

Касаткин Д.С., Молчанова С.С., Спири́н Н.Н.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Ранняя когнитивная дисфункция как маркер неблагоприятного течения рассеянного склероза: проспективное 12-летнее наблюдение

Благодаря появлению современных методов профилактики обострений рассеянного склероза (РС) появилась возможность увеличить период до развития выраженных стойких мозжечковых и двигательных нарушений, преимущественно приводящих к инвалидизации. Это позволяет сфокусироваться на менее очевидных и скрытых симптомах, в частности на когнитивных нарушениях (КН), регистрирующихся с момента установления диагноза РС и медленно прогрессирующих с течением времени.

Цель исследования – оценка прогностических возможностей метода PASAT (Paced auditory serial addition test) для выявления группы пациентов с ранней инвалидизацией (10-летний риск достижения 6,5 балла по Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Пациенты и методы. Представлены данные 12-летнего наблюдения (2005–2018) 36 пациентов с РС с наличием и без легких КН. Средний возраст на момент включения – 31,7 года (доверительный интервал, ДИ 29,2–34,1; $\alpha < 0,05$); длительность заболевания – 4,69 мес (ДИ 3,31–6,08; $\alpha < 0,05$), средний балл по EDSS – 2,51 (ДИ 2,23–2,82; $\alpha < 0,05$). Выраженная инвалидизация (6,5 балла по EDSS) отмечена в 75% случаев при наличии и в 25% случаев при отсутствии легких КН, она возникала в среднем через 118,3 (ДИ 93,1–143,4; $\alpha < 0,05$) мес и 141,2 (ДИ 126,0–156,5; $\alpha < 0,05$) мес соответственно.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным, пациенты с РС при наличии нарушений скорости обработки информации и снижения функции внимания (невыполнение более 25% заданий PASAT) имели существенно больший риск развития стойкой инвалидизации по сравнению с пациентами без КН или с минимальными их проявлениями. Ограничение функции ходьбы (EDSS 4,5 балла) в среднем наступало на 3,5 года раньше, а значительное ее ограничение (EDSS 6,5 балла) – на 2 года раньше в группе с выраженными КН, что может иметь значение при планировании терапии.

Заключение. Наличие КН на ранних этапах течения РС, вероятно, имеет прогностическое значение в отношении течения заболевания.

Ключевые слова: когнитивная дисфункция; рассеянный склероз; прогноз; инвалидизация.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Касаткин; mirsil@mail.ru

Для ссылки: Касаткин ДС, Молчанова СС, Спири́н НН. Ранняя когнитивная дисфункция как маркер неблагоприятного течения рассеянного склероза: проспективное 12-летнее наблюдение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(3):47–51.

Early cognitive dysfunction as a marker for the poor course of multiple sclerosis: a prospective 12-year follow-up

Kasatkin D.S., Molchanova S.S., Spirin N.N.

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000

Owing to the advent of current methods for the prevention of exacerbations of multiple sclerosis (MS), it has become possible to increase the period to the development of obvious persistent cerebellar and motor disorders that mainly lead to disability. This makes it possible to focus on less evident and latent symptoms, in particular on cognitive impairment (CI) that are recorded since the diagnosis of MS and slowly progress over time.

Objective: to assess the prognostic capabilities of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) to identify a group of patients with early disability (10-year risk of reaching 6.5 Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores).

Patients and methods. The paper presents the data of a 12-year (2005–2018) follow-up of 36 patients having MS with and without mild CI. The patients' mean age at the time of study inclusion was 31.7 years (confidence interval (CI) 29.2–34.1; $\alpha < 0.05$); the disease duration was 4.69 months (CI 3.31–6.08; $\alpha < 0.05$); the EDSS scores averaged 2.51 (CI 2.23–2.82; $\alpha < 0.05$). Severe disability (6.5 EDSS scores) was observed in 75% of cases in the presence of mild CI and in 25% of cases in the absence of mild CI; it occurred an average of 118.3 (CI 93.1–143.4; $\alpha < 0.05$) and 141.2 (CI 126.0–156.5; $\alpha < 0.05$) months later, respectively.

Results and discussion. The findings suggest that the patients with MS in the presence of impaired information processing speed and decreased attentional function (failure to complete more than 25% of the PASAT tasks) had a significantly greater risk for persistent disability than the patients without CI or with its minimal manifestations. Limitation in walking function (4.5 EDSS scores) occurred an average of 3.5 years earlier, and its significant limitation (6.5 EDSS scores) did 2 years earlier in the severe CI group, which may be important in planning therapy.

Conclusion. The presence of CI in early MS is likely to have a prognostic value in relation to the course of the disease.

Keywords: cognitive dysfunction; multiple sclerosis; prognosis; disability.

Contact: Dmitry Sergeevich Kasatkin; mirsil@mail.ru

For reference: Kasatkin DS, Molchanova SS, Spirin NN. Early cognitive dysfunction as a marker for the poor course of multiple sclerosis: a prospective 12-year follow-up. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3):47–51.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-47-51

Широкое использование в мире и в России современных методов профилактики обострений рассеянного склероза (РС), в частности препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), привело к существенному патоморфозу заболевания [1, 2]. Несмотря на умеренную эффективность инъекционных препаратов первой линии терапии в профилактике обострений и прогрессирования РС, продолжительность периода без стойкой утраты трудоспособности при этом заболевании существенно увеличилась. Это позволило сосредоточить внимание не только на профилактике инвалидизации, но и на качестве жизни пациента [3].

Отдаление периода появления выраженных стойких мозжечковых и двигательных нарушений, преимущественно приводящих к инвалидизации, дало возможность сфокусироваться на менее очевидных и скрытых симптомах РС [4]. Одной из таких групп симптомов являются когнитивные нарушения (КН), регистрирующиеся с момента установления диагноза [5] и медленно прогрессирующие с течением времени. При классическом течении РС КН редко достигают выраженной степени [6, 7], однако снижение скорости обработки информации и нарушения кратковременной памяти существенно влияют и на другие психические функции (пространственный гнозис, понимание сложных речевых синтаксических конструкций, функции планирования и контроля мышления) [8, 9]. Это приводит к существенной дезадаптации пациента и может снижать эффективность его трудовой и повседневной деятельности.

Помимо непосредственного влияния на повседневную деятельность пациента, КН могут быть потенциальным маркером функционального состояния мозга в целом. Когнитивные функции, наряду с функцией поддержания равновесия и локомоций, а также контроля эмоционального статуса, задействуют большинство отделов переднего мозга и мозжечка [10], следовательно, они могут отражать степень эффективности внутримозговых соотношений. РС как демиелинизирующее заболевание, поражающее преимущественно белое вещество больших полушарий, комиссур и мозжечка, в существенной степени снижает возможности обеспечения интегративной активности мозга [11, 12].

Оценка когнитивных функций у пациентов с РС в реальной клинической практике проводится при помощи методов Paced auditory serial addition test (PASAT), Symbol digit modalities test (SDMT) и California verbal learning test-II (CVLT-II) [13]. Первым был предложен метод PASAT, который позволяет оценить кратковременную память и функцию мышления (математическое сложение) [13]. Он широко используется, но обладает невысокой чувствительностью при достаточной специфичности [14], что, вероятно, связано с существенным влиянием на выполнение этого теста утомляемости и физической астении [15]. Наиболее распространенным в настоящий момент методом оценки легких КН при РС является SDMT, с помощью которого определяют преимущественно скорость обработки информации [13]. Метод обладает очень высокой чувствительностью и специфичностью, прост в исполнении, что позволяет использовать его в реальной клинической практике [14]. Потенциальным ограничением для проведения SDMT является только резкое снижение функции зрительного анализатора. Метод CVLT-II позволяет оценить словесную слуховую память, он обладает высокой чувствительностью, но по ряду причин не нашел применения в клинической практике [14].

Большинство публикаций, в том числе метаанализов, в которых изучался когнитивный дефект при РС, посвящены прогнозированию дальнейшего ухудшения нарушений высших психических функций [16], а также их влиянию на повседневную активность [5]. Как и другие признаки нестабильности иммунологического процесса и отрицательной динамики показателей неврологического статуса, входящие в состав No Evidence of Disease Activity (NEDA-3), а также показатели атрофии мозга [5], КН могут выступать предиктором ранней инвалидизации. Наиболее интересным представляется длительное проспективное наблюдение пациентов с РС и низким баллом по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) на момент установления диагноза для определения прогностической роли раннего когнитивного дефицита (по данным клинических тестов) в отношении 7–10-летнего риска наступления выраженной инвалидизации (6,5 балла по EDSS).

Цель исследования — оценка прогностических возможностей метода PASAT для выявления группы пациентов с ранней инвалидизацией (10-летний риск достижения 6,5 балла по EDSS).

Критерии включения: пациенты с недавно установленным диагнозом РС по критериям Мак-Дональда 2001 г. (период включения январь—май 2005 г.); ремиттирующее течение заболевания без признаков прогрессирования; отсутствие обострения на момент исследования; балл EDSS $\leq 3,0$; возраст от 18 до 50 лет.

Критерии исключения: серьезная сопутствующая соматическая (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, гепатит, анемия, гипотиреоз) и психическая (большое депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивный невроз) патология; терапия глюкокортикоидами и тиреоидными гормонами, препаратами бета-интерферона и глутамира ацетата; наркотическая или алкогольная зависимость; клинически значимая депрессия.

Пациенты и методы. У всех пациентов оценены соматический и неврологический статус с определением балла по EDSS, показатели PASAT (трехкратно в течение 1 нед) для установления исходного когнитивного статуса, данные шкалы самооценки депрессии Цунга. Проведены также лабораторные исследования, подтверждающие отсутствие критериев исключения (на момент базового визита), проспективное наблюдение каждые 6 мес на протяжении последующих 12 лет с оценкой уровня инвалидизации по шкале EDSS. Первичной конечной точкой было достижение пациентом 6,5 балла по EDSS (при условии сохранения этого показателя в течение следующих 6 мес наблюдения; за первичную конечную точку была принята дата начала данного отрезка), что соответствовало крайне выраженному ограничению перемещения пациента. Вторичной конечной точкой являлось достижение пациентом 4,5 балла по EDSS (на аналогичных условиях), что соответствовало появлению ограничений при ходьбе на дистанцию свыше 500 м.

В исследование включено 48 пациентов в возрасте от 18 до 49 лет с достоверным РС, удовлетворявших критериям включения и не имевших критериев исключения, средний возраст — 31,7 года (доверительный интервал, ДИ 29,2–34,1; $\alpha < 0,05$). Всего в заключительный анализ (на момент окончания 12-летнего наблюдения) вошли данные 36 пациентов, средний возраст — 45,8 года (ДИ 43,0–48,6; $\alpha < 0,05$); на мо-

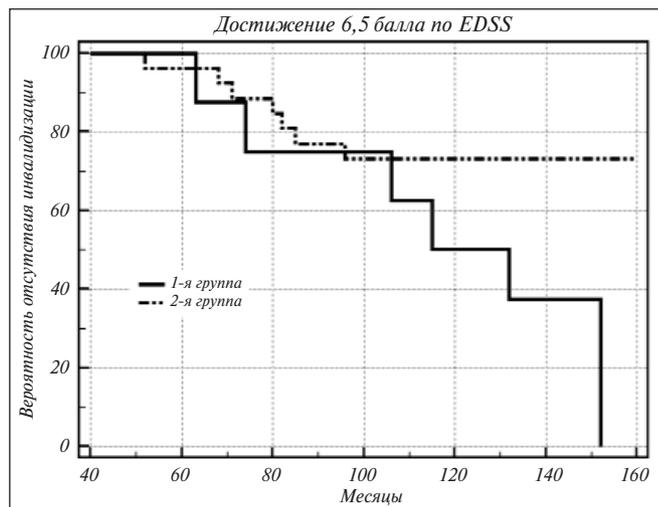


Рис. 1. Сроки наступления инвалидизации (6,5 балла по EDSS) у пациентов с РС в зависимости от исходных показателей когнитивного статуса (по PASAT)

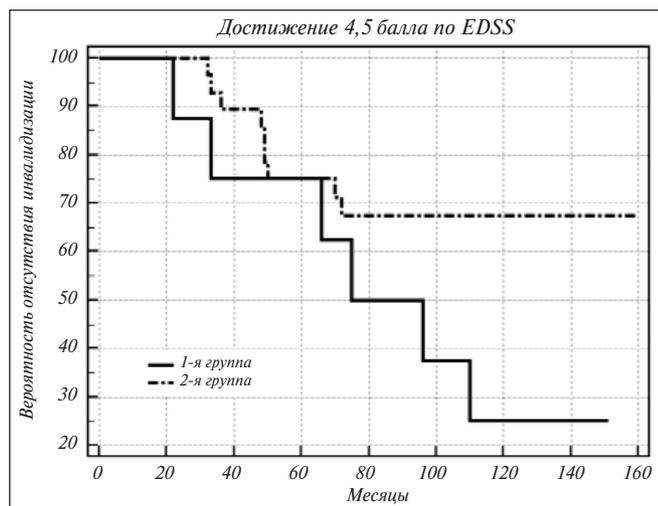


Рис. 3. Сроки наступления инвалидизации (4,5 балла по EDSS) у пациентов с РС в зависимости от исходных показателей когнитивного статуса (по PASAT)

мент включения длительность заболевания – 4,69 мес (ДИ 3,31–6,08, $\alpha < 0,05$), средний балл EDSS – 2,51 (ДИ 2,23–2,82; $\alpha < 0,05$). Выбыли из исследования 12 пациентов: 2 пациентки по причине беременности; 1 пациент после аутологичной трансплантации стволовых клеток; 2 пациента из-за смены места жительства; 5 пациентов вследствие отказа от использования ПИТРС либо из-за того, что не применяли препарат более 6 мес; 2 пациента по личным соображениям. При этом ни один из пациентов, покинувших исследование, на момент выбывания не достиг необходимого балла по EDSS. Все пациенты, включенные в финальный анализ, на протяжении 12 лет получали терапию инъекционными ПИТРС первой линии, 4 пациентам дополнительно с 11-го года терапии назначали препараты второй линии: 3 – натализумаб и 1 – финголимод. Пороговым значением PASAT считали 45 баллов, что соответствует 75% выполнению теста. Все пациенты, имевшие при включении в исследование балл PASAT < 45 , считались группой с низ-

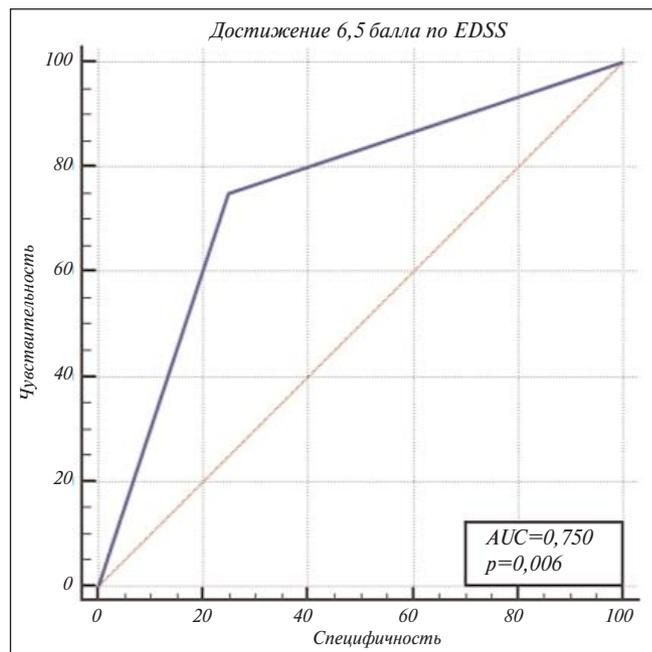


Рис. 2. Чувствительность и специфичность метода определения группы риска ранней инвалидизации (по PASAT)

ким баллом (1-я группа); пациенты с баллом PASAT ≥ 45 отнесены к группе с высоким баллом (2-я группа). На момент включения группы пациентов достоверно не различались по возрасту: 31,6 года (ДИ 28,4–34,8; $\alpha < 0,05$) и 32,6 года (ДИ 29,9–35,2; $\alpha < 0,05$), длительности заболевания: 5,2 мес (ДИ 3,4–7,0; $\alpha < 0,05$) и 5,3 мес (ДИ 2,9–7,7, $\alpha < 0,05$), уровню инвалидизации: 2,4 (ДИ 2,0–2,9; $\alpha < 0,05$) и 2,3 (ДИ 1,9–2,7; $\alpha < 0,05$).

Для математического и статистического анализа полученных результатов использовали пакеты компьютерных программ MedCalc 18.9.1 и Statistica 10.0. В процессе статистической обработки применяли методы непараметрического анализа с вычислением значений среднего, ДИ, исходя из $\alpha < 0,05$. Сравнение пропорций проводили с помощью χ^2 точного критерия Фишера. Анализ выживаемости в подгруппах осуществляли с помощью метода Каплана–Мейера. Критическим уровнем достоверности нулевой статистической гипотезы считали значение ошибки $< 5\%$. Чувствительность и специфичность метода определяли с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ) при разных точках разделения значений результатов PASAT.

Результаты. Наиболее важным клиническим фактором, потенциально влияющим на возникновение инвалидизации при РС, является наличие клинических обострений. Анализ среднегодовой частоты обострений за время наблюдения показал, что группы достоверно не различались по данному показателю (0,19 и 0,22 соответственно), что можно расценивать как одинаковое по силе действие данного фактора на формирование инвалидизации в обеих группах.

При анализе кривой выживаемости Каплана–Мейера (рис. 1) установлено, что через 144 мес наблюдения первичная конечная точка в 1-й группе была достигнута в 6 (75,0%) случаях, во 2-й группе – в 7 (25,0%); средний срок наступления исхода в 1-й группе составил 118,3 мес (ДИ 93,1–143,4; $\alpha < 0,05$), во 2-й группе – 141,2 (ДИ 126,0–156,5; $\alpha < 0,05$). Различия сроков наступления первичной конечной

точки достоверны ($\chi^2=4,88$; $df=1$; $p=0,027$), причем уже со 110-го месяца наблюдения. При расчете чувствительности и специфичности используемого метода прогнозирования — наличие низкого балла PASAT на ранних этапах с момента установления диагноза РС (ROC-анализ; рис. 2) — выявлено, что эти показатели составляли 78 и 75% соответственно, что считали приемлемым результатом.

Дополнительно был оценен менее очевидный показатель (вторичная конечная точка) — влияние исходно низкого балла PASAT на сроки возникновения ограничения дистанции ходьбы (EDSS 4,5 балла). По данным 144 мес наблюдения (рис. 3), эта точка была достигнута у 6 (75,0%) пациентов 1-й группы и 9 (32,1%) 2-й группы. Средние сроки наступления исхода равнялись 88,0 мес (ДИ 56,5–119,5; $\alpha<0,05$) и 127,3 мес (ДИ 106,8–147,7; $\alpha<0,05$) соответственно, различия близки к достоверным ($\chi^2=3,73$; $df=1$; $p=0,053$). Наличием сходной закономерности для первичной и вторичной конечных точек подтверждается влияние исходного уровня когнитивного статуса пациента на скорость и сроки формирования неврологического дефицита.

Обсуждение. Согласно полученным данным, пациенты с РС при наличии нарушений скорости обработки информации и снижения функции внимания (невыполнение более 25% заданий PASAT) имели существенно больший риск развития стойкой инвалидизации по сравнению с пациентами без КН или с минимальными их проявлениями. Ограничение функции ходьбы (EDSS 4,5 балла) в среднем наступало на 3,5 года раньше, а значительное ее ограничение (EDSS 6,5 балла) — на 2 года раньше в группе с выраженными КН, что может иметь значение при планировании терапии. Вероятно, наличие ранней когнитивной дисфункции свидетельствует о потенциальном разобщении отдельных частей коры и подкорковых структур, снижении когнитивного резерва за счет как процессов демиелинизации в белом веществе [17], так и прогрессирующей атрофии коры, таламуса и подкорковых ганглиев [18]. Данный критерий может быть использован в качестве одного из инструментов, позволяющих определить потенциальный прогноз течения заболевания. В качестве критерия оценки благоприятного прогноза течения заболевания в настоящее время применяется No Evidence of Disease Activity (NEDA-3), включающий в себя отсутствие клинических обострений, стабильную картину по данным магнитно-резонансной томографии — МРТ (нет появления новых очагов на T2-взвешенном изображении, а также очагов, накапливающих контрастное вещество на T1-взвешенном изображении), отсутствие признаков прогрессирования инвалидизации по EDSS в течение года [19]. Однако, несмотря на объективную очевидность предлагаемых критериев для оценки долгосрочного прогноза возникновения инвалидизации, в литературе нет сведений о возможности их использования в качестве валидного и чувствительного метода прогнозирования возникновения или невозникновения стойкой инва-

лидизации: достижения 6,5 балла по EDSS в течение последующих 10 лет по аналогии со шкалами, используемыми в кардиологии (например, SCORE) [20]. Вероятно, для определения места этих показателей необходимы дополнительные ретроспективные и проспективные исследования.

Ряд авторов предлагает использовать также дополнительный критерий NEDA-4 — отсутствие прогрессирования атрофии головного мозга по данным МРТ свыше возрастной нормы -0,4% в год [21]. Существенное ограничение метода заключается в значительной разнице в качестве изображения, получаемого на томографах различных производителей, и различных алгоритмах математической обработки данных, что может приводить к несоответствию в объемах мозга до 2,5% [22]. Этот показатель пока невозможно распространить на реальную клиническую практику, хотя эффективность его использования может быть значительной. Важно также отметить существенную связь КН и атрофии серого вещества полушарий мозга [23, 24]. Использование комплексной оценки атрофии и когнитивного статуса может стать хорошим диагностическим инструментом для определения благоприятного или неблагоприятного течения заболевания [25].

Заключение. Таким образом, показатели NEDA-3, NEDA-4 нуждаются в дополнительном изучении в проспективных наблюдениях для определения их реальной прогностической ценности: сопоставления длительности периода NEDA со сроками возникновения инвалидизации. По данным нашего исследования, в качестве маркера неблагоприятного течения заболевания с риском раннего возникновения ограничения ходьбы и перехода на использование дополнительных средств передвижения (коляска) могут стать показатели когнитивной функции, оцененные с помощью PASAT. Когнитивный статус у пациентов с РС подлежит обязательной оценке при установлении диагноза, так как группа с исходно низким баллом находится в зоне риска ранней инвалидизации и, вероятно, потребует более пристального внимания, в том числе и более активной тактики ведения. Возможно, раннее наличие когнитивной дисфункции можно рассматривать как один из критериев выбора стратегии индукции терапии ПИТРС.

Ограничения исследования. Пациенты, вошедшие в исследуемую группу, на момент включения имели диагноз, установленный в соответствии с критериями Мак-Дональда 2001 г. В настоящее время актуальны критерии 2017 г., которые позволяют установить достоверный диагноз существенно раньше, поэтому полученные нами данные о прогнозе могут отличаться от таковых для современной когорты пациентов. Выборка пациентов была относительно небольшой, исследование — одноцентровым, что требует проведения более крупных наблюдений. Не использовался более чувствительный метод SDMT, так как его широкое применение началось в 2008 г., т. е. существенно позже визита включения в наше исследование (апрель–май 2005 г.) [26].

ЛИТЕРАТУРА

- Eriksson I, Komen J, Piehl F, et al. The changing multiple sclerosis treatment landscape: impact of new drugs and treatment recommendations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 May;74(5):663-670. doi: 10.1007/s00228-018-2429-1. Epub 2018 Feb 10.
- Saposnik G, Montalban X. Therapeutic Inertia in the New Landscape of Multiple Sclerosis Care. *Front Neurol.* 2018 Mar 20;9:174. doi: 10.3389/fneur.2018.00174. eCollection 2018.
- Fiest KM, Greenfield J, Metz LM, et al. Discriminative ability of quality of life measures in multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2017 Dec 21;15(1):246. doi: 10.1186/s12955-017-0828-0.
- Campbell J, Rashid W, Cercignani M, et al. Cognitive impairment among patients with

- multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J*. 2017 Mar;93(1097):143-147. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134071. Epub 2016 Aug 10.
5. Pflugshaupt T, Geisseler O, Nyffeler T, et al. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical Manifestation, Neuroimaging Correlates, and Treatment. *Semin Neurol*. 2016 Apr;36(2):203-11. doi: 10.1055/s-0036-1579696. Epub 2016 Apr 26.
6. Grzegorski T, Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research. *Rev Neurosci*. 2017 Nov 27;28(8):845-860. doi: 10.1515/revneuro-2017-0011.
7. Korakas N, Tsolaki M. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review of Neuropsychological Assessments. *Cogn Behav Neurol*. 2016 Jun;29(2):55-67. doi: 10.1097/WNN.0000000000000097.
8. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I: frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991 May;41(5):685-91.
9. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006 Jul;12(4):549-58.
10. Sokolov AA, Miall RC, Ivry RB. The Cerebellum: Adaptive Prediction for Movement and Cognition. *Trends Cogn Sci*. 2017 May;21(5):313-332. doi: 10.1016/j.tics.2017.02.005. Epub 2017 Apr 3.
11. Megna R, Alfano B, Lanzillo R, et al. Brain tissue volumes and relaxation rates in multiple sclerosis: implications for cognitive impairment. *J Neurol*. 2019 Feb;266(2):361-368. doi: 10.1007/s00415-018-9139-6. Epub 2018 Nov 29.
12. Forslin Y, Bergendal Å, Hashim F, et al. Detection of Leukocortical Lesions in Multiple Sclerosis and Their Association with Physical and Cognitive Impairment: A Comparison of Conventional and Synthetic Phase-Sensitive Inversion Recovery MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Nov;39(11):1995-2000. doi: 10.3174/ajnr.A5815. Epub 2018 Sep 27.
13. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, et al. Cognition in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018 Feb 6;90(6):278-288. doi: 10.1212/WNL.0000000000004977. Epub 2018 Jan 17.
14. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognitive performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Apr;23(5):721-733. doi: 10.1177/1352458517690821. Epub 2017 Feb 16.
15. Касаткин ДС, Спиринов НН. Возможные механизмы формирования синдрома усталости в клинике рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;(3):87-91. [Kasatkin DS, Spirin NN. Possible mechanisms of fatigue syndrome formation in multiple sclerosis clinic. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;(3):87-91. (In Russ.)].
16. Fuchs TA, Wojcik C, Wilding GE, et al. Trait Conscientiousness predicts rate of longitudinal SDMT decline in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 Jan 7;1352458518820272. doi: 10.1177/1352458518820272. [Epub ahead of print]
17. Meijer KA, Muhlert N, Cercignani M, et al. White matter tract abnormalities are associated with cognitive dysfunction in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Oct;22(11):1429-1437. Epub 2016 Jan 5.
18. Bergsland N, Horakova D, Dwyer MG, et al. Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: A 10-year source-based morphometry study. *Neuroimage Clin*. 2017 Nov 5;17:444-451. doi: 10.1016/j.nicl.2017.11.002. eCollection 2018.
19. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):329-33. doi: 10.1016/j.msard.2015.04.006. Epub 2015 May 8.
20. Conroy RM, Pyö rä lä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003.
21. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1297-305. doi: 10.1177/1352458515616701. Epub 2015 Nov 19.
22. Leung KK, Malone IM, Ourselin S. Effects of changing from non-accelerated to accelerated MRI for follow-up in brain atrophy measurement. *Neuroimage*. 2015 Feb 15;107:46-53. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.11.049. Epub 2014 Dec 4.
23. Coghe G, Fenu G, Lorefice L, et al. Association between brain atrophy and cognitive motor interference in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Oct;25:208-211. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.045. Epub 2018 Jul 31.
24. Cruz-Gomez AJ, Aguirre N, Sanchis-Segura C, et al. Subcortical grey matter structures in multiple sclerosis: what is their role in cognition? *Neuroreport*. 2018 May 2;29(7):547-552. doi: 10.1097/WNR.0000000000000976.
25. Dekker I, Eijlers AJC, Popescu V, et al. Predicting clinical progression in multiple sclerosis after six and twelve years. *Eur J Neurol*. 2019 Jun;26(6):893-902. doi: 10.1111/ene.13904. Epub 2019 Feb 2.
26. Benedict RH, Duquin JA, Jurgensen S, et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Mult Scler*. 2008 Aug;14(7):940-6. doi: 10.1177/1352458508090923. Epub 2008 Jun 23.

Поступила 12.01.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.