=0,001$) и ТМТВ ($p=0,003$). Значимое снижение было отмечено в доменах исполнительных, зрительно-пространственных навыков ($p=0,002$), внимания ($p=0,013$) и отсроченного воспроизведения ($p=0,043$). Пациенты с НеМК1ГБ по сравнению с группой пациентов с МК1 без головных болей демонстрировали дефицит по данным MoCA ($p<0,001$), ТМТА ($p=0,039$). Анализ результатов оценки вовлеченности когнитивных доменов в структуре общего когнитивного дефицита у пациентов с НеМК1ГБ по сравнению с пациентами с МК1, не предъявлявшими жалоб на головные боли, позволил выявить достоверное снижение преимущественно в домене внимания ($p=0,041$), без значимого дефицита в остальных доменах по данным MoCA. Сравнение когнитивных показателей MMSE и MoCA у пациентов с МК1 без головных болей и показателей пациентов из группы контроля не выявило достоверных различий, однако анализ результатов ТМТВ показал значимое снижение в группе пациентов с МК1 ($p<0,001$), что свидетельствует о достоверной когнитивной дисфункции у пациентов с МК1 вне зависимости от наличия и типа головной боли.

Кроме того, путем изучения взаимосвязи тяжести когнитивной дисфункции у пациентов с МК1 с частотой эпизодов головной боли было установлено, что пациенты с хроническим и частым эпизодическим характером течения головной боли имеют более выраженный когнитивный дефицит. Подобная связь установлена в подгруппе пациентов с МК1ГБ и выявлена по результатам анализа показателей всех пациентов с МК1, предъявлявших жалобы на головные боли. Однако изолированно в подгруппе пациентов с НеМК1ГБ подобной связи выявлено не было (таблица 3).

Таблица 3 – Корреляционные отношения показателей когнитивного статуса у пациентов с МК1 с характером головных болей (количеством эпизодов ГБ в месяц)

Количество эпизодов ГБ в месяц (менее 10/более 10)	MMSE		MoCA		ТМТА		ТМТВ	
	r _s	p						
МК1 (n=92)	-0,40	<0,001	-0,62	<0,001	0,52	<0,001	0,32	0,002
МК1ГБ (n=53)	-0,44	0,001	-0,67	<0,001	0,58	<0,001	0,49	<0,001
НеМК1ГБ (n=39)	-0,27	0,091	-0,36	0,026	0,31	0,053	-0,06	0,697

Полученные результаты свидетельствуют как о негативном влиянии цефалгического синдрома, так и о связи когнитивной дисфункции у пациентов с МК1 с характерной для МК1 головной болью, обусловленной, как известно (Mehta A. et al., 2018; Bezuidenhout A. F. et al., 2019), патологией ликвородинамики. Подобная ассоциация свидетельствует о вероятной общности патогенетических механизмов специфической головной боли и когнитивной дисфункции при МК1. Патология ликвородинамики, лежащая в основе МК1 - ассоциированных головных болей, может усиливать влияние компрессионных и тракционных механизмов, оказывающих непосредственное негативное воздействие на структуры заднего мозга, в частности на связи мозжечка с различными церебральными областями. Подобные условия, вероятно, затрудняют полноценное участие мозжечка в процессах высшей когнитивной модуляции (Schmahmann J. D., 2010; Schmahmann J. D. et al., 2019), что вносит значимый вклад в развитие когнитивного дефицита у пациентов с МК1. В свою очередь, хронический характер течения МК1ГБ может вести к регулярной дестабилизации церебелло-церебро-церебеллярных связей, вызывая значимые микроструктурные изменения, а также может быть ассоциирован с аффективными расстройствами у пациентов с МК1.

На сегодняшний день общеизвестной является ассоциация хронического болевого синдрома, аффективных расстройств и когнитивных нарушений при различных патологических состояниях (Novegno F., 2019; Ong W. Y. et al., 2019; Prévot T. et al., 2021).

Анализ результатов опросников HADS и DASS-21 позволил выявить большую представленность эмоциональных расстройств в группе пациентов с МК1 по сравнению с группой контроля. Эмоциональные расстройства умеренной степени были выявлены у 44% пациентов с МК1, выраженные расстройства тревожно-депрессивного спектра – у 19%.

Оценка результатов тестирования в группах сравнения показала, что пациенты с МК1, имевшие нормальные показатели по HADS и DASS-21, тем не менее, демонстрировали достоверное снижение суммарного балла по МоСА ($p < 0,001$) и дефицит в доменах внимания ($p < 0,001$), речи ($p < 0,001$) и отсроченного воспроизведения ($p = 0,038$) по сравнению с исследуемыми из контрольной группы. По данным теста прокладывания пути, пациентам с МК1, имевшим нормальные показатели по HADS и DASS-21, требовалось больше времени на выполнение ТМТВ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), в то же время, достоверных различий во времени выполнения ТМТА выявлено не было.

Наиболее низкие показатели, демонстрируя достоверное снижение суммарных баллов по MMSE ($p < 0,001$) и МоСА ($p < 0,001$), а также дефицит в доменах исполнительных, зрительно-пространственных навыков ($p < 0,001$), внимания ($p < 0,001$), отсроченного воспроизведения ($p = 0,006$) и речи ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, имели пациенты с эмоциональными расстройствами выраженной степени. Оценка результатов теста прокладывания пути показала, что пациентам с выраженными расстройствами тревожно-депрессивного спектра, в среднем, требовалось наибольшее количество времени на выполнение как ТМТА ($p < 0,001$), так и ТМТВ ($p < 0,001$).

Анализ корреляционных взаимоотношений позволил выявить связь между основными когнитивными показателями и степенью выраженности расстройств эмоциональной сферы (таблица 4).

Таблица 4 – Корреляционные отношения между когнитивными показателями и степенью выраженности аффективных расстройств в основной группе (МК1)

Показатели	Степень выраженности аффективных расстройств	
	r_s	p
MMSE	- 0,41	<0,001
MoCA	- 0,68	<0,001
TMTA	0,59	<0,001
TMTB	0,35	<0,001

Полученные данные не исключают как непосредственное негативное влияние аффективных расстройств на структуру когнитивных процессов, так и сочетание когнитивных нарушений и расстройств эмоционального спектра в контексте специфической картины мозжечковой дисрегуляции у пациентов с МК1 (Schmahmann J. D., 2019). Однако оснований для объяснения когнитивной дисфункции у пациентов с МК1 исключительно влиянием эмоциональных расстройств или болевого синдрома получено не было, так как признаки когнитивного снижения демонстрировали все пациенты с МК1 вне зависимости от наличия головной боли и расстройств эмоциональной сферы.

Впервые проведенный анализ взаимосвязи когнитивного и нейровизуального фенотипов пациентов с МК1 позволил сделать вывод о наиболее значимой ассоциации уменьшенного объема ЗЧЯ, «тесной» ЗЧЯ и высокой степени эктопии миндалин мозжечка с когнитивной дисфункцией у пациентов с МК1 (таблица 5).

Таблица 5 – Корреляционные отношения между когнитивными показателями (тесты МоСА, ТМТА, ТМТВ) и нейровизуальными параметрами у пациентов с МК1

Показатели	МоСА		ТМТА		ТМТВ	
	r _s	p	r _s	p	r _s	p
Объем ЗЧЯ	0,27	0,006	-0,27	0,005	-0,31	0,002
Тесная ЗЧЯ	-0,43	<0,001	0,35	<0,001	0,42	<0,001
Малая ЗЧЯ	-0,19	0,059	0,19	0,052	0,23	0,021
Наличие сирингомиелии	-0,25	0,009	0,16	0,103	0,24	0,014
Степень эктопии миндалин мозжечка	-0,51	<0,001	0,48	<0,001	0,89	<0,001

Высокая степень эктопии миндалин мозжечка, наряду с уменьшенным объемом ЗЧЯ, свидетельствуя о более выраженной деформации структур заднего мозга, вероятно обуславливает значимую дисфункцию церебеллярных сетей. В свою очередь, «теснота» задней черепной ямки, определяя патологию ликвородинамики, может иметь сродство с МК1ГБ, замыкая патологический круг формирования когнитивного дефицита у пациентов с МК1.

Результаты исследования свидетельствуют о неоднозначности механизмов, лежащих в основе когнитивной дисфункции у пациентов с МК1. Очевидны как самостоятельная роль патофизиологии МК1, так и негативное влияние дополнительных факторов, таких как болевой синдром и расстройства эмоциональной сферы.

На сегодняшний день не представляется возможным с точностью оценить вклад каждого из факторов в развитие специфического когнитивного дефицита у пациентов с МК1, однако настоящее исследование может послужить значимым вектором для дальнейшего изучения данной проблемы.

ВЫВОДЫ

1. Субъективная когнитивная дисфункция выявлена у 20% пациентов с МК1. Объективно установлено достоверное снижение когнитивного статуса по сравнению с группой здоровых респондентов: MMSE (p=0,029), МоСА

($p < 0,001$), ТМТВ ($p < 0,001$). Особенности когнитивного фенотипа пациентов с МК1 явилось наличие дефицита в доменах исполнительных и зрительно-пространственных навыков, внимания, отсроченного воспроизведения и речи ($p \leq 0,05$).

2. Болевой синдром при МК1 характеризовался высокой распространенностью головных болей – 87,6%, преобладанием патогномичных для МК1 головных болей – в 50,5%. Установлена более выраженная ассоциация когнитивного снижения у больных со специфическими МК1ГБ (MMSE, $p = 0,006$; MoCA, $p < 0,001$; ТМТА, $p < 0,001$; ТМТВ, $p < 0,001$), особенно в доменах исполнительных и зрительно-пространственных функций, внимания, отсроченного воспроизведения и речи. Установлена связь тяжести когнитивной дисфункции с хроническим характером течения МК1ГБ (MMSE, $p = 0,001$; MoCA, $p < 0,001$; ТМТА, $p < 0,001$; ТМТВ, $p < 0,001$).

3. Эмоциональные расстройства тревожно-депрессивного спектра умеренной степени выявлены у 44% пациентов с МК1, выраженные – у 19%. Выявлена связь между основными когнитивными показателями и степенью выраженности расстройств эмоциональной сферы (MMSE, $p < 0,001$; MoCA, $p < 0,001$; ТМТА, $p < 0,001$; ТМТВ, $p < 0,001$).

4. Установлена связь когнитивной дисфункции у пациентов с МК1 с наличием неврологических проявлений аномалии мозжечка (MoCA, $p < 0,001$; ТМТА, $p < 0,001$; ТМТВ, $p < 0,001$) и их тяжестью (MoCA, $p < 0,001$; ТМТА, $p < 0,001$; ТМТВ, $p < 0,001$).

5. Выявлена значимая ассоциация снижения когнитивных показателей и нейровизуальных характеристик задней черепной ямки между:

- малым объемом ЗЧЯ и результатами тестов MoCA ($p = 0,006$), ТМТА ($p = 0,005$), ТМТВ ($p = 0,002$);

- МРТ - признаками «тесной» ЗЧЯ и результатами тестов: MoCA ($p < 0,001$), ТМТА ($p < 0,001$), ТМТВ ($p < 0,001$);

- степенью эктопии миндалин мозжечка и результатами тестов: MoCA ($p < 0,001$), ТМТА ($p < 0,001$), ТМТВ ($p < 0,001$).

Более значимой тяжести когнитивного дефицита соответствовала выраженность МРТ признаков недоразвития ЗЧЯ и степень эктопии миндалин мозжечка более 10 мм.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения качества диагностики МК1, выбора оптимальной терапевтической тактики с последующим контролем эффективности лечения, наряду с оценкой неврологического статуса, следует проводить комплексное нейропсихологическое тестирование пациентов с МК1, вне зависимости от наличия жалоб в когнитивной сфере.

2. Учитывая установленную специфику когнитивных нарушений у пациентов с МК1, для проведения углубленной оценки когнитивного статуса, необходимо использование чувствительных шкал и опросников, позволяющих выявить додементные когнитивные расстройства и оценить вовлеченность определенных доменов в структуре общего когнитивного дефицита.

3. Формирование полноценного представления о больном с МК1 следует базировать на детальном сопоставлении нейровизуальных параметров ЗЧЯ и КВП, клинических данных, включая анализ основных характеристик болевого синдрома и расстройств эмоциональной сферы, с особенностями когнитивного статуса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Дальнейшая разработка темы исследования должна базироваться на определении вклада клинико-нейровизуальных составляющих МК1 в формирование когнитивной дисфункции у данных пациентов, в том числе, с использованием функциональной и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии.

С целью определения возможности рассмотрения когнитивных нарушений у пациентов с МК1 в контексте мозжечкового когнитивно-аффективного синдрома вероятным видится использование шкалы оценки проявлений

мозжечкового когнитивно-аффективного синдрома (CCAS-S) на большой выборке пациентов с верифицированным диагнозом МК1.

Наряду с изучением особенностей когнитивного профиля пациентов с МК1, перспективным направлением изучения данной проблематики является исследование взаимосвязи моторных и немоторных проявлений у пациентов с МК1 с последующей разработкой специфичных чувствительных шкал оценки тяжести неврологических проявлений МК1 с учетом преобладания расстройств координаторной сферы.

Кроме того, необходимо углубленное изучение взаимосвязи МК1 – ассоциированных головных болей и когнитивного статуса пациентов с МК1, как в рамках исследования влияния патофизиологии болевого синдрома, так и в рамках изучения особенностей ликвородинамики у данных пациентов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Кокуркина Р. Г. Мальформация Киари 1 типа и когнитивные нарушения: фокус на мозжечок / Р. Г. Кокуркина, Е. Г. Менделевич // Неврологический вестник. – 2019. – Т. 51, №2. – С. 80–84.

2. Менделевич Е. Г. Когнитивный профиль больных с мальформацией Киари 1 / Е. Г. Менделевич, Р. Г. Кокуркина // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, №5. – С. 21–24.

3. Менделевич Е. Г. Особенности когнитивного профиля у пациентов с мальформацией Киари 1 типа / Е. Г. Менделевич, Р. Г. Кокуркина // Давиденковские чтения. Неврология: материалы XXIII конгресса с международным участием. – Санкт-Петербург, 2021. – С.223-224.

4. Менделевич Е. Г. Влияние хронического болевого синдрома на когнитивный профиль пациентов с мальформацией Киари 1 типа / Е. Г. Менделевич, Р. Г. Кокуркина // Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии. Материалы V Юбилейного Съезда неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера ПФО с международным участием. – Нижний Новгород, 2021. – С.21-23.

5. **Кокуркина Р.Г. Когнитивная дисфункция, боль и аффективные расстройства у пациентов с мальформацией Киари 1-го типа в контексте реципрокных взаимоотношений / Р. Г. Кокуркина, Е. Г. Менделевич // Неврологический вестник. – 2022. – Т. 54, №2. – С. 33–43.**

6. **Кокуркина Р.Г. Когнитивная дисфункция у пациентов с мальформацией Киари 1-го типа и ее взаимосвязь со степенью эктопии миндалин мозжечка / Р. Г. Кокуркина, Е. Г. Менделевич // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, №4. – С. 20-24.**

7. **Кокуркина Р.Г. Особенности когнитивного функционирования пациентов с мальформацией Киари 1-го типа и взаимосвязь с неврологическими проявлениями/ Р. Г. Кокуркина, Е. Г. Менделевич // Неврологический вестник. – 2022. – Т. 54, №4. – С. 22–31.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЗО – большое затылочное отверстие

ВАШ – визуально-аналоговая шкала оценки боли

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

КВП – краниовертебральный переход

МК – мальформация Киари

МК1 – мальформация Киари 1 типа

МК1ГБ – головные боли, соответствующие критериям патогномоничных для МК1, согласно ICHD-3

МРТ – магнитно-резонансная томография

НеМК1ГБ – головные боли, отличные от МК1ГБ

ТРЧ – Тест рисования часов

ССАС-S (Cerebellar cognitive affective syndrome scale) – Шкала оценки проявлений мозжечкового когнитивно-аффективного синдрома

DASS-21 (Depression, Anxiety and Stress Scale - 21) – Шкала депрессии, тревоги и стресса - 21

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders 3rd edition) – Международная классификация головных болей 3-го пересмотра

MMSE (Mini-Mental State Examination) – Краткое исследование психического состояния

MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

SF-MPQ-2-RU (Russian version of the Short-form McGill Pain Questionnaire - 2) – Краткая форма опросника боли Мак-Гилла - 2 на русском языке
TMT (Trail Making Test) – Тест прокладывания пути
TMTA - субтест А теста прокладывания пути
TMTB - субтест В теста прокладывания пути