



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.2.043>



Федулов А.С.✉, Благочинная К.В., Борисов А.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Когнитивные и нейропсихологические нарушения у пациентов с рассеянным склерозом: фокус на верификацию и диагностику малораспознаваемых симптомов заболевания (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: обзор литературы, написание текста, редактирование – Федулов А.С., Благочинная К.В., Борисов А.В.

Подана: 17.03.2023

Принята: 19.06.2023

Контакты: fedulov@tut.by

Резюме

В статье представлена эволюция понимания диагностической и прогностической значимости когнитивных (КН) и нейропсихологических нарушений (НПН) у пациентов с рассеянным склерозом (РС) и обоснование рассмотрения их в качестве самостоятельной составляющей клинического диагноза. Проводится оценка клинических проявлений КН и НПН и вопросов применения различных методов их выявления. Как показывает анализ литературных данных, наиболее частыми, мало распознаваемыми симптомами РС являются когнитивная дисфункция, усталость / повышенная утомляемость и депрессия. Полное нейропсихологическое исследование позволяет с высокой степенью достоверности выявить клинические особенности КН у конкретного пациента, мониторировать их состояние как в случае естественного течения заболевания, так и в условиях применения того или иного варианта (медикаментозная терапия, когнитивная реабилитация) их коррекции. Важным компонентом диагностического процесса является сопоставление клинических и нейровизуализационных данных. Представлены данные о влиянии болезнь-модифицирующей терапии РС на основные проявления КН и НПН, описаны современные технологии когнитивной реабилитации с учетом результатов проведенных доказательных исследований. В качестве иллюстративного материала приводится предварительная оценка собственных когортных исследований КН/НПН в белорусской популяции.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, нейропсихологическая дисфункция, когнитивное тестирование, когнитивная реабилитация, болезнь-модифицирующая терапия

Alexander S. Fedulov✉, Ksenia V. Blagochinaya, Alexey V. Borisov
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Cognitive and Neuropsychological Disorders in Patients with Multiple Sclerosis: A Focus on Verification and Diagnosis of Poorly Recognized Disease Symptoms (A Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: literature review, text writing, editing – Alexander S. Fedulov, Ksenia V. Blagochinaya, Alexey V. Borisov.

Submitted: 17.03.2023

Accepted: 19.06.2023

Contacts: fedulov@tut.by

Abstract

The article presents the evolution of understanding of cognitive impairment (CI) and neuropsychological disorders (NPD) diagnostic and prognostic significance in patients with multiple sclerosis (MS) and substantiates their consideration as an independent component of the clinical diagnosis. Clinical manifestations of CI and NPD are evaluated, and the application of various methods for their detection is discussed. As the analysis of the literature data shows, the most common and poorly recognized symptoms of MS are cognitive dysfunction, fatigue and depression. A complete neuropsychological examination allows identifying with a high degree of reliability clinical features of CI in a particular patient, monitoring their condition both in the case of a natural course of the disease and in conditions of application of one or another option (drug therapy, cognitive rehabilitation) of their correction. Comparing clinical and neuroimaging data constitutes an important component of the diagnostic process. Data on the impact of MS disease-modifying therapy on the main manifestations of CI and NPD are presented, and modern technologies of cognitive rehabilitation are described taking into account the results of evidence-based studies carried out. As illustrative material, a preliminary estimation of own cohort CI/NPD studies in the Belarusian population is presented.

Keywords: multiple sclerosis, cognitive impairment, neuropsychological dysfunction, cognitive testing, cognitive rehabilitation, disease-modifying therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее частых неврологических симптомов является нарушение когнитивных функций (КФ). Под КФ принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К ним относятся память, гнозис, речь, праксис и интеллект [1]. Поскольку КФ связаны с интегрированной деятельностью головного мозга в целом, когнитивная недостаточность закономерно развивается при самых разнообразных очаговых и диффузных поражениях головного мозга.



Наиболее частыми, малораспознаваемыми симптомами РС являются когнитивная дисфункция, усталость / повышенная утомляемость и депрессия [2, 3].

Неоспоримые успехи достигнуты в лечении РС в связи с широким применением препаратов группы болезнь-модифицирующей терапии (БМТ). В результате внедрения в повседневную клиническую практику БМТ существенно снизилась ежегодная частота обострений, количество новых очагов и очагов, накапливающих контраст при проведении МРТ, значительно замедлялось нарастание инвалидизации и стабилизировалось качество жизни пациентов [4]. Однако запущенные уже в дебюте заболевания процессы нейродегенерации в той или иной степени выраженности, с той или иной распространенностью во временном и пространственном континууме представлены у каждого пациента с РС. В свете рассмотрения когнитивной дисфункции при РС, как одной из самых драматических составляющих заболевания,

Таблица 1

Примеры нейропсихологических тестов, направленных на исследование когнитивных доменов в клинических исследованиях

Table 1

Examples of neuropsychological tests to assess cognitive domains in clinical studies

Когнитивный домен	Краткое описание домена	Нейропсихологические инструменты (тесты)
Память и обучение	Способность воспринимать новую информацию, хранить информацию длительный срок и извлекать предварительно сохраненную информацию	Тест Рея (RAVLT) Калифорнийский тест (CVLT-2) Шкала памяти Векслера (WMS-4) Тест на местонахождение (LLT)
Исполнительные функции	Обновление (кратковременная память), планирование, контроль, изменение и подавление поведенческих реакций	Тест лондонской башни (TOL) Тест построения маршрута (TMT) Висконсинский тест сортировки карт (WCST) Тест Струпа (ST)
Внимание и скорость обработки информации	Выбор уместной информации, многозадачность, поддержание состояния бдительности и ментальной скорости, с которой происходит обработка информации	Тест символьных цифр/модальностей (SDMT) Тест серийных прибавлений (PASAT)
Праксис и моторная функция	Когнитивные процессы, которые составляют основу базовых моторных функций и сложных действий	Тест Рея – Остеррица (RCFT) Тест визуально-моторной интеграции Бира – Буктеница (VMI)
Вербальная функция	Навыки коммуникации, восприятие информации и вербального самовыражения	Бостонская батарея диагностики афазии (BDAE), тест вербальной способности (VFT)
Восприятие	Обработка визуальной, звуковой и тактильной информации низкого и высокого порядка	Тест на цветовую слепоту Ишихары Батарея восприятия визуальных объектов (VOSP) Тест зрительной ретенции Бентона (BVRT)
Общая когнитивная способность	Скринирование в отношении общего когнитивного снижения, независимо от отдельных когнитивных доменов; интеллект	Малая шкала определения ментального статуса (MMSE) Кембриджское когнитивное обследование (CAMCOG-R) Монреальский опросник (MoCA) Шкала Векслера для определения интеллекта у взрослых (WAIS-4)

чрезвычайно актуален взгляд на эту нозологию как на так называемое тлеющее заболевание (smouldering multiple sclerosis) [5].

Для оценки КФ используются нейропсихологические методы исследования. Они представляют собой различные тесты и пробы на запоминание и воспроизведение слов и рисунков, узнавание образов, решение интеллектуальных задач, исследование движений и пр. [1, 6]. Полное нейропсихологическое исследование позволяет с высокой степенью достоверности выявить клинические особенности когнитивных нарушений (КН) у конкретного пациента, мониторировать их состояние как в случае естественного течения заболевания, так и в условиях применения того или иного варианта (медикаментозная терапия, когнитивная реабилитация) их коррекции (табл. 1).

В то же время следует учитывать, что расстройства тревожно-депрессивного спектра, которые нередко наблюдаются у пациентов с РС, могут являться причиной субъективной забывчивости, что требует проведения дифференциальной диагностики с истинным КН. Грамотное использование нейропсихологического исследования КН позволяет применять результаты оценки когнитивных функций в качестве критериев эффективности терапевтического вмешательства.

■ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое воспалительное иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся возникновением очагов демиелинизации и нейронального повреждения, которые функционально и/или анатомически (белое вещество ЦНС, кора, таламус, гиппокамп) связаны с компартментами головного мозга, вовлеченными в когнитивные процессы [7, 8].

Терапия РС включает в себя препараты, модифицирующие болезнь (болезнь-модифицирующая терапия (БМТ)), которые уменьшают воспаление, а также лечение рецидивов и симптомов РС. Принятие клинических решений о применении БМТ РС и их сложный мониторинг занимают много времени на консультациях у специалистов по РС, оставляя меньше времени для лечения повседневных симптомов пациентов. Поэтому в настоящее время становится все более актуальной ведущая/уникальная роль неврологов как госпитального, так и амбулаторного звена в управлении симптомами пациентов в рамках медицинской помощи.

За последние 2 декады существенно возрос клинический и исследовательский интерес к природе и распространенности таких малораспознаваемых (упущенных) симптомов РС, каковыми являются КН.

Тяжесть и тип КН различаются от пациента к пациенту и могут наблюдаться как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. КН при РС, основанные на результатах многих исследований, последовательно демонстрируют снижение в следующих когнитивных доменах: способности удерживать внимание в течение длительного времени, извлечении информации, полученной после временной задержки, скорости обработки информации, пространственном визуальном восприятии, способности к абстрагированию и беглости речи. Исследования распространенности в социальных и клинических выборках показывают, что у 53–65% госпитализированных пациентов с РС развиваются КН [6, 8]. КН вносят значительный вклад в статус инвалидности пациентов, однако значительной корреляции между когнитивными нарушениями и физической инвалидностью нет [7, 9].



Тем не менее известно, что КН снижают качество жизни пациентов, что связано с ограничением участия и функционирования в повседневной жизни – вождении автомобиля, принятии медицинских решений, соблюдении режима лечения, управлении финансами и работой. Кроме того, КН обуславливают проблемы с трудоустройством. Например, через 7 лет после постановки диагноза только 54,4% пациентов с РС остаются на работе, что напрямую связано с наличием КН на момент постановки диагноза РС или вскоре после него [8, 10].

Наиболее распространенными КН при РС являются замедление скорости когнитивной обработки информации и снижение эпизодической памяти, а также трудности в исполнительской функции, беглости речи и визуально-пространственном анализе. Когнитивное снижение часто возникает на ранних стадиях заболевания, но нарушения более распространены и могут качественно отличаться (например, дефицит рабочей памяти) у пациентов на поздней стадии прогрессирования болезни.

Самоотчеты пациентов о когнитивных функциях не считаются надежным показателем, поскольку они в большей степени коррелируют с депрессией, а не с когнитивными нарушениями [11]. В этой связи отмечено, что с объективно оцененным состоянием когнитивного статуса лучше коррелирует информация, полученная от окружения пациента (родственников, медицинского персонала), и данные, содержащиеся в медицинской документации [12]. При подозрении на когнитивную дисфункцию необходимо провести объективную нейропсихологическую оценку [13].

Ввиду того, что нарушение памяти является одним из наиболее распространенных симптомов, отмечаемых у пациентов с РС, очевидно, что к этой проблеме привлечено особое внимание с позиции клинических фенотипов и вариантов клинического течения заболевания.

Поскольку природа и источник нарушения памяти все еще обсуждаются в профессиональной литературе, основной вопрос в этой связи заключается в том, является ли потеря памяти результатом дефицита процесса усвоения информации, дефицита кодирования или способности к извлечению. В ряде исследований было установлено, что, хотя пациенты с РС демонстрируют относительно нормальные функции краткосрочной памяти, они испытывают трудности в запоминании долгосрочной информации, причем эти трудности возрастают по мере того как подвергаются воздействию различных отвлекающих факторов (помех) [9, 14, 15]. В области вербальной памяти описаны трудности в спонтанном извлечении информации при улучшении выполнения задач на распознавание. При исследовании задач невербальной памяти были продемонстрированы недостатки в припоминании визуальной информации. Было обнаружено, что при сравнении пациентов с РС с контрольной группой они демонстрируют худшие показатели в запоминании практических форм и их пространственного расположения [14–16]. Ron MA et al. [17] даже утверждали, что нарушения памяти у пациентов с РС более заметны при зрительных стимулах, чем при вербальных. В том же исследовании была обнаружена корреляция между когнитивным снижением и степенью поражения мозга и длительностью заболевания. Что касается влияния различных характеристик заболевания на функции памяти, Gaudino E. et al. [16] обнаружили, что пациенты с РС в поздней стадии прогрессирования заболевания демонстрируют дефицит в получении информации. Однако их показатели в заданиях на идентификацию не отличались от показателей контрольной группы. Большинство исследований, проведенных среди пациентов с РС, были

построены на парадигме уровня осведомленности при получении новой информации. В более позднем исследовании, проведенном Fisk JD, Archibald CJ [18], изучали функции памяти в различных условиях: эксплицитную и имплицитную память. В своем исследовании указанные авторы использовали задачу завершения корней слова, чтобы разделить эксплицитное и имплицитное обучение. Было обнаружено, что, хотя у испытуемых с РС диагностировано когнитивное снижение, они показали нормальную производительность в заданиях, проверяющих неинтенциональное обучение, и низкую производительность в заданиях, проверяющих интенциональное обучение. Пациенты с РС без диагноза когнитивного снижения выполняли все задания на том же уровне, что и группа контрольных испытуемых. Данное исследование подтверждает предположение Grafman J et al. [19] о том, что имплицитный процесс приобретения информации основан на сохранных структурах коры головного мозга, а процесс преднамеренного обучения более тесно связан с подкорковыми структурами, а именно: основная причина нарушения имплицитного обучения у пациентов с РС, страдающих когнитивным снижением, связана с нарушением связи между областями коры головного мозга и подкорковыми структурами. Что касается показателей автобиографической памяти при рассеянном склерозе, Kenealy PM et al. [20] было установлено, что почти 66% пациентов с РС демонстрируют нарушения автобиографической памяти, причем способность к запоминанию эпизодических автобиографических событий нарушена в большей степени, чем способность к запоминанию семантической автобиографической информации. Следует отметить, что в данном исследовании изучались пациенты на поздней стадии заболевания, что может объяснить серьезность продемонстрированных недостатков. Подтверждающие результаты были получены в ходе клинических исследований с пациентами, получившими черепно-мозговую травму.

De Sonnevile LMJ et al. [21], обследуя пациентов с РС, использовали нейропсихологическую батарею тестов, предназначенную для оценки расщепленного внимания, способности фокусировать внимание, удерживать внимание в течение длительного времени и исполнительных функций. Значительные нарушения были обнаружены у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой во всех исследуемых доменах. Кроме того, пациенты в поздней – развитой (вторично-прогрессирующей клинической формой) стадии заболевания значительно уступали группе пациентов с дебютными проявлениями РС при рецидивирующе-ремиттирующем клиническом фенотипе. Наряду с предыдущими результатами, продемонстрированными Rao SM et al. [22], была обнаружена значительная корреляция между подтипом и длительностью заболевания и снижением когнитивных функций.

Тест PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) является наиболее используемым для выявления дефектов в области рабочей памяти и обработки информации, и он был включен в качестве центральной части для этих целей в специальную батарею методов, разработанную для пациентов с РС, – MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite). Fisk JD и Archibald CJ [18] отметили определенную сложность в интерпретации результатов этого теста, поскольку повышение уровня сложности задания приводит к исполнительской стратегии разбивки на части, что может маскировать истинные способности пациента. Сообщая об ошибках в доменах, тестирующих обработку визуальной информации, Laatu et al. [23] использовали визуально отображаемые объекты, чтобы определить, есть ли дефицит на определенных этапах обработки



информации, который может присутствовать у пациентов с РС. Результаты показали, что пациенты с РС с диагностированным когнитивным снижением испытывали трудности при выполнении заданий, требующих различения и идентификации визуальных форм (ранняя стадия обработки информации) и способности ассоциировать объекты в соответствии с семантико-лексической информацией. В связи с большой вариативностью между различными группами пациентов была выдвинута гипотеза, что даже когнитивно нормальные пациенты с РС могут испытывать трудности в обработке визуальной информации.

Важно отметить, что стандартные нейропсихологические тесты в некоторых случаях не позволяют выявить клинически проявляющиеся когнитивные нарушения и когнитивные жалобы пациентов, которые могут быть спутаны с другими субъективными симптомами (сопутствующими заболеваниями) [9]. Так, на когнитивные функции могут влиять эмоциональный стресс, депрессия, нарушения сна, менопауза, старение или усталость. Кроме того, некоторые лекарственные препараты, принимаемые пациентами и не относящиеся к группе препаратов БМТ, могут ухудшать когнитивные функции.

■ ПАТОГЕНЕЗ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Точные механизмы, лежащие в основе КИ при РС, до сих пор в значительной степени неизвестны. В целом утверждается, что патогенез когнитивных изменений (КИ), связанных с РС, является многофакторным. Патологические изменения в пораженном и нормально выглядящем белом веществе ЦНС и специфических нейронных структурах серого вещества могут играть решающую роль [8, 9, 24], наряду с изменениями в физиологическом взаимодействии между иммунной и нервной системами, оказывая особое влияние на синаптическую передачу и пластичность [24, 25].

Хотя ряд факторов препятствует определению конкретных структур и/или схем ЦНС, связанных с конкретными когнитивными областями, можно предположить, что распространенные очаговые поражения белого вещества могут быть в основном связаны с нарушением скорости обработки информации, что позволяет рассматривать КИ, связанные с РС, как синдром разъединения [26–28]. В ранних МРТ-исследованиях поражение белого вещества на T2-взвешенных сканах частично коррелировало с тяжестью КИ при РС [29]. Более поздние исследования, основанные на усовершенствованных методах МРТ, таких как перенос намагниченности, диффузионная тензорная томография, релаксометрия T1 и восстановление двойной инверсии, выявили более тонкие и распространенные повреждения мозга, которые достоверно коррелируют с когнитивным снижением [30–36].

Более того, последние данные свидетельствуют о том, что повреждение таламуса может способствовать нарушению кортико-субкортикальных и кортико-кортикальных связей [36]. С другой стороны, вовлечение областей коры головного мозга может объяснять затруднения, испытываемые пациентами с РС в определенных когнитивных областях; такие проблемы возникают у них в области обучения и памяти при повреждении гиппокампа или исполнительных функций при изменениях в лобной доле [7, 30, 37–40]. Как объемы серого вещества, так и очаговые повреждения коры были связаны с когнитивными нарушениями при РС [34, 35, 41–43]. Кроме того, диффузные, опосредованные иммунологическими нарушениями функциональные

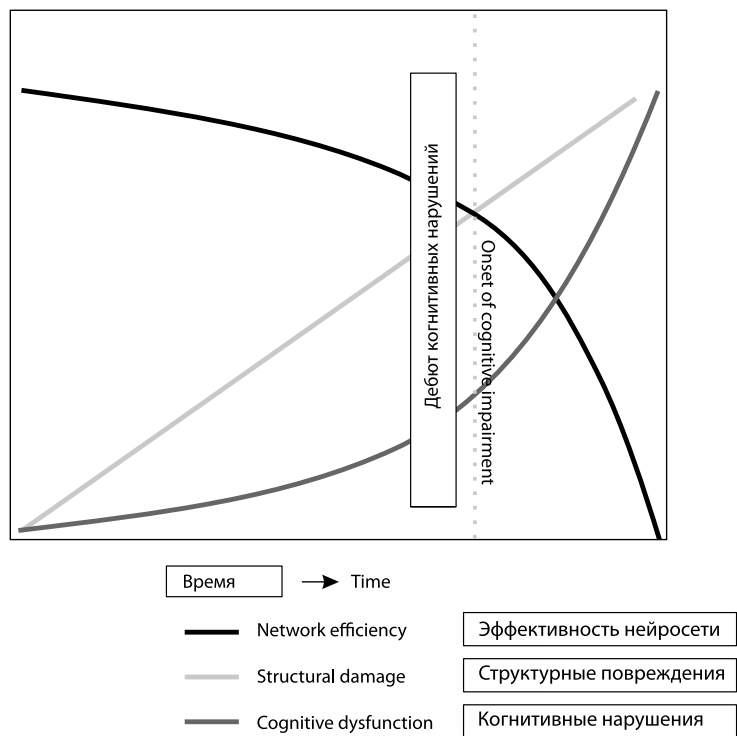


Рис. 1. Гипотеза о коллапсе сети как причине развития когнитивных нарушений при РС

Примечание: на ранних стадиях РС структурные повреждения незначительны, поэтому эффективность сети остается относительно высокой. По мере накопления структурных повреждений со временем уровень эффективности сети падает, вызывая коллапс сети после превышения критического порога (обозначен пунктирной линией). После этого сеть не может нормально функционировать и развивается когнитивное расстройство (Schoonheim M.M. et al. [49]).

Fig. 1. Hypothesis of network collapse as a cause of cognitive impairment in MS

Note: in the early stages of MS, structural damage is insignificant, so network efficiency remains relatively high. As structural damage is accumulated, the network efficiency decreases over time, causing network collapse after exceeding a critical threshold (indicated by the dashed line). Thereafter, the network cannot function normally, and cognitive impairment develops (Schoonheim M.M. et al. [49]).

изменения синаптической ГАМК-ергической и глутаматергической передачи способствуют нарушению функционирования нейронных сетей [39, 44, 45]. Интересно отметить, что сочетание оценки жидкостных биомаркеров / показателей крови и визуализационных паттернов с использованием кросс-модальных биомаркеров может повысить точность прогнозирования КИ при РС [47].

Другие патогенетические механизмы, менее изученные при когнитивной дисфункции, связанной с РС, такие как изменения в метаболических путях и устойчивости митохондрий, связанные с различными психиатрическими, неврологическими и нейродегенеративными заболеваниями, могут способствовать КИ, оказывая особое влияние на социальное познание и социальное функционирование [48].



С более комплексной точки зрения все вышеупомянутые механизмы действуют синергетически, вызывая нарушения структурных и функциональных связей, которые являются основой нормального функционирования мозга. Повреждение областей мозга (т. е. узлов сети), а также их анатомических (т. е. краев сети) и функциональных связей постепенно снижает эффективность нейрональной сети мозга вплоть до «коллапса сети», что связано с ускорением нейродегенерации и клинического и когнитивного ухудшения [49] (рис. 1).

■ ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Тесты, используемые в клинической нейропсихологии, в большинстве случаев описывают один или более аспектов когнитивных доменов, представляющих собой теоретические конструкты, в которые вовлечены сразу несколько когнитивных процессов (табл. 2). К примеру, тест памяти, в котором присутствуют серии слов для запоминания, направлен на определение вербальной функции памяти как компонента когнитивного домена памяти. При этом в тесте типично задействованы такие процессы, как внимание, кодирование информации, консолидация, хранение и извлечение информации. Тест базируется на слуховом восприятии и обработке речевых сигналов.

Часто используется следующая широкая классификация когнитивных доменов: обучение и память, исполнительная функция, внимание и скорость обработки информации, праксис, моторные функции, язык и восприятие. В дополнение к вышеописанному, интеллект часто считается отдельным доменом, который отражает общие когнитивные способности индивида, основанные на вышеприведенных индивидуальных доменах [14]. При оценке когнитивного дефицита определяют, насколько у пациента или группы пациентов имеются КН в сравнении с референтной группой и характер этих нарушений: существуют ли избирательные дефициты одной или более когнитивных функций или домена.

Путем определения сочетания КН в разных доменах исследователь может соотнести эту информацию с церебральной дисфункцией в общем (диффузные изменения) или специфическими поражениями в работе определенных отделов головного мозга (фокальные изменения). Хотя нейропсихологическое исследование само по себе не способно определить, присутствуют ли у пациента органические поражения, а также точно выявить сторону и локализацию повреждения, оно предоставляет информацию о когнитивных функциях (КФ), которая интерпретируется в сочетании с другими диагностическими мероприятиями, например данными нейровизуализации или клиническими данными.

Нейропсихологическое исследование может проводиться с использованием 2 подходов. В первом инструменты когнитивного скрининга используются для установления различий между здоровыми людьми и пациентами со специфическими нарушениями, такими как деменция при болезни Альцгеймера, дисфункция передних отделов лобной доли или афазия. Во втором несколько тестов, каждый из которых оценивает специфическую КФ, назначаются в комбинациях для определения взаимосвязи со специфическим заболеванием головного мозга, нарушением развития или психиатрическим синдромом.

Хотя высокая частота встречаемости КН признана на поздних стадиях РС, момент, когда когнитивные изменения впервые проявляются, четко не определен. Вполне

Таблица 2
Основные валидированные тесты на когнитивные нарушения при рассеянном склерозе

Название теста	Назначение	Время проведения	Составляющие модули теста	Целевой когнитивный домен
Краткая повторяемая батарея нейропсихологических тестов (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests, BRB-N)	Нейропсихологическая батарея тестов для РС	25–30 мин	Тест на избирательное вспоминание	Вербальное обучение и память
			10/36 или 7/24 тесты пространственного запоминания	Зрительно-пространственное обучение и память
			Тест сопоставления символов и знаков (Symbol Digit Modalities Test, SDMT)	Скорость обработки информации
			Слуховой тест на сложение чисел в заданном темпе (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT)	Рабочая память и/или скорость обработки информации
			Тест на составление списка слов или контролируемый устный тест на ассоциацию слов	Беглость устной речи и/или подбор слов
Минимальная оценка когнитивной функции при рассеянном склерозе (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis, MACFIMS)	Нейропсихологическая батарея тестов для РС	90 мин	Слуховой тест на сложение чисел в заданном темпе (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT)	Рабочая память и/или скорость обработки информации
			Тест сопоставления символов и знаков (Symbol Digit Modalities Test, SDMT)	Скорость обработки информации
			Калифорнийский тест вербального обучения – 2 (California Verbal Learning Test-2, CVLT-2)	Вербальное обучение и память
			Краткий тест визуально-пространственной памяти	Зрительно-пространственное обучение и память
			Субтест на разновидность системы исполнительных функций Делиса – Каплана	Исполнительное функционирование и решение проблем
			Суждение о линейной ориентации	Визуально-пространственная обработка
			Контролируемый устный тест на словесную ассоциацию	Беглость устной речи или подбор слов
Краткая международная оценка когнитивных функций при рассеянном склерозе Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)	Батарея скрининговых когнитивных тестов при РС	15 мин	Тест сопоставления символов и знаков (Symbol Digit Modalities Test, SDMT)	Скорость обработки информации
			Калифорнийский тест вербального обучения – 2 (California Verbal Learning Test-2, CVLT-2)	Вербальное обучение и память
			Краткий тест визуально-пространственной памяти	Зрительно-пространственное обучение и память



Table 2
Common neuropsychological tests applied in MS research

Battery	Purpose	Time	Individual tests included	Target cognitive domain
Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N)	Neuropsychological test battery for MS	25–30 min	Selective Reminding Test	Verbal learning and memory
			10/36 Spatial Recall Test or 7/24 Spatial Recall Test	Visuospatial learning and memory
			Symbol Digit Modalities Test	Processing speed
			Paced Auditory Serial Addition Test	Working memory and/or processing speed
			Word list generation test or Controlled Oral Word Association Test	Verbal fluency and/or word retrieval
Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)	Neuropsychological test battery for MS	90 min	Paced Auditory Serial Addition Test	Working memory and/or processing speed
			Symbol Digit Modalities Test	Processing speed
			California Verbal Learning Test-2	Verbal learning and memory
			Brief Visuospatial Memory Test-Revised	Visuospatial learning and memory
			Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Subtest	Executive functioning and problem solving
			Judgment of Line Orientation	Visuospatial processing
			Controlled Oral Word Association Test	Verbal fluency or word retrieval
Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)	Cognitive screening battery for MS	15 min	Symbol Digit Modalities Test	Processing speed
			California Verbal Learning Test-2	Verbal learning and memory
			Brief Visuospatial Memory Test	Visuospatial learning and memory

Note: MS – multiple sclerosis.

вероятно, что КН не диагностируются на ранних стадиях даже после нейропсихологической оценки, и действительно, наличие когнитивных изменений, по-видимому, не сильно коррелирует с их продолжительностью. Тем не менее точное измерение является важным аспектом комплексного ведения пациента. Обычная клиническая оценка невролога не обладает достаточной чувствительностью в выявлении КН по сравнению со стандартными нейропсихологическими тестами.

Это связано как с недостоверными данными, получаемыми от самих пациентов, так и с использованием в клинической практике недостаточно релевантных тестов оценки когнитивных функций. Наиболее часто используемыми являются MMSE (Mini-Mental State Examination) и MoCA (Montreal Cognitive Assessments), которые тестируют в основном корковые функции; кратковременную потерю памяти, афазию,

апраксию, конструирование и ориентацию – области, которые обычно поражаются при деменции, но не при РС. С учетом заложенных в указанные тесты ограничений тестирования внимания и исполнительных функций они не являются чувствительными или специфическими тестами для доказательного выявления КН при РС.

До настоящего времени не предложено единого теста, измеряющего когнитивные проблемы при РС. Имеются некоторые скрининговые инструменты, но ни один из них не является совершенным. В научных исследованиях часто используется тест PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test). Он занимает несколько минут и состоит из задания, измеряющего сложение и повторение предыдущих чисел. Это может быть умеренно стрессовым. Формальное нейропсихологическое обследование – лучший тест для оценки тревожных когнитивных изменений при РС. Во время нейропсихологического обследования используется множество тестов для измерения памяти, внимания и многих других составляющих познания. Скорость когнитивной обработки обычно оценивается как объем работы, выполненной за определенное время (например, количество выполненных пунктов).

Существует несколько познавательных аккумуляторов (батарей тестов), разработанных для РС, включающих тесты на обработку эпизодической памяти (например, количество выученной и запомненной информации: слов, визуальных стимулов), скорость, память и другие функции, которыми занимаются отдельно квалифицированные специалисты.

Анализ наиболее распространенных тестовых заданий указывает, что тест SDMT (тест модальностей символов и цифр (Symbol Digit Modalities Test)), краткий тест зрительно-пространственной памяти BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test-Revised) и тест избирательного напоминания или тест вербального обучения CVLT-II (California Verbal Learning Test Second Edition) являются наиболее чувствительными и наиболее доступными на сегодняшний день заданиями для когнитивного мониторинга при РС.

SDMT является наиболее чувствительным, вероятно, потому, что хорошее выполнение зависит от ряда функций, затронутых РС (в основном скорость обработки информации, а также память и визуальное сканирование). Хотя РС не соответствует нейропсихологическим стандартам, необходимость даже 15-минутного тестирования один на один для каждого пациента непрактична, поэтому когнитивный мониторинг не является частью оценки стандартного лечения РС. Компьютеризированный тест может стать достойной альтернативой обычной оценке с помощью бумаги и карандаша. Например, Processing Speed Test (PST) – это планшетный тест, разработанный в соответствии с SDMT (и являющийся частью MS Performance).

Качество батареи тестов, используемых для оценки при РС, должно определяться на основе следующих параметров: стандартизации, способности дифференцировать популяцию РС от контрольной группы, надежности процедуры «тест-ретест», наличия нормативных данных и эффектов обучения. Батарея кратких нейропсихологических тестов на повторение BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) состоит из 5 различных нейропсихологических тестов: выборочного припоминания, пространственного припоминания, символических цифровых режимов, ритмического серийного слухового сложения и теста на составление списка слов. Он был валидирован как чувствительный показатель ранних когнитивных изменений при РС с чувствительностью 71% и специфичностью 94%, который позволяет отличить пациентов с когнитивными нарушениями от пациентов с когнитивно интактным РС.



Его проведение занимает 45 минут и требует наличия персонала, подготовленного в области нейропсихологии. PASAT особенно подвержен эффекту обучения при повторении, который обычно не стабилизируется, пока не будет повторен по крайней мере 3 раза для 1 участника. Оба теста являются наиболее часто используемыми и валидированными нейропсихологическими батареями тестов для РС. Они сравнимы по своей дискриминационной способности с одинаковой способностью различать пациентов с РС и здоровых людей. Поскольку оба теста занимают много времени и требуют специальных материалов и опытных нейропсихологов для проведения и интерпретации, они не используются в повседневной клинической практике.

В 2012 г. экспертная группа рекомендовала Краткий международный опросник когнитивной оценки при рассеянном склерозе (Brief International Cognitive Assessment for MS – BICAMS) [25], который является относительно коротким, простым в проведении и не требует привлечения специализированного персонала. Этот набор состоит из 3 инструментов, которые считаются чувствительными для выявления когнитивной дисфункции у пациентов с рецидивно-ремиттирующим РС, включая адаптацию теста Rao SM et al. [21], тест символично-цифровых модальностей (SDMT) [50], начальные учебные тесты второй версии Калифорнийского вербального теста (California Verbal test на обучение (CVLT-II)) [51] и начальные проверочные испытания пересмотренного краткого теста на визопропаценственную память (BVMТ-R) [52]. Международные стандарты для валидации BICAMS были разработаны для облегчения валидации и использования во многих странах [53, 54].

Диагноз вероятного легкого или умеренного когнитивного нарушения может побудить человека с РС начать вести более «здоровый для мозга» образ жизни, если он еще этого не сделал [9]. Marrie и Horwitz [9] утверждают, что хотя воздействие коморбидности на течение хронических заболеваний является общепризнанным, тем не менее ее влиянию на основную нозологию все еще уделяется недостаточно внимания.

Подводя итог вышеизложенному, необходимо отметить следующее:

- РС может вызывать различные типы повреждения когнитивной системы.
- Хотя способность выявлять когнитивные трудности улучшилась за последние несколько лет, существует еще множество пациентов, которым не выставляют диагноз когнитивных расстройств.
- Более того, у пациентов с РС и КН научно обоснованного объяснения их этиологии не предложено, поскольку до сих пор мало что известно об их относительном вкладе в основной процесс когнитивной дисфункции.
- Существует также слабая корреляция между симптомами когнитивных нарушений и традиционными МРТ-измерениями структурных повреждений головного мозга.

В настоящее время неврологи в лучшем случае проводят тест MMSE в качестве скринингового инструмента для выявления КН при РС. Это связано с тем, что формальная когнитивная оценка, проводимая нейропсихологами, может быть дорогостоящей и требовать нескольких часов, квалифицированного персонала и специального оборудования. Кроме того, нейропсихологическая оценка должна учитывать коморбидность и проводить различие между КН и другими причинами воспринимаемого ухудшения, включая тревогу, депрессию и качество жизни. Нейропсихологические батареи дают количественные показатели, и нарушение обычно

определяется как показатели ниже выбранного порога (например, $\pm 1,5$ SD / стандартного отклонения нормы). Однако определения нарушений менялись в разных исследованиях, что влияло на распространенность нарушений. В будущих работах, как это подчеркивают эксперты, следует лучше характеризовать группы пациентов с РС как группы с изолированными или комбинированными фенотипами нарушений (например, ухудшение памяти, но интактная скорость, и наоборот, ухудшение скорости и сохранение домена памяти) и использовать более чистые показатели каждой когнитивной области (например, латентные переменные или комплексные показатели области).

■ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И НЕЙРОАНАТОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РС

Последние разработки в области магнитно-резонансной томографии (МРТ) показывают лучшую связь с когнитивными изменениями по сравнению с традиционными патоморфологическими показателями демиелинизации и позволяют более точно понять ее патогенез. В литературе представлены модели КН при РС, связанные с результатами нейровизуализации [55]. Особое внимание уделяется данным, полученным на ранних стадиях РС после постановки диагноза [56]. Фактически растет арсенал протоколов оценки МРТ, основанных на функциях (например, функциональная и эффективная связность (ЭС) и создание карт дисконнективности), позволяющих понять причинно-следственные связи, которые могут быть нарушены [57]. Оценки ЭС, полученные с помощью функциональной МРТ (фМРТ), позволяют количественно оценить информационные потоки в нейронных сетях. Таким образом, ЭС позволяет исследовать причинно-следственные связи между областями коры головного мозга, которые имеют большое значение для поведения биологических сетей и могут быть прослежены в продольном направлении для отображения процессов реорганизации мозга при его заболеваниях [58]. Первые доказательства существования церебральных компенсаторных процессов при РС были получены около 4 десятилетий назад. В 1984 г. Raichle ME et al. [59] обследовали пациента с правым демиелинизирующим очагом, зафиксированным на КТ. Этот очаг был продемонстрирован как гипометаболическая область на ПЭТ-исследовании и сопровождался гиперметаболической областью в левом полушарии. Выявлены нейроанатомические корреляции существующих КН (например, таламус), но неясно, лежат ли такие корреляции непосредственно в основе нарушений или являются надежными показателями общего (или другого) повреждения мозга, опосредующего связь с познанием [60]. По мнению Ross DT, Ebner FF [60], таламус очень чувствителен к ретроградной дегенерации и имеет лучшую надежность от сканирования к сканированию, чем другие структуры. Объем таламуса является хорошим показателем тяжести заболевания у пациентов с различными повреждениями ЦНС, даже если он не лежит в основе конкретного дефицита (например, памяти). В этой связи становится очевидной необходимость проведения большого проспективного продольного исследования с использованием мультимодальной нейровизуализации, чтобы тщательно задокументировать временные корреляции конкретных КН, возникающих при изменениях в определенных структурах и функциях мозга, что позволит создать усовершенствованные модели нарушений, связанных с болезнью, которые помогут определить терапевтические цели. Другие исследователи предположили, что такое продольное исследование



может помочь установить поперечные ассоциации между нарушениями памяти и изменениями в гиппокампе [61]. Также растет количество литературы о нейростимуляции, применяемой для улучшения памяти с целью усиления латерализации и функциональной связи [62]. Veréb D et al. [62] подтверждают предыдущие описания дисфункции сетей состояния покоя* (resting state networks, RSN) при рецидивирующе-ремиттирующем РС и показывают, что измененные паттерны латерализации функциональной связи RSN могут способствовать улучшению когнитивных функций и структурной демодуляции даже у пациентов с легкими клиническими симптомами.

Huber et al. [63] обследовали группу пациентов с РС с помощью нейропсихологических тестов и MPT. Они обнаружили, что только 28% пациентов соответствовали критериям деменции, но количество и расположение поражений коры головного мозга не отличались у пациентов с деменцией по сравнению с 72% пациентов без деменции. Дальнейшее исследование Staffen W et al. [64] с использованием фМРТ выявило различия в паттернах активации при выполнении задачи на внимание у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой. У контрольных испытуемых очаг активации был обнаружен в правой лобной области, в то время как у пациентов с РС активация была более диффузной и наблюдалась как в правой, так и в левой лобной области. Этот результат интерпретируется как проявление компенсаторного процесса, который играет важную роль уже на ранних стадиях заболевания. В аналогичной методике, использованной Zivadinov R. [65], обнаружили признаки метаболического дисбаланса в тканях мозга даже на тех стадиях заболевания, которые не имели клинических проявлений (без необратимых неврологических повреждений). Более того, была продемонстрирована корреляция между степенью повреждения паренхимы мозга и когнитивными нарушениями, что свидетельствует о важных аспектах, которые могут способствовать пониманию как самого заболевания, так и характера его влияния на когнитивные процессы. В целом и сегодня речь идет о следующих факторах и их важной роли в патогенезе когнитивного снижения при РС: нескольких поражениях мозга, интенсивности патологического повреждения ткани мозга вокруг поражений (паренхимы) и потере аксонов. Как клинические, так и сопутствующие нейровизуализационные данные будут особенно применимы к процессам, происходящим на ранних стадиях РС, после постановки диагноза.

■ КОГНИТИВНАЯ ТЕРАПИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Нейропсихологическая реабилитация в настоящее время является основным методом лечения когнитивных расстройств при РС. Обучение, улучшающее когнитивные функции, может значительно повысить качество жизни пациента с РС. Также есть возможность проводить профилактику снижения когнитивных функций, в частности, с помощью вмешательств и здорового образа жизни, способствующих

* Сети покоя (RSN) относятся к удаленным областям мозга, в которых наблюдаются синхронные колебания сигнала BOLD (Blood oxygenation level dependent / зависимость уровня насыщения крови кислородом) – одного из показателей, определяемых при фМРТ, свидетельствующих о функциональной связи между областями и формирующих внутренние функциональные сети. RSN связаны с познанием, и их изменение было связано с различными патологиями мозга.

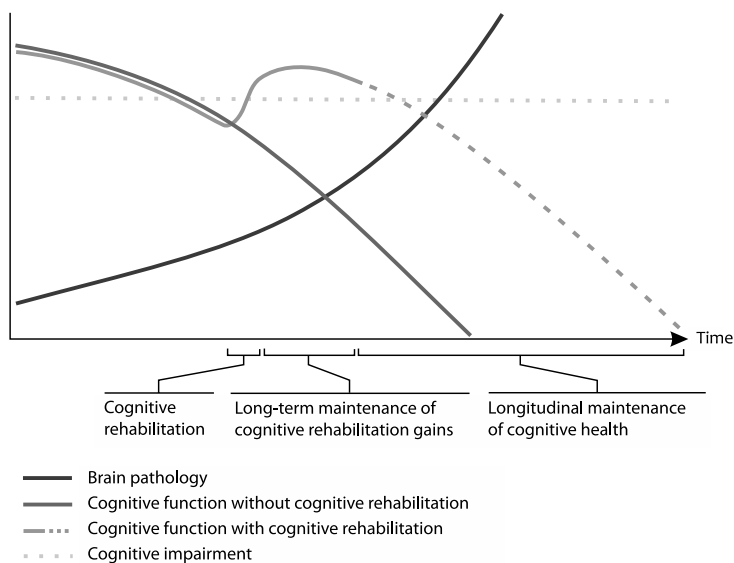


Рис. 2. Когнитивная реабилитация при рассеянном склерозе

Примечание: теоретическая модель потенциального влияния преимуществ когнитивной реабилитации на прогрессирование когнитивных нарушений с течением времени при рассеянном склерозе. Рисунок не основан на данных, а скорее изображает теоретические траектории, которые будущие исследования смогут проверить эмпирически (DeLuca J et al. [7]).

Fig. 2. Cognitive rehabilitation for multiple sclerosis

Note: a theoretical model of the potential impact of the benefits of cognitive rehabilitation on the progression of cognitive impairment over time in multiple sclerosis. The figure is not data-driven, but rather depicts theoretical trajectories that future research will be able to test empirically (DeLuca J et al. [7]).

поддержанию мозга (рис. 2). В случаях рецидивирующе-ремиттирующей клинической формы РС фармакологическое воздействие может помочь стабилизировать и, возможно, улучшить когнитивные способности, если болезнь выявлена достаточно рано. Литературные данные показывают, что реабилитационная когнитивная терапия может благотворно влиять на общую картину и облегчать преодоление трудностей в повседневной жизни. Однако существует все еще недостаточно контролируемых исследований эффективности лечения КН при РС, и эти исследования предоставили ограниченные доказательства того, что БМТ эффективна в лечении когнитивной дисфункции.

■ ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Стратегии когнитивной и поведенческой реабилитации разработаны для повышения способности человека обрабатывать и интерпретировать информацию, а также функционировать во всех аспектах семейной и общественной жизни. Хотя внимание к разработке и тестированию эффективных программ когнитивной реабилитации для людей с РС проявилось относительно недавно, за последнее десятилетие



число исследований, посвященных этой проблеме, значительно увеличилось. В результате Национальное общество по борьбе с РС США рекомендовало коррекционные мероприятия и приспособления, которые можно использовать для управления когнитивными функциями и когнитивными нарушениями и улучшения повседневного функционирования как во взрослой, так и в педиатрической популяции пациентов с РС [51]. Такие рекомендации включают более комплексную оценку для всех, у кого выявлен положительный результат когнитивного скрининга или демонстрируется значительное снижение когнитивных способностей, а также нейропсихологическую оценку при любых необъяснимых изменениях в академической успеваемости или поведении у детей школьного возраста с РС. Данные свидетельствуют о том, что когнитивная реабилитация оказывает долгосрочное воздействие далеко за пределами периода лечения и может улучшить познание перед лицом будущих изменений мозга [66].

Такие устойчивые эффекты были зафиксированы в литературе по старению, где когнитивная реабилитация не только улучшила повседневную жизнедеятельность (например, снизила частоту дорожно-транспортных происшествий), но и привела к снижению риска развития деменции на 29% через 10 лет после лечения [67]. Несмотря на сложность получения, такие данные будут иметь решающее значение для обоснования использования когнитивной реабилитации при РС для защиты от будущего когнитивного снижения по мере прогрессирования заболевания (рис. 2).

В исследовании Moreau D et al. [68] задались вопросом, можно ли улучшить познание с помощью тренировок. С одной стороны, существует возможность доказать эффект от вмешательства с применением различных методов – от нарушений развития до когнитивного старения, деменции и реабилитации после повреждений мозга. С другой стороны, это сложно, потому что создание четких доказательств для вмешательства является особенно сложной задачей в психологии. Из-за недостатков логистики или обычных трудностей, связанных с маскировкой основной гипотезы эксперимента, не всегда возможно обеспечить проведение двойных слепых рандомизированных контролируемых экспериментов. Эти ограничения имеют важные последствия для силы доказательств в пользу того или иного вмешательства [69, 70]. Härmäläinen and Rosti-Otajärvi [69] на основе программы реабилитации и метода трансерфинга пришли к выводу о положительном эффекте нейропсихологической реабилитации при РС. Den Akker LE et al. [70] протестировали краткосрочный и долгосрочный эффекты когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) для лечения усталости, связанной с РС. Они провели метаанализ эффективности КПТ для лечения усталости у пациентов с РС. Результаты показали умеренно положительный краткосрочный эффект КПТ для лечения усталости у пациентов с РС. Однако этот эффект снизился после прекращения лечения. Авторы предположили, что, поскольку краткосрочный эффект КПТ в отношении усталости, связанной с РС, является положительным, необходимы дополнительные исследования для разработки вмешательств, поддерживающих этот краткосрочный эффект в долгосрочной перспективе.

Что касается характера эффекта, полученного после когнитивной терапии, в работе [71] использовались методы нейровизуализации для изучения эффектов когнитивной реабилитации при РС, включая фМРТ, на основе задач в различных сферах познания (например, исполнительное функционирование, внимание и скорость обработки информации). Пациенты с РС были обследованы с помощью фМРТ

до и после когнитивной практики в задачах на внимание. Результаты исследования показали, что после практики наблюдалось увеличение активации, более выраженное в теменной и лобной областях, но степень активации не коррелировала с улучшением выполнения заданий. По-видимому, повышение эффективности работы зависит от способности мозга устанавливать новые функциональные связи. Hayes S et al. [72] проанализировали 13 исследований с участием 839 пациентов с РС с различными типами вмешательств по предотвращению падений, в большинстве случаев сравнивая вмешательство в виде физических упражнений с отсутствием вмешательства или 2 и более вмешательствами по предотвращению падений. На основании полученных результатов они пришли к выводу, что «...существуют некоторые доказательства в пользу физических упражнений для улучшения функции равновесия и мобильности. Однако их следует интерпретировать с осторожностью, поскольку результаты представляют собой данные небольшого числа исследований».

Если смотреть на проблему когнитивной дисфункции при РС в целом, то становится очевидным создание вектора нейронаук о когнитивной реабилитации, способных обеспечить высокий уровень доказательности. Для этого необходимо разработать теоретические модели когнитивной дисфункции, связанной с РС, и способы определения механизмов действия для лечения дефицита. Наконец, в когнитивной реабилитации должны соблюдаться стандарты априорной отчетности о методах, включая большую прозрачность результатов [24].

За период с сентября 2020 по декабрь 2022 г. в рамках темы-заданий НИР ГНТП нами было исследовано 120 пациентов (76 (63,3%) женщин и 44 (36,7%) мужчины) с верифицированным по критериям McDonald et al. диагнозом «рассеянный склероз» (средний возраст 35,5 [29,0; 43,0] года). Группа сравнения (30 человек / 19 женщин и 11 мужчин) была представлена здоровыми добровольцами и сопоставима по возрасту, полу, социальному статусу с основной группой. Для оценки когнитивных функций использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). В качестве инструмента для выявления нейропсихиатрических расстройств использовался Краткий международный нейропсихиатрический опросник (Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI). Качество жизни, связанное со здоровьем, оценивалось с применением методики SF-36 (The Short Form-36).

У большинства обследованных пациентов (79,2%) выявлена ремиттирующая клиническая форма заболевания. Неактивное течение наблюдалось у 42 (35,0%), активное – у 53 (44,1%), высокоактивное – у 19 (15,8%), агрессивное – у 6 (5,0%) пациентов с РС. Длительность заболевания в среднем составляла 6 [3; 11] лет. У большинства пациентов (32,5%) дебют заболевания – с сенсорных расстройств. Скорость прогрессирования заболевания (соотношение степени инвалидизации в баллах по шкале EDSS к длительности заболевания в годах) составила в среднем $0,94 \pm 2,1$ балла в год. Критериям NEDA-3 на фоне проводимой БМТ соответствовали 36 (30,0%) человек. EDSS на этапе скрининга в среднем составила 2,5 [1,5; 4,0] балла, что соответствует легкой степени инвалидизации. Количество обострений за 1 год в среднем 1,9. Количество пациентов, осмотренных на стадии обострения, – 40 (33,3%), вне обострения – 80 (66,7%). Связь развития заболевания или обострения с психоэмоциональным стрессом отмечена у 79 (65,8%) пациентов. Пациенты с РС, получавшие БМТ / лекарственно наивные, составили 73/47 (соотношение $\approx 1,6:1$).



Анализ полученных клинико-демографических данных позволил нам составить примерный портрет пациента с рассеянным склерозом белорусской популяции. Это женщина (63,3%) $37 \pm 11,8$ года с ремиттирующей (76,3%) формой заболевания, дебютом заболевания с сенсорных нарушений (40,8%) и продолжительностью болезни 8 [4; 11,5] лет, с легкой степенью инвалидизации 2,5 [1,5; 4,5] балла по шкале EDSS, с высшим образованием (72,6%), без группы инвалидности (75,0%), со средним индексом массы тела (ИМТ) $23,6 \pm 4,1$ кг/м².

Установлено, что КН и НП являются частыми симптомами у исследуемой группы пациентов с РС. КН были выявлены у 35,8% исследуемых пациентов и у 5% в группе здоровых респондентов ($p < 0,001$). Из выявленных КН 25,0% оказались легкой степени, 5,8% – умеренной степени выраженности. Следует отметить, что КН выраженной степени у исследуемых пациентов встречались довольно редко. Средний балл по MoCA-тесту у пациентов с РС составил $25,8 \pm 3,1$; у здоровых респондентов – $28,2 \pm 1,7$ ($p > 0,05$). Основными заинтересованными когнитивными доменами у пациентов с РС стали: нарушение кратковременной памяти, зрительно-пространственной ориентировки, обеднение словарного запаса. Нейропсихиатрические расстройства были выявлены у 61,7% (в том числе текущие у 45,0%) исследованных пациентов и у 38,0% в группе сравнения ($p < 0,01$). Наиболее распространенными из них стали: большой депрессивный эпизод (21,6%) и гипоманиакальные симптомы (20,8%), а у здоровых респондентов – большой депрессивный эпизод (20,0%); гипоманиакальные симптомы и эпизоды (10,0%).

По результатам оценки качества жизни при помощи опросника SF-36 балл по показателю общего физического благополучия (PH) составил $42,90 \pm 10,78$ у пациентов с РС, у здоровых респондентов – $52,87 \pm 7,61$ ($p > 0,05$). Показатель общего душевного благополучия (MH) составил $45,31 \pm 10,70$ у пациентов с РС и $47,58 \pm 7,52$ среди здоровых респондентов ($p > 0,05$).

Таким образом, в ходе проведенного сравнительного исследования было выявлено, что распространенность НП ($p < 0,01$) и КН ($p < 0,001$) у пациентов с РС достоверно выше, чем в группе здоровых респондентов. Несмотря на то, что достоверно значимых различий в сравниваемых группах по средним показателям общего физического и умственного благополучия установлено не было ($p > 0,05$), выявлена тенденция, заключающаяся в более высоких показателях этих составляющих качества жизни у здоровых респондентов, нежели у пациентов с РС.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевые моменты

- Когнитивные нарушения часто встречаются у пациентов с РС и оказывают существенное влияние на функционирование в повседневной жизни; эффективное лечение таких нарушений очень важно.
- Исследования, изучающие эффективность когнитивной реабилитации при РС, стали более частыми в последние годы, и было выявлено несколько эффективных программ когнитивной реабилитации для пациентов с РС.
- Исследование тренировок с физическими упражнениями как перспективного подхода к улучшению когнитивных функций при РС растет, но необходимо проведение дополнительных изысканий.

- В настоящее время имеется недостаточно доказательств в поддержку фармакологических подходов для лечения когнитивных нарушений у пациентов с РС.
- Необходимы исследования таких факторов, как время, дозировка и продолжительность лечения и влияние лечения на повседневную жизнь пациентов с РС.

КН признаны важной клинической проблемой при РС. Они могут возникнуть на любой стадии заболевания, влияя на качество жизни, профессиональную активность и приверженность к терапии. Это делает необходимым наличие валидированного инструмента оценки для выявления и мониторинга когнитивной дисфункции при РС. КН оказывают влияние на различные аспекты повседневной жизни пациентов с РС. Нейропсихологические вмешательства оказывают положительное влияние на когнитивные показатели и другие связанные с ними способности, но результаты клинических исследований остаются неубедительными из-за методологических ограничений. Нейропсихологическое вмешательство должно быть направлено на реализацию стратегий компенсации или восстановления когнитивных нарушений, содействовать осознанию КИ пациентами и их окружением и работать над влиянием, которое КИ оказывают на повседневную жизнедеятельность пациентов с РС.

Вопросы, которые следует учитывать при использовании инструментов когнитивного скрининга у пациентов с рассеянным склерозом:

1. Когнитивный скрининг включает в себя проведение ограниченного числа кратких «прикроватных тестов» (например, на память, ориентацию во времени и месте и другие короткие задания) с целью получения единого суммарного балла, отражающего общий уровень когнитивного функционирования человека.
2. Интерпретация является бинарной (прошел / не прошел) и основывается на том, выше или ниже определенного критерия отсекается суммарный балл человека. Однако критерии отсека теста изначально устанавливаются на основе выборки исследования с определенным возрастным диапазоном, поэтому при использовании этих инструментов в клинике для людей с другим возрастным диапазоном могут потребоваться корректировки в интерпретации. Например, критерий отсека может быть снижен для пожилых людей на основе нормативных данных, чтобы позволить им сделать больше ошибок, прежде чем классифицировать свои результаты как неудачные.
3. Хотя краткость когнитивного скрининга привлекательна, он узок по охвату, и его надежность низка по сравнению с более комплексными когнитивными оценками, такими как нейропсихологическая оценка.
4. Для выявления нарушений у людей со средним уровнем интеллекта и/или средним уровнем образования используются минимальные баллы. Таким образом, ранние признаки нарушения у людей, чей обычный уровень интеллектуального функционирования (включая скорость мышления) намного выше среднего, могут быть пропущены. Они также могут неточно обозначить человека как «вероятно нарушенного» среди тех, чей обычный уровень интеллектуального функционирования значительно ниже среднего. Поэтому необходима осторожность в интерпретации.
5. Особую осторожность следует проявлять при интерпретации показателей новых или ухудшающихся когнитивных нарушений в контексте обострений рассеянного склероза (РС). Эти новые симптомы РС могут со временем хотя бы частично ослабевать по мере ремиссии воспалительного обострения, поэтому целесообразно



повторить первоначальный скрининг после ремиссии симптомов рецидива (в среднем примерно через 6 недель). Принятие важных решений относительно образа жизни (например, отказ от работы) должно быть отложено до проведения дальнейшего обследования или более тщательной оценки.

6. Особое внимание следует уделить тому, чтобы при интерпретации результатов учитывались и другие физические симптомы РС (например, плохое зрение или снижение ловкости рук). Хотя большинство специфических для РС инструментов скрининга сводят к минимуму влияние типичных физических симптомов РС, это не абсолютно. Усталость обычно не является проблемой при проведении этих кратких скрининговых тестов.
7. Психологические симптомы, такие как глубокая депрессия или тревога, также могут повлиять на результаты.

Интерпретация изменений в когнитивном функционировании с течением времени путем повторного применения одного и того же скринингового инструмента возможна. Однако необходимо учитывать, что является клинически значимым изменением (например, ухудшение на 4 балла по тесту «Символьные цифровые модальности» для прогнозирования риска потери работы). Клинически значимое изменение в баллах будет разным для каждого инструмента скрининга, поэтому рекомендуется обратиться к научной литературе для получения этой информации.

К наиболее распространенным когнитивным изменениям, связанным с РС, относятся снижение скорости обработки информации, трудности с вниманием, снижение объема рабочей памяти и ухудшение способности к новому обучению (как вербальной способности, так и визуальных модальностей). В частности, замедление скорости обработки информации является когнитивной отличительной чертой заболевания и, как полагают, лежит в основе нарушения в других когнитивных сферах при РС.

Раннее выявление КН при РС может иметь большое значение для планирования лечения, вмешательства и предотвращения дальнейшего ухудшения. Более того, мониторинг когнитивных изменений, вклада когнитивной дисфункции в общую клиническую картину заболевания, начиная с ранних стадий заболевания, может обеспечить критическое понимание прогрессирования заболевания даже при отсутствии новых инвалидизирующих симптомов.

Систематическая оценка когнитивных функций с акцентом на исследование нарушений, связанных с памятью, дает уникальную перспективу, нечасто встречающуюся в исследованиях РС, с изучением специфических для РС нарушений памяти, которые, как это ни трагично, встречаются на всех стадиях РС. Обсуждение эволюции РС с рассмотрением степени и характера этих «малораспознаваемых» нарушений в зависимости от стадии заболевания обеспечивает ценный фон, на котором можно рассматривать клинический диагноз. Пациенты с РС, как отмечалось, могут демонстрировать специфические для РС наборы дефицитов (нормальное выполнение задач по неинтенциональному обучению и плохое выполнение тестов по интенциональному обучению; демонстрация относительно нормальных функций краткосрочной памяти, но при этом трудности с запоминанием долгосрочной информации).

На основании этих уникальных признаков можно предположить, что имплицитное обучение нарушений, наблюдаемых у пациентов с РС, страдающих от когнитивного снижения, связано с нарушением связи между областями коры головного мозга и подкорковыми структурами, что представляет интерес для поиска причинных

факторов. Было доказано, что при РС существуют сопутствующие физические и психические заболевания, а неблагоприятные факторы здоровья, такие как курение и ожирение, являются распространенными и могут влиять на течение болезни. Эти сопутствующие заболевания и факторы образа жизни влияют на клинические проявления, прогрессирование инвалидности и качество жизни, связанное со здоровьем. Пациентам с РС полезно поддерживать здоровый вес, регулярно заниматься физическими упражнениями, высыпаться и сохранять психологическое здоровье. Такой здоровый для мозга образ жизни может защитить от дальнейшего прогрессирования РС.

Преимущества периодической оценки когнитивной функции при РС:

- Знание исходного когнитивного статуса пациента.
- Получение информации о любых когнитивных изменениях на протяжении болезни, связанных с прогрессированием заболевания или когнитивными рецидивами.
- Получение дополнительной информации в сфере когнитивных изменений, которая может содействовать выбору персонализированной БМТ, поскольку наличие КН считается плохим прогностическим фактором с возможным негативным влиянием на приверженность к лечению.
- Получение информации для пациента и его семьи или лиц, осуществляющих уход, о наличии КИ, которая может помочь им разрешить сомнения и облегчить социальную работу и социально-семейную адаптацию.
- Учет в менеджменте пациентов с РС когнитивной и/или нейропсихологической дисфункции, что предоставляет реальную возможность разработки рабочего сценария для планирования раннего терапевтического вмешательства (когнитивная реабилитация и повышение когнитивного резерва).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Solovyova A.P., Goryachev D.V., Arkhipov V.V. Criteria for assessing cognitive impairment in clinical trials. *Vedomosti Nauchnogo Tsentra Ekspertizi Sredstv Meditsinskogo Primeneniya*. 2021;8(4):218–230. (in Russian)
2. Chiaravalloti N. D., DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;12(7):1139–1151. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X
3. Benedict R.H.B., DeLuca J., Engering C., Geurts J.J.G., Krupp L.B., Rao S.M. Neuropsychology of multiple sclerosis: looking back and moving forward. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2017;9–10(23):832–842. DOI: 10.1017/S1355617717000959
4. Goldschmidt C., McGinley M.P. Advances in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2021;39(1):21–33. DOI: 10.1016/j.ncl.2020.09.002
5. Giovannoni G., Popescu V., Wuerfel J., Hellwig K., Iacobaeus E., Jensen M.B., García-Domínguez J.M., Sousa L., De Rossi N., Hupperts R., Fenu G., Bodini B., Kuusisto H.-M., Stankoff B., Lycke J., Airas L., Granziera C., Scalfari A. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15(25):1–18. eCollection 2022. DOI: 10.1177/17562864211066751
6. Elwick H., Topcu G., Allen C. M., Drummond A., Evangelou N., das Nair R. Cognitive measures used in adults with multiple sclerosis: A systematic review. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2022;9(32):2464–2481. DOI: 10.1080/09602011.2021.1936080
7. DeLuca J., Chiaravalloti N.D., Sandroff B.M. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurol*. 2020;6(16):319–332. DOI: 10.1038/s41582-020-0355-1
8. Virgilio E, Vecchio D, Sarnelli MF, Solara V, Cantello R, Comi C. Early Predictors of Disability and Cognition in Multiple Sclerosis Patients: A Long-Term Retrospective Analysis. *J. Clin. Med*. 2023;685(12):2–10. DOI: 10.3390/jcm12020685
9. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;4(5):685–691. DOI: 10.1212/wnl.41.5.685
10. Marrie RA, Horwitz RL. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2010;9(8):820–828. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70135-6
11. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, Langdon D. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: Associations with employment and quality of life. *Postgraduate Medical Journal*. 2017;93(1097):143–147. DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-134071
12. Kenealy PM, Beaumont JG, Lintern TC, Murell RC. Autobiographical memory in advanced multiple sclerosis: Assessment of episodic and personal semantic memory across three time spans. *Journal of International Neuropsychology Society*. 2002;8(6):855–860. DOI: 10.1017/s1355617702860143
13. Benedict RH, Walton MK. Evaluating cognitive outcome measures for MS clinical trials: What is a clinically meaningful change? *Multiple Sclerosis*. 2012;18(12):1673–1679. DOI: 10.1177/1352458512454774
14. Koutsouraki E, Kalatha T, Grosi E, Koukoulidis T, Michmizos D. Cognitive decline in multiple sclerosis patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;22(Suppl. Jan-Apr):75–81.



15. Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, Bernardin L, Leo GJ, Luchetta T, Unverzagt F. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*. 1993;7(3):364–374.
16. Gaudino E, Donoffio N, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary-progressive and secondary progressive multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*. 2001;14(1):32–44.
17. Ron MA, Callanan MM, Warrington EK. Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: A psychometric and MRI study. *Psychological Medicine*. 1991;21(1):59–68. DOI: 10.1017/s0033291700014653
18. Fisk JD, Archibald CJ. Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2001;7(3):363–372. DOI: 10.1017/S1355617701733103
19. Grafman J, Rao SM, Bernardin L, Leo GJ. Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1991;48(10):1072–1075. DOI: 10.1001/archneur.1991.00530220094025
20. Kenealy PM, Beaumont JG, Lintern TC, Murell RC. Autobiographical memory in advanced multiple sclerosis: Assessment of episodic and personal semantic memory across three time spans. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(6):855–860. DOI: 10.1017/s1355617702860143
21. De Sonneville LMJ, Boringa JB, Reuling IEW, Lazeron RHC, Adèr HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*. 2002;40(11):1751–1765. DOI: 10.1016/s0028-3932(02)00041-6
22. Rao SM, Losinski G, Mourany L, Schindler D, Mamone B, Reece C, Kemeny D, Narayanan S, Miller DM, Bethoux F, Bermler RA, Rudick R, Alberts J. Processing speed test: Validation of a self-administered, iPad-based tool for screening cognitive dysfunction in a clinic setting. *Multiple Sclerosis*. 2017;23(14):1929–1937. DOI: 10.1177/1352458516688955
23. Laatu S, Revonsuo A, Hamalainen P, Ojanen V, Ruutinen J. Visual object recognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2001;185(2):77–88. DOI: 10.1016/s0022-510x(01)00461-0
24. Simons AD, Padesky CA, Montemarano J, Lewis CC, Murakami J, Lamb K, DeVinney S, Reid M, Smith DA, Beck AT. Training and dissemination of cognitive behavior therapy for depression in adults: A preliminary examination of therapist competence and client outcomes. *J Consult Clin Psychol*. 2010;78(5):751–756. DOI: 10.1037/a0020569
25. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hämäläinen P, Hartung H-P, Krupp L, Penner IK, Reder A T, Benedict RHB. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis*. 2012;18(6):891–898. DOI: 10.1177/1352458511431076
26. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan P, Constantinescu C, Auer D. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132(Pt 1):239–249. DOI: 10.1093/brain/awn275
27. Rocca MA, Pravata E, Valsasina P, Radaelli M, Colombo B, Vacchi L, Gobbi C, Comi G, Falini A, Filippi M. Hippocampal-DMN disconnectivity in MS is related to WM lesions and depression. *Hum. Brain Mapp*. 2015;36(12):5051–5063. DOI: 10.1002/hbm.22992
28. Foong J, Maier M, Barker GJ, Brocklehurst S, Miller DH, A Ron M. In vivo investigation of white matter pathology in schizophrenia with magnetisation transfer imaging. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000;68(1):70–74. DOI: 10.1136/jnnp.68.1.70
29. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):860–871. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5
30. Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, Possa F, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: An exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol. Sci*. 2002;195(2):103–109. DOI: 10.1016/s0022-510x(01)00690-6
31. Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, Barroso B, Ouallet J-C, Pachai C, Galliaud E, Petry KG, Dousset V, Fabrigoule C, Brochet B. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005;76(4):519–526. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045872
32. Vrenken H, Geurts JGG, Knol DL, Van Dijk LN, Dattola V, Jasperse B, van Schijndel R, Polman CH, Castelijns JA, Barkhof F, Pouwels PJW. Whole-Brain T1 Mapping in Multiple Sclerosis: Global Changes of Normal-appearing Gray and White Matter. *Radiology*. 2006;240(3):811–820. DOI: 10.1148/radiol.2403050569
33. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitendhaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: Improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology*. 2005;236(1):254–260. DOI: 10.1148/radiol.2361040450
34. Nelson F, Datta S, Garcia N, Rozario NL, Perez F, Cutter G, Narayana PA, Wolinsky JS. Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J*. 2011;17(9):1122–1129. DOI: 10.1177/1352458511405561
35. Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, DeLuca J, Geurts JJ, Rombouts SA, Ron M, Comi G. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(23):2121–2128. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318200d768
36. Amin M, Ontaneda D. Thalamic Injury and Cognition in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol*. 2021;11(2):1–6. DOI: 10.3389/fneur.2020.623914
37. Di Filippo M, Portaccio E, Mancini A, Calabresi P. Multiple sclerosis and cognition: Synaptic failure and network dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci*. 2018;19(10):599–609. DOI: 10.1038/s41583-018-0053-9
38. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2004;63(1):89–93. DOI: 10.1212/01.wnl.0000129544.79539.d5
39. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Battaglini M, Bartolozzi ML, Stromillo ML, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2007;64(8):1157–1161. DOI: 10.1001/archneur.64.8.1157
40. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M, Bernardi V, Barachino L, Rinaldi L, Perini P, Gallo P, Filippi M. Cortical Lesions and Atrophy Associated With Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol*. 2009;66(9):1144–1150. DOI: 10.1001/archneur.129.9.1144
41. Eijlers AJ, Dekker I, Steenwijk MD, Meijer KA, Hulst HE, Pouwels PJ, Uitendhaag BM, Barkhof F, Vrenken H, Schoonheim MM, Geurts JGG. Cortical atrophy accelerates as cognitive decline worsens in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;93(14):e1348–e1359. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008198
42. Mandolesi G, Gentile A, Musella A, Freseghna D, DeVito F, Bullitta S, Sepman H, Marfia GA, Centonze D. Synaptopathy connects inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol*. 2015;11(12):711–724. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.222
43. Di Filippo M, Mancini A, Bellingacci L, Gaetani L, Mazzocchi P, Zelante T, La Barbera L, De Luca A, Tantucci M, Tozzi A, Durante V, Sciacaluga M, Megaro A, Chiasserini D, Salvadori N, Lisetti V, Portaccio E, Costa C, Sarchielli P, Amato MP, Parnetti L, Viscomi MT, Romani L, Calabresi P. Interleukin-17 affects synaptic plasticity and cognition in an experimental model of multiple sclerosis. *CellRep*. 2021;37(10):1–17. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110094

44. Brummer T, Muthuraman M, Steffen F, Uphaus T, Minch L, Person M, Zipp F, Groppa S, Bittner S, Fleischer V. Improved prediction of early cognitive impairment in multiple sclerosis combining blood and imaging biomarkers. *Brain Commun.* 2022;4(4):1–11. DOI: 10.1093/braincomms/fcac153
45. Yalachkov Y, Anschutz V, Jakob J, Schaller-Paule MA, Schäfer JH, Reiländer A, Friedauer L, Behrens M, Steffen F, Bittner S, Foerch C. Brain-derived neurotrophic factor and neurofilament light chain in cerebrospinal fluid are inversely correlated with cognition in Multiple Sclerosis at the time of diagnosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;63(7):342–356. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103822
46. Tanaka M, Szabó Á, Spekker E, Polyák H, Tóth F, Vécsei L. Mitochondrial Impairment: A Common Motif in Neuropsychiatric Presentation? The Link to the Tryptophan–Kynurenine Metabolic System (Review). *Cells.* 2022;11(6):1–42. DOI: 10.3390/cells11162607
47. Tanaka, M., Vécsei, L. Monitoring the Redox Status in Multiple Sclerosis. *Biomedicines.* 2020;8(10):1–35. DOI: 10.3390/biomedicines8100406
48. Komatsu H, Watanabe E, Fukuchi M. Psychiatric Neural Networks and Precision Therapeutics by Machine Learning. *Biomedicines.* 2021;9(4):1–22. DOI: 10.3390/biomedicines9040403.9
49. Schoonheim MM, Broeders TA, Geurts JJ. The network collapse in multiple sclerosis: An overview of novel concepts to address disease dynamics. *NeuroImage Clin.* 2022;35(4):1–12. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103108
50. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, Gingold J, Goverover Y, Halper J, Harris C, Kostich L, Krupp L, Lathi E, LaRocca N, Thrower B, DeLuca J. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler.* 2018;24(13):1665–80. DOI: 10.1177/1352458518803785
51. Argento O, Pisani V, Incerti CC, Magistrale G, Caltagirone C, Nocentini U. () The California Verbal Learning Test-II: normative data for two Italian alternative forms. *Clin Neuropsychol.* 2015;28(Suppl 1):S42–54. DOI: 10.1080/13854046.2014.978381
52. Tam JW, Schmitter-Edgecombe M. (2013) The role of processing speed in the Brief Visuospatial Memory Test – revised. *Clin Neuropsychol.* 27(6):962–72. DOI: 10.1080/13854046.2013.797500
53. Evdoshenko E, Laskova K, Shumilina M, Nekrashevich E, Andreeva M, Neofidov N, Kalinin I, Nikitchenko D, Rogozina A, Kupaeva A, Bulanov I, Bakirtzis C, Grigoriadis N, Khachanova N, Davydovskaya M, Makshakov G. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in the Russian Population *J Int Neuropsychol Soc.* 2022;28(5):503–510.
54. Potticary H, Langdon D. Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) International Validations. *J. Clin. Med.* 2023;12(2):2–24. DOI: 10.3390/jcm12020703
55. Lazeron RH, Rombouts SA, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F. An fMRI study of planning-related brain activity in patients with moderately advanced multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2004;10(5):549–55. DOI: 10.1191/1352458504ms1072oa
56. Audoin B, Duong MVA, Ranjeva J-P, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, Soulier E, Viout P, Ali-Chérif A, Pelletier J, Cozzone PJ. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* 2005;24(3):216–28. DOI: 10.1002/hbm.20083
57. Stephan KE, Friston KJ. Analyzing effective connectivity with functional magnetic resonance imaging. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science.* 2010;1(3):446–459. DOI: 10.1002/wcs.58
58. Friston KJ, Bastos AM, Oswal A, van Wijk B, Richter C, Litvak V. Granger causality revisited. Physiologically informed dynamic causal modeling of fMRI data. *NeuroImage.* 2014;101(1):355–372. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.062
59. Raichle ME, Herscovitch P, Mintun MA, Martin WR, Powers W. Dynamic measurements of local blood flow and metabolism in the study of higher cortical function in humans with positron emission tomography. *Ann Neurol.* 1984;15(Suppl):48–49. DOI: 10.1002/ana.410150710
60. Ross DT, Ebner FF. Thalamic retrograde degeneration following cortical injury: An excitotoxic process? *Neuroscience.* 1990;35(3):525–550. DOI: 10.1016/0306-4522(90)90327-z
61. Colasanti A, Guo Q, Giannetti P, Wall MB, Newbould RD, Bishop C, Onega M, Nicholas R, Ciccarelli O, Muraro PA, Malik O, Owen DR, Young AH, Gunn RN, Piccini P, Matthews PM, Rabiner EA. Hippocampal neuroinflammation, functional connectivity, and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Biological Psychiatry.* 2016;80(1):62–72. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.11.022
62. Veréb D, Kovács MA, Kocsis K, Tóth E, Bozsik B, Király A, Kincses B, Faragó P, Friczka-Nagy Z, Bencsik K, Klivényi P, Kincses ZT. Functional connectivity lateralization shift of resting state networks is linked to visuospatial memory and white matter microstructure in relapsing-remitting. *Brain Topogr.* 2022;35(2):268–275. DOI: 10.1007/s10548-021-00881-x
63. Huber SJ, Bornstein RA, Rammohan KW, Christy JA, Chakeres DW, McGhee RB. Magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992;4(2):152–158. DOI: 10.1176/jnp.4.2.152
64. Staffen W, Mair A, Zauner H, Unterrainer J, Niederhofer H, Kutzelnigg A, Ritter S, Golaszewski S, Iglseder B, Ladurner G. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: Evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain.* 2002;125(Pt 6):1275–82. DOI: 10.1093/brain/awf125
65. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Bragadin LM, Tommasi MA, Zambito-Marsala S, Moretti R, Bratina A, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, Grop A, Cazzato G, Zorzon M. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(6):773–780. DOI: 10.1136/jnnp.70.6.773
66. Rebok GW, Ball K, Guey LT, Jones RN, Kim H-Y, King JW, Marsiske M, Morris JN, Tennstedt SL, Unverzagt FW, Willis SL. Ten-year effects of the advanced cognitive training for everyday and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014;62(1):16–24. DOI: 10.1111/jgs.12607
67. Ball K, Edwards JD, Ross LA, McGwin G. Cognitive training decreases motor vehicle collision involvement of older drivers. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010;58(11):2107–2113. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.03138.x
68. Moreau D, Kirk U, Waldie KE. Seven Pervasive Statistical Flaws in Cognitive Training Interventions. *Front. Hum. Neurosci., Sec. Cognitive Neuroscience.* 2016;10(4):1–17. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00153
69. Hämäläinen P, Rosti-Otjärvi E. Is neuropsychological rehabilitation effective in multiple sclerosis? *Neurodegener Dis Manag.* 2014;4(2):147–54. DOI: 10.2217/nmt.14.8
70. Den Akker LE, Beckerman H, Hubertine E, Catharine CI, Eijssen JM, Dekker J, Vincent de Groot. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for the treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2016;90(11):33–42. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.09.002
71. Loitfelder M, Fazekas F, Koschnig K, Fuchs S, Petrovic K, Ropele S, Pichler A, Jehna M, Langkammer C, Schmidt R, Neuper C, Enzinger C. Brain activity changes in cognitive networks in relapsing-remitting multiple sclerosis – insights from a longitudinal fMRI study. *PLoS One.* 2014;9(4):1–10. DOI: 10.1371/journal.pone.0093715
72. Hayes S, Galvin R, Kennedy C, Finlayson M, McGuigan C, Walsh CD, Susan Coote. Interventions for preventing falls in people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst.* 2019;11(11):1–66. DOI: 10.1002/14651858.CD012475.pub2