

А.Ж. Кудебаева, С.Т. Туруспекова

Казахский Медицинский Университет Непрерывного Образования, г. Алматы  
Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

### СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В статье приведен обзор литературы последних лет о когнитивных функциях у больных миастенией. Когнитивные нарушения при миастении связывают с центральным холинергическим дефицитом. В структурах головного мозга имеются ацетилхолиновые рецепторы структурно и генетически сходные с рецепторами на постсинаптической мембране нервно-мышечного синапса. Перекрестное взаимодействие антител между данными рецепторами может вызывать формирования когнитивных нарушений при миастении. Различные данные, полученные в процессе обзора литературы о состоянии когнитивных функций у больных миастенией подтверждают актуальность и значимость изучения данной проблемы.

**Ключевые слова:** когнитивные функции, миастения, нейропсихологический профиль

Миастения тяжелое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание с прогрессирующим течением, главной клинической чертой которого является патологическая утомляемость мышц, приводящая к парезам и параличам [1-3]. На сегодняшний момент распространённость составляет приблизительно 20 случаев на 100 000 населения [4]. В Казахстане число больных, состоящих на диспансерном учете с диагнозом миастения гравис по данным за 2019 год около 1200 человек. В частности, по городу Алматы на диспансерном учете состоит 204 человека [5]. Соотношение женщин и мужчин составляет около 3:1 до 40 лет, однако от 40 до 50 лет и в период полового созревания соотношение примерно равное. Старше 50 лет у мужчин встречается чаще [6].

Для миастении с ранним началом заболевания характерно частое вовлечение экстраокулярной (80%), мимической (92%) и бульбарной (65%) мускулатуры, относительно редким поражением жевательных (40%) и дыхательных (20%) мышц, а также мышц шеи (30%). У большинства больных выявлялась слабость мышц туловища и конечностей, причем снижение силы в трехглавой мышце выражено в большей степени (60%), чем в дельтовидной мышце (35%). У больных с миастенией, сочетающейся с тимомой, достоверно чаще выявляется поражение дыхательной и жевательной мускулатуры, мышц шеи и дельтовидной мышцы по сравнению с трехглавой мышцей плеча. Клинический паттерн миастении с поздним началом заболевания аналогичен паттерну больных с миастенией, сочетающейся с тимомой [7]. Заболевание имеет прогрессирующий характер, быстро приводит к нарушению трудоспособности и инвалидизации, что объясняет высокую медицинскую и социальную значимость проблемы.

Считалось, что для миастении характерны только двигательные расстройства. Однако в дальнейшем стали выявлять когнитивные нарушения, в частности нарушения памяти, связанные с центральным холинергическим дефицитом [8,9]. Дисфункция базальной холинергической системы приводит к повышенной отвлекаемости, сниженной концентрации внимания и как следствие быстрой утрате приобретенной информации [10].

Ацетилхолин является основным нейротрансмиттером регулирующим активность базальной холинергической системы. Основная роль ацетилхолина связана с обеспечением запоминания новой информации. Ацетилхолин играет ключевую роль в обеспечении устойчивости внимания за счет активирующего влияния на кору головного мозга [11]. Известно, что в гипоталамусе, гиппокампальной извилине, среднем мозге, коре головного мозга имеются ацетилхолиновые рецепторы структурно и генетически сходные с рецепторами на постсинаптической мембране нервно-мышечного синапса. Перекрестное взаимодействие антител между данными рецепторами может вызывать формирования когнитивных нарушений при миастении [12]. Вне зависимости от преобладания первичного нейродегенеративного процесса или сосудистого поражения головного мозга общим патогенетическим механизмом в развитии когнитивных нарушений и деменции является дефицит ацетилхолина в структурах, отвечающих за когнитивные функции.

Совсем недавно начали проводиться небольшие исследования, занимающиеся оценкой влияния миастении на познавательные способности [13, 20]. Эти исследования были ограничены небольшим размером выборки и осложнены различными факторами. Например, в некоторых из этих исследований достоверно не была учтена дозировка и длительность кортикостероидной терапии. Это является актуальной проблемой, так как были работы, в которых были определены возможные последствия длительного применения кортикостероидов на память [14]. Понимание вопроса о когнитивных изменениях у пациентов с миастенией еще не было достигнуто.

По данным исследования Y. Iwasaki. et al., 1990 было обследовано 27 пациентов (19 женщин, 8 мужчин) с генерализованной миастенией. Возраст варьировал от 19 до 82 года. Длительность заболевания от 3 месяцев до 8 лет. При нейропсихологическом тестировании использовалась Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), для оценки выраженности депрессии применялась шкала самооценки депрессии Цунга (SDS). Было выявлено снижение интеллектуальных функций у пациентов с миастенией, а также снижение памяти. Но авторы выражали предостережения по поводу интерпретации тестов на память. Во первых, у пациентов была отмечена умеренная или тяжелая степень выраженности депрессии, что могло влиять на их производительность. Во вторых, у пациентов с миастенией было отсрочено воспроизведение материала, это отражает снижение концентрации внимания у пациентов с депрессией [15].

В исследовании Bartel P.R., Lotz B.P., 1995 были опубликованы результаты, что у пациентов с миастенией часто наблюдается дисфория, повышенная тревожность и снижение моторной реакции. Случаев когнитивного дефицита не было обнаружено. Но такие факторы, как возраст, время начала заболевания, тяжесть и длительность заболевания, генерализованная или локальная форма, а также лечение могут иметь значение в оценке когнитивных функций у больных миастенией [16].

В исследовании Joshi D. et al., 2006 представлены данные о высокой распространенности когнитивных расстройств среди пациентов с миастенией. Проведенное нейропсихологическое обследование (MMSE, comprehensive neuropsychological

battery in hindi) 40 больных выявило наличие нарушений памяти различной степени выраженности у 75% и интеллектуальных нарушений у 68% испытуемых в сравнении с показателями контрольной группы [17].

В статье Marra S. et al., 2009 «Детерминанты когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста с миастенией гравис» описывается, что при проведении одностороннего многомерного дисперсионного анализа (MANOVA) значительные изменения в когнитивной сфере между пациентами с миастенией и контрольной группой выявлены не были, однако в последующих сравнениях было выявлено, что у пациентов с тяжелым течением заболевания показали хуже результаты в заданиях на внимание, праксис, в 2-х вербальных тестах и названия. Наличие антител к ацетилхолиновым рецепторам и к мышечно-специфической тирозинкиназе не влияло на результаты нейропсихологического тестирования. Наличие тимомы также не влияло на когнитивные функции больных миастенией. Те пациенты, которые получали в лечении преднизолон показывали лучшие результаты в тестах на семантическую память, внимание, праксис тесты на выявление лобной дисфункции. Была выявлена корреляционная связь длительностью приема преднизолона и лучшими результатами внимание и долговременную память. Также было проведено сравнение между длительным применением антихолинэстеразного препарата, применением препарата в период исследования, коротким курсом применения и, теми кто не принимал АХЭП. В результате которого какой-либо эффект на когнитивные функции у пациентов с миастенией был исключен. В результате исследования только у 2 из 100 пациентов был обнаружены когнитивные нарушения на стадии деменции [18].

В исследовании Nared S. et al., 2014 20 пациентов в возрасте от 16 до 50 лет, продолжительностью заболевания от 1 г до 4 лет, было выявлено что у пациентов со средней степенью тяжести заболевания могут наблюдаться значительные когнитивные нарушения при отсутствии активности заболевания и короткой продолжительности заболевания. Пациенты с миастенией показали плохие результаты по сравнению с контрольной группой по предложенным заданиям на выявление когнитивных нарушений. В частности запоминании, словесном понимании, счете, ассоциативном мышлении и словесно-логической памяти [19].

По данным систематического обзора и мета-анализа Z.Мао, опубликованного в 2015 г. было выявлено, что у пациентов с миастенией хуже результаты с выполнением тестов на память и запоминанием [20].

Eizaguirre M.V. et al., 2017 опубликовал результаты обследования 24 пациентов с диагнозом миастения, у которых было выявлено: у 37,5% нарушение внимания, у 33,3 % ухудшение вербальной памяти, у 29,2 % исполнительных функции [21].

Субъективные жалобы на ухудшение памяти и другие когнитивные нарушения часто встречаются у пациентов с миастенией, однако во многих исследованиях можно найти противоречивые результаты. В одних, описываются нарушение памяти, другие когнитивные нарушения [9,15,22-24] и патологические изменения на ЭЭГ [25-27]. В других, пишется об отсутствии нейропсихологических изменений, сохранении интеллекта, памяти и двигательной активности у пациентов с миастенией [18,28,29].

В данное время активно изучается концепция «утомляемости» когнитивных процессов. Проведенное небольшое исследование оценило уровни когнитивной и физической утомляемости на начальном этапе и после проведения когнитивных тестов, затем сравнило полученные результаты с контрольной группой здоровых людей [30]. Пациенты с миастенией показали высокий уровень утомляемости на начальном этапе и дальнейшее ее повышение после выполнения заданий, что не было обнаружено у контрольной группы. Пациенты с миастенией отметили, что это влияет на их социальную, познавательную и физическую деятельность. Эти замечания отражают точку зрения пациента и необязательно является когнитивным расстройством. Это воспринимаемая пациентом утомляемость является важной проблемой, которая исследуется сейчас [31,32].

Таким образом, проведенный литературный обзор показывает различные данные о состоянии когнитивных функции у больных миастенией. Данные различия могут

быть связаны с формированием выборки пациентов, с использованием различных рейтинговых шкал для оценки нейропсихологического статуса, со степенью выраженности когнитивных нарушений на фоне ремиссии и ухудшения течения заболевания. Изучение данной проблемы является актуальным для дальнейшей тактики ведения этих больных при выявлении когнитивных нарушений.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Гехт Б.М. и др. Антитела к ацетилхолинову рецептору в диагностике миастении и других форм, связанных с патологией нервно-мышечной передачи // Неврологический журнал. – 2003. – Т.8. Прил. 1. – С.19-20.
2. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Давыдова Т.В. и др. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) у больных с поздним началом миастении: клинические и электрофизиологические корреляции // Неврологический журнал. – 2003. – Т. 8. Прил. 1. – С.23-26.
3. Vincent A., Beeson D., Lang B. Molecular targets for autoimmune and genetic disorders of neuromuscular transmission // Eur. J. Biochem. – 2000. – Vol. 267. – P.6717-6728.
4. William D Goldenberg, MD; Richard H Sinert. Emergent Management of Myasthenia Gravis // Medscape. – 2018. - №8. – P. 25-31.
5. Статистические данные «Управление общественного здоровья г. Алматы» за 2019 г.
6. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis // Muscle and Nerve. – 2008. - №37(2). – P. 141–149.
7. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. – М.: Изд. «Литтерра», 2012. - С.94-95.
8. Bohbot V.D., Bures R.J., Nadel L., Ruricka E. Spatial and nonspatial memory involvement in myasthenia gravis // J.Neurol.-1997. - V.244., №8. - P. 529-532.
9. Tucker DM, Roeltgen DP, Wann PD, Wertheimer RI. Memory dysfunction in myasthenia gravis: evidence for central cholinergic effects // Neurology. – 1988. - №38. – P. 1173-1177.
10. Bunce J.G., Sabolek H.R., Chrobak J.J. Intraseptal infusion of the cholinergic agonist carbachol impairs delayed-non-match-to-sample radial arm maze performance in the rat // Hippocampus. – 2004. – Vol.14., №4. – P. 450-459.

11. Hasselmo M.E. The role of acetylcholine in learning and memory // *Current opinion in neurobiology*. – 2006. –Vol.16., №6. – P. 710-715.
12. Kaltsatou A. et al. Cognitive impairment as a central cholinergic deficit in patients with Myasthenia Gravis // *BBA clinical*. – 2015. – Vol. 3. – P. 299-303.
13. Paul RH, Cohen RA, Gilchrist JM, Aloia MS, Goldstein JM. Cognitive dysfunction in individuals with myasthenia gravis // *J Neurol Sci*. – 2000. - №179. – P. 59–64.
14. Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM, Mayes MD, Stress ME, Yaladoo DT. The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease // *Neurology*. – 1996. - №47(6). – P. 1396–1402.
15. Yasuo Iwasaki, Masao Kinoshita, Ken Ikeda, Kiyoshi Takamiya, Toshiya Shiojima. Cognitive Dysfunction in Myasthenia Gravis // *Intern. J. Neuroscience*. – 1990. - Vol. 54. - P. 29-33.
16. Bartel P.R., Lotz B.P. Neuropsychological test performance and affect in myasthenia gravis // *Acta Neurol Scand*. - 1995. - Vol. 91, Iss.4. - P. 266-270.
17. Joshi D., Bhatia M., Gupta S., et al. Cognitive evaluation in myasthenia gravis: A P300 and neuropsychological study // *Neurology Asia*. – 2006. - Vol. 11. – P. 97-102.
18. Marra C, Marsili F, Quaranta D, Evoli A. Determinants of cognitive impairment in elderly myasthenia gravis patients // *Muscle&nerve*. – 2009. - Vol.40, Iss.6. - P. 952-959.
19. Hamed S. et al. Assessment of cognitive function in patients with myasthenia gravis // *Neuroimmunology and Neuroinflammation*. – 2014. – Vol. 1., №3. – P. 141-141.
20. Mao Z. et al. Association between myasthenia gravis and cognitive function: A systematic review and meta-analysis // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2015. – Vol. 18., №2. – P. 131-139.
21. Eizaguirre M.B., Aguirre F, Yastremiz C, Vanotti S, Villa A. Neuropsychological performance in patients with myasthenia gravis // *Medicina (B Aires)*. – 2017. - №77(2). – P. 117-120.
22. Riker WF. Memory impairment in myasthenia gravis // *Neurology*. – 1989. - №39. – P. 611-612.
23. Glennerster A, Palace J, Warburton D, Oxbury S, Newsom-Davis J. Memory in myasthenia gravis: neuropsychological tests of central cholinergic function before and after effective immunologic treatment // *Neurology*. – 1996. - №46. – P. 1138-1142.
24. Paul RH, Cohen RA, Gilchrist JM, Aloia MS, Goldstein JM. Cognitive dysfunction in individuals with myasthenia gravis // *J Neurol Sci*. – 2000. - №179. – P. 59-64.
25. Hokkanen E, Toivakka E. Electroencephalographic findings in myasthenia gravis 180 EEG recordings of 109 patients // *Acta Neurol Scand*. – 1969. - №45. – P. 556-567.
26. Tartara A, Mola M, Manni R, Moglia A, Lombardi M, Poloni M, Piccolo G. EEG findings in 118 cases of myasthenia gravis // *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. – 1982. - №12. – P. 275-279.
27. Kazis A, Pappa P, Xafenis D. EEG finding in myasthenia gravis // *Electromyogr Clin Neurophysiol*. – 1984. - №24. – P. 577-582.
28. Feldmann R, Kiefer R, Wiegard U, Evers S, Weglage J. Intelligence, attention, and memory in patients with myasthenia gravis // *Nervenarzt*. – 2005. - №76. – P. 962-966.
29. Sitek EJ, Bilinska MM, Wieczorek D, Nyka WM. Neuropsychological assessment in myasthenia gravis // *Neurol Sci*. – 2009. - №30. – P. 9-14.
30. Paul RH, Cohen RA, Zawacki T, Gilchrist JM, Aloia MS. What have we learned about cognition in myasthenia gravis?: a review of methods and results // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2001. - №25(1). – P. 75–81.
31. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy // *Neurology*. – 2013. - №80(4). – P. 409–416.
32. Symonette CJ, Watson BV, Koopman WJ, Nicolle MW, Doherty TJ. Muscle strength and fatigue in patients with generalized myasthenia gravis // *Muscle Nerve*. – 2010. - №41(3). – P. 362–369.

**А.Ж. Кудебаева, С.Т. Туруспекова**

**МИАСТЕНИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ КОГНИТИВТІК  
ФУНКЦИЯЛАРЫНЫҢ ЖАҒДАЙЫ  
(ӘДЕБИ ШОЛУ)**

**Түйін:** Мақалада миастениямен ауыратын науқастардың когнитивтік функцияларының жағдайы туралы соңғы жыл әдебиеттерге шолу келтірілген. Когнитивтік бұзулары миастениямен ауыратын науқастардың орталық холинергиялық жетіспеушілікпен байланысты. Ми құрылымдарында жүйке-синапстың постсинаптикалық қабықшасындағы рецепторларға ұқсас құрылымды және генетикалық ацетилхолин рецепторлары бар. Осы рецепторлар арасындағы антиденелердің өзара әрекеттесуі миастения грависінде когнитивтік бұзылыстың пайда болуына әкелуі мүмкін. Миастениямен ауыратын науқастардағы когнитивтік функциялардың жай-күйі туралы әдебиеттерді қарау кезінде алынған әртүрлі мәліметтер бұл мәселені зерттеудің өзектілігі мен маңыздылығын растайды.

**Түйінді сөздер:** когнитивтік функциялары, миастения, нейропсихологиялық бейін

A. Kudebayeva, S. Turuspekova

**THE STATE OF COGNITIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS  
(LITERATURE REVIEW)**

**Resume:** The article provides a review of recent literature on cognitive functions in patients with myasthenia gravis. Cognitive impairment is associated with central cholinergic deficiency. In the structures of the brain there are acetylcholine receptors structurally and genetically similar to receptors on the postsynaptic membrane of the neuromuscular synapse. Cross-interaction of antibodies between these receptors can cause the formation of cognitive impairment in myasthenia gravis. Various data obtained during the literature review on the state of cognitive functions in patients with myasthenia confirm the relevance and importance of studying this problem.

**Keywords:** cognitive functions, myasthenia gravis, neuropsychological profile