

Когнитивные нарушения при заболеваниях спектра оптиконевромиелита



Вехина Е.А., Касаткин Д.С., Корчевный С.Э., Березняк К.И.

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

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — группа иммуноопосредованных воспалительных поражений центральной нервной системы, при которых преимущественно возникает дисфункция и происходит гибель астроцитов, что приводит к вторичному нарушению миелинизации. Наиболее частой локализацией поражения являются зрительный нерв, спинной мозг, ствол мозга (перивентрикулярное и околоводопроводное пространство) и промежуточный мозг. По данным метаанализа 25 исследований, среди 761 пациента с ЗСОНМ в возрасте от 34 до 53 лет распространенность когнитивных нарушений (КН) составила от 3 до 75%, после корректировки этот показатель составил 34%. Наиболее часто выявляемыми КН при ЗСОНМ являются снижение функции внимания и оперативной памяти, скорости обработки информации, а также нарушение вербальной памяти и беглости речи. Существенное влияние на выраженность КН при ЗСОНМ оказывают возраст пациента, длительность заболевания, уровень образования, а также степень инвалидизации и выраженность нарушения функции верхней и нижней конечности. Накопленные данные позволяют говорить о том, что нейродегенеративные нарушения, в том числе КН, свойственны данной патологии. Патогенез КН при ЗСОНМ весьма сложен, включает в себя как механизмы прямого повреждения структур, реализующих когнитивные функции (гиппокамп, префронтальная кора), так и иммунологические аспекты (микроглия, комплемент, интерлейкин 6), что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; заболевания спектра оптиконевромиелита; интерлейкин 6; микроглия; аквапорин-4.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Касаткин; dkasatkin@gmail.com

Для ссылки: Вехина ЕА, Касаткин ДС, Корчевный СЭ, Березняк КИ. Когнитивные нарушения при заболеваниях спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-117-122

Cognitive impairment in neuromyelitis optica spectrum disorders

Vekhina E.A., Kasatkin D.S., Korchevnyi S.E., Bereznyak K.I.

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

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are a group of immune-mediated inflammatory lesions of the central nervous system that primarily cause dysfunction and death of astrocytes, leading to secondary disruption of myelination. The optic nerve, the spinal cord, the brain stem (periventricular and periaqueductal space) and the diencephalon are most frequently affected sites. According to a meta-analysis of 25 studies, the prevalence of cognitive impairment (CI) in 761 patients with NMOSD aged 34 to 53 years was between 3 and 75%, after adjustment this figure was 34%. The most frequently observed CI in NMOSD are decreased attention and working memory function, reduced information processing speed and impaired verbal memory and fluency. A significant influence on the severity of CI in NMOSD have the patient's age, the duration of the disease, the level of education, the degree of disability and the severity of upper and lower limb dysfunction. The data collected suggest that neurodegenerative disorders, including CI, are characteristic of this pathology. The pathogenesis of CI in NMOSD is very complex and involves both mechanisms of direct damage to structures that perform cognitive functions (hippocampus, prefrontal cortex) and immunological aspects (microglia, complement, interleukin 6), which requires further investigation.

Keywords: cognitive impairment; neuromyelitis optica spectrum disorders; interleukin 6; microglia; aquaporin-4.

Contact: Dmitry Sergeevich Kasatkin; dkasatkin@gmail.com

For reference: Vekhina EA, Kasatkin DS, Korchevnyi SE, Bereznyak KI. Cognitive impairment in neuromyelitis optica spectrum disorders. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(3):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-117-122

Аутоиммунные заболевания — хронические заболевания, возникающие вследствие потери иммунологической толерантности или иммунного ответа на аутоантигены, имеющие многофакторное происхождение и поражающие конкретные органы или несколько органов тела [1]. Генетика, лекарственные препараты, иммунные реакции, инициируемые агентами окружающей среды и микробиотой, загрязнение воздуха, стресс, низкий уровень витамина D, ле-

карственные препараты, вакцинация, половые гормоны и взаимодействие между генами и окружающей средой являются возможными факторами риска развития аутоиммунного ответа [1]. Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — группа иммуноопосредованных воспалительных состояний центральной нервной системы, при которых преимущественно возникают дисфункция и гибель астроцитов, что приводит к вторичной демиелинизации.

Наиболее частой локализацией поражения являются зрительный нерв, спинной мозг, более редкой локализацией — ствол мозга (перивентрикулярное и околоспинальное пространство) и промежуточный мозг [2]. В настоящее время различают серопозитивные и серонегативные по антителам к аквапориному-4 (AQP4) формы заболевания — AQP4(+) и AQP4(-) соответственно [3]. Распространенность ЗСОНМ в Российской Федерации составляет примерно 0,5 на 100 тыс. населения [4], в Ярославской области она несколько выше (1,14 на 100 тыс. населения), что может быть связано с особенностями региона [5].

Умеренные когнитивные нарушения (КН) — снижение высших психических функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средним возрастным и образовательным уровнем вследствие органической или функциональной патологии головного мозга, не приводящее к потере социальной автономности (независимости в повседневной активности) [6]. Чаще всего причиной снижения являются нейродегенеративные заболевания, хроническая сосудистая патология, травматическое или метаболическое повреждение мозга, хронические инфекции, злоупотребление токсичными или лекарственными веществами [7].

Под КН обычно понимают нарушение комплексного внимания, исполнительной функции, обучения и памяти, речи, гнозиса/праксиса или социального поведения [8]. Распространенность КН в общей популяции значительная, особенно в среднем, пожилом и старческом возрасте. Так, среди популяции старше 50 лет умеренные КН с преимущественным нарушением памяти встречаются в 10,03% [95% доверительный интервал (ДИ) 7,98–12,27%], а без таковых — в 8,72% (95% ДИ 6,78–10,89%) случаев [9]. Полноценных эпидемиологических данных о встречаемости умеренных КН в популяции младше 50 лет в доступной литературе нами обнаружено не было, но встречаемость деменции в возрасте 30–34 лет составляет 0,0011%, в возрасте 30–64 лет — 0,119% [10].

По данным метаанализа 25 исследований, среди 761 пациента с ЗСОНМ в возрасте от 34 до 53 лет распространенность КН составляла от 3 до 75%, после корректировки значение этого показателя составило 34% [11].

Особенности КН при ЗСОНМ

Традиционно при оценке клинических показателей при ЗСОНМ, в том числе и касающихся когнитивных функций, используется подход, принятый для пациентов с рассеянным склерозом (РС) [12], что не всегда может быть корректным, так как заболевания существенно различаются по механизму патогенеза, а также по локализации очагов поражения в головном мозге [13].

Наиболее часто выявляемым КН при ЗСОНМ является снижение функции внимания и оперативной памяти, скорости обработки информации [12]. По данным трехсекундного слухового теста последовательного сложения чисел на скорость (Paced Auditory Serial-Addition Task, PASAT) [14], оценивающего внимание, устный счет и оперативную память путем аудиального сложения чисел, в метаанализе шести исследований (n=227) установлено, что пациенты с ЗСОНМ справляются с заданием существенно хуже, чем здоровые добровольцы того же возраста [стандартизованная разность средних (SMD) -0,60; 95% ДИ от -0,81 до -0,39] (p=0,00001) [15]. Аналогичные данные были получены в ме-

таанализе семи исследований (n=249) и при использовании Теста символьно-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) [16], оценивающего внимание и оперативную память при визуальном предъявлении стимулов (SMD -0,73; 95% ДИ от -0,93 до -0,53; p=0,00001). В более позднем метаанализе, включившем дополнительно данные пяти новых исследований, указанные закономерности были подтверждены [17]. Важно отметить, что использование PASAT является более предпочтительным для пациентов с ЗСОНМ, так как при его проведении не важна функция органа зрения, часто страдающая у данной когорты пациентов. При сохранности зрения или при незначительном его снижении результаты тестов сопоставимы [18].

Другим часто встречающимся КН является нарушение вербальной памяти и беглости речи [12], оцениваемых по Калифорнийскому тесту вербального научения (California Verbal Learning Test, CVLT-II) [19] и Тесту устных вербальных ассоциаций (Controlled Oral Word Association Test, COWAT) [20], аналогичные нарушения описываются и у пациентов с РС [21]. При использовании немецкоязычной версии Опросника при рассеянном склерозе (Multiple Sklerose Inventarium Cognition, MUSIC) [22] было выявлено значительное снижение скорости речи, данный показатель был самым низким из всех тестируемых показателей, что, вероятно, связано с языковыми особенностями, но позволяет говорить о высокой распространенности нарушений речи в более сложных языках для пациентов с ЗСОНМ [23]. Тем не менее часть метаанализов не выявляют значимых различий в значениях этого показателя у пациентов с ЗСОНМ по сравнению с группой контроля [21, 24].

Выраженность КН также значительно варьирует в различных публикациях, что может быть связано в том числе с различным средним возрастом пациентов, длительностью заболевания и выраженностью инвалидизации. Так, в исследовании L. Kong и соавт. 2022 г. [21] при оценке 66 пациентов с ЗСОНМ [средний возраст — 37,2 года; значение по Расширенной шкале нарушений жизнедеятельности (Expanded Disability Status Scale, EDSS) — 2,5 балла] установлено, что умеренные нарушения встречаются в 59,1%, а выраженные — в 10,6% случаев. Следует отметить, что в данном случае степень выраженности КН оценивалась по данным тестов, а не по принятой классификации Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-V): собственно клинической деменции у пациентов с ЗСОНМ не выявлялось.

Основные патогенетические механизмы

Существенное влияние на выраженность КН при ЗСОНМ оказывают возраст пациента, длительность заболевания, уровень образования, а также степень инвалидизации и выраженность нарушения функции верхней и нижней конечностей [21]. Для ЗСОНМ, помимо более позднего по сравнению с РС возраста дебюта, также характерна более высокая коморбидность [25], в том числе и по другим аутоиммунным заболеваниям [26], что также может оказывать влияние на когнитивные функции. С учетом более старшего возраста пациентов с ЗСОНМ не исключается потенциальная коморбидность и с собственно нейродегенеративными заболеваниями, в частности с болезнью Альцгеймера [27].

Наиболее значимое влияние как на когнитивный статус, так и на результаты тестирования оказывают сопутствующие нарушения эмоционального статуса: распространенность тревожных расстройств составляет в среднем 10,4%, а больших депрессивных эпизодов — 8,9% [25]. Согласно данным шестилетнего проспективного наблюдательного исследования ($n=217$; средний возраст — 52 года), распространенность депрессии в общей когорте пациентов с ЗСОНМ составила 49%, в группе младше 60 лет — 48%, при этом в 12% случаев выраженность депрессии по шкале Бека была значительной [23]. Учитывая высокую распространенность эмоциональных нарушений среди пациентов с орфанным заболеванием, необходима разработка когнитивных тестов, которые позволят оценивать КН в случае коморбидности с депрессией.

При сравнении в исследовании дизайна случай-контроль пациенты с ЗСОНМ имеют более высокие риски развития деменции — 9,04 на 1000 пациенто-лет против 4,56 на 1000 пациенто-лет в группе контроля. Данные риски касаются как развития болезни Альцгеймера (6,25 и 3,55), так и сосудистой деменции (1,64 и 0,53 соответственно). Для пациентов с РС, по данным того же исследования, эти риски существенно выше [28].

В качестве одного из патогенетических механизмов КН для неврологических заболеваний выступает корково-подкорковое разобщение, возникающее вследствие очагового поражения (сосудистого / травматического / демиелинизирующего) подкоркового белого вещества больших полушарий, в более редких случаях — непосредственное поражение коры [29], определяемое при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [30]. Важно отметить, что поражение головного мозга, за исключением вовлечения перивентрикулярного пространства и нижней части мозолистого тела, не является характерным для ЗСОНМ [31]. В ряде работ продемонстрировано наличие паравентрикулярных и субкортикальных очагов, гиперинтенсивных в T2- и FLAIR-режимах, изогипоинтенсивных в режиме T1 у пациентов с ЗСОНМ, однако отмечается, что они являются неспецифическими и потенциально связаны с нормальным старением [32]. В ряде случаев на МРТ выявляются крупные очаги с обширным отеком [33], однако при динамическом наблюдении они имеют тенденцию к значительному уменьшению в размерах и исчезновению [34]. Часть этих очагов могут трансформироваться в гипointенсивные на T1-изображении («полости») [34]. Очаги в коре больших полушарий являются относительно редкими у данной категории пациентов и не могут быть причиной выявляемых КН [31]. По данным исследования на высокопольных томографах (7,0 Т), в когорте европеоидов подобные очаги не выявлялись [35], в азиатской популяции они обнаруживаются в 3–11% случаев [36].

Другое важное проявление прогрессирующих КН на МРТ — тотальная или очаговая атрофия полушарий [37]. Для нейродегенеративных заболеваний основным патогенетическим механизмом в этом случае выступает накопление патологических белков (бета-амилоида, тау-белка, альфа-синуклеина, TDP43) с последующей гибелью нейронов и валеровской дегенерацией их отростков [38]. Долгое время считалось, что прогрессирование не свойственно ЗСОНМ, однако на настоящий момент показано наличие прогрессирующей атрофии головного и спинного мозга

у пациентов с AQP4(+), сопоставимое с таковым у пациентов с РС и существенно превышающее нормативные показатели для здоровых лиц [39]. При динамическом наблюдении (90 пациентов с ЗСОНМ) отмечалось увеличение размеров желудочков мозга, менее выраженное чем в группе пациентов с РС, но существенно большее, чем в группе контроля. Для ЗСОНМ было характерно увеличение размеров боковых и III желудочков при неизменном IV желудочке [40]. Атрофия больших полушарий была значимо выше в исследуемой группе по сравнению с контролем, при этом уменьшение объема мозга было связано со снижением объема как белого, так и серого вещества. Толщина коры и объем подкоркового серого вещества были меньше в группе ЗСОНМ, однако только объем подкорковых ганглиев отрицательно коррелировал с длительностью заболевания [40].

Для более тонкого изучения нормально выглядящего белого вещества используются современные методики МРТ (диффузионно-тензорная, T2*, перенос намагниченности). В отношении ЗСОНМ исследования продемонстрировали противоречивые результаты: поражение мозга характеризуется более выраженным снижением фракционной анизотропии [41], более легким снижением осевой диффузии, средней диффузии и радиальной диффузии по сравнению с пациентами с РС, а также отсутствием значительных изменений фракционной анизотропии [42] или радиальной диффузии [41] по сравнению с пациентами с РС или здоровыми людьми. В головном мозге при ЗСОНМ была обнаружена повышенная внутримозговая радиальная диффузия по сравнению с таковой при РС [43].

Потенциальной метаболической особенностью и причиной КН у пациентов с ЗСОНМ может быть выявленное в 2022 г. Y. Yang и соавт. [44] по данным одновоксельной магнитно-резонансной спектроскопии снижение уровня ГАМК в медиальной префронтальной коре. Пациенты с ЗСОНМ ($n=29$) продемонстрировали более низкий уровень ГАМК (креатина) в медиальной префронтальной коре по сравнению с группой контроля ($p=0,028$), снижение данного показателя коррелировало со сниженными показателями вербальной памяти ($r=0,462$; $p=0,027$) и внимания ($r=0,440$; $p=0,035$). Также было продемонстрировано снижение плотности связей между корковыми и подкорковыми областями по данным диффузионно-тензорной МРТ у пациентов с ЗСОНМ ($n=14$) по сравнению с контролем. При этом было установлено наличие двух наиболее поврежденных коннектов: 1) кора лимбической, теменной и затылочной долей слева; 2) кора височной, теменной долей, орбитофронтальной области и базальные ганглии. Степень снижения связности данных сетей продемонстрировала корреляцию с выявляемыми нарушениями внимания, оперативной памяти, скорости обработки информации и исполнительными функциями [45].

На настоящий момент в исследованной литературе не обнаружено данных, подтверждающих накопление тех или иных патологических белков, связанных с нейродегенеративным процессом, в мозге при ЗСОНМ, однако такие данные имеются для пациентов с РС. Так, в цереброспинальной жидкости пациентов с РС при сопоставлении со здоровым контролем наблюдается значимо более высокая концентрация тау-белка [46], вероятно, влияющая на прогрессирование инвалидизации [47].

В последние годы активно обсуждаются и другие патогенетические механизмы, приводящие к КН, в частности

астроцитопатия с нарушением метаболической активности нейронов [29], что может иметь отношение к патогенезу КН при ЗСОНМ. При сопоставлении наличия КН с исследованиями биопсийного материала при ЗСОНМ (шесть случаев, 64 образца) было установлено усиление менингеального воспаления, включая CD45-RO-позитивные Т-клетки, CD20⁺ В-клетки и основные гистосовместимые клетки класса II, в отличие от контроля [24]. При этом отсутствуют характерные для РС [48] менингеальные фолликулы [24]. Во всех случаях ЗСОНМ наблюдалось сохранение иммунореактивности основного белка миелина и Nogo-A-позитивных клеток в коре головного мозга и отсутствие признаков демиелинизации коры или потери олигодендроцитов в сером веществе, в отличие от случаев РС [24]. Во всех слоях коры головного мозга наблюдалось большое количество реактивных астроцитов с набухшими телами клеток, прозрачной цитоплазмой, заметными ядрами и многочисленными удлинёнными и тонкими отростками, без периваскулярной экспозиции комплемента (C9neo). Иммунореактивность AQP4 и глиального кислого фибриллярного белка астроцитов (GFAP) разительно отличалась между слоями: потеря иммунореактивности GFAP и AQP4 на большинстве астроцитов была очевидна в корковом слое I мозга при сохранности таковой в слоях II–VI, что является уникальным для ЗСОНМ [24]. Также обнаруживалось значительное снижение плотности корковых нейронов в слоях II, III и IV в мозге при ЗСОНМ во всех областях коры, кроме зрительной и сенсомоторной, по сравнению с контрольным мозгом [24]. Гиппокамп, традиционно связываемый с функцией памяти, является одной из областей, богатых белками водных каналов, в том числе AQP4 [49]. Снижение числа астроцитов в области гиппокампов приводит к нарушению оборота синапсов, необходимого для гомеостаза нейронной цепи. В норме астроциты обычно уничтожают избыточные возбуждающие гиппокампальные синапсы, что приводит к полному стиранию паттернов связей у взрослых в области CA1 в течение нескольких недель [50]. Потеря астроцитов и/или потеря астроцитарного AQP4 также приводит к потере реактивности Na⁺-зависимого транспортера возбуждающих аминокислот 2 (EAAT2) [51]. Экспериментальные данные, полученные на крысиной модели, были подтверждены патоморфологическим исследованием гиппокампов пациентов с ЗСОНМ [51, 52]. Имеющиеся данные позволяют предположить важную роль нарушения гомеостаза глутамата в патогенезе КН при ЗСОНМ [53].

Потенциальные точки приложения терапевтических воздействий

Диффузная активация микроглии [54] и хроническое повышение уровней провоспалительных цитокинов [55] рассматриваются как один из механизмов формирования КН при нейродегенеративных заболеваниях. Микроглия

рассматривается как одна из важных перспективных мишеней в терапии возрастных КН и болезни Альцгеймера [56]. Вероятно, повреждение аксонов при нейродегенеративных заболеваниях может быть связано с активацией системы комплемента, основным источником которого в центральной нервной системе является микроглия (компонент C1q) [56]. Нокаут конвертазы C3-компонента комплемента защищает от возрастной потери синапсов и нейронов в гиппокампе и приводит к улучшению памяти и пространственного обучения у мышей [57]. Введение AQP4 антител эндolumбально в мышинной модели приводило к повышению выделения C3-компонента комплемента астроцитами и повышению экспрессии рецептора к C3a на микроглии [58]. Использование ингибиторов системы комплемента потенциально может иметь успех в терапии КН при ЗСОНМ с антителами к AQP4 [59].

Значимым звеном в патогенезе ЗСОНМ является также интерлейкин 6 (ИЛ6), являющийся точкой приложения некоторых препаратов для профилактики обострений [60]. Пациенты с ЗСОНМ и высоким уровнем ИЛ6 характеризуются более тяжелым течением заболевания, более высоким уровнем инвалидизации и более коротким интервалом между обострениями [60]. С другой стороны, нарушение обмена ИЛ6 ассоциировано с нарушением механизмов памяти и обучения [61]; доказано значительное влияние ИЛ6 на прогрессирование болезни Альцгеймера: высокая концентрация цитокина ассоциирована с большей скоростью прогрессирования КН, увеличением размеров желудочков [62], а также с более низким баллом по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [63]. Аналогичные данные были получены в исследовании пациентов с ЗСОНМ (n=55): высокий уровень ИЛ6 обратно коррелировал с данными Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA).

Заключение

До недавнего времени инвалидизация при ЗСОНМ рассматривалась исключительно в контексте обострения и неврологического дефицита, возникающего вследствие острого повреждения головного и спинного мозга. Однако накопленные данные позволяют говорить о том, что нейродегенеративные нарушения, в том числе КН, также свойственны этой патологии. Патогенез КН при ЗСОНМ весьма сложен, включает в себя как механизмы прямого повреждения структур, реализующих когнитивные функции (гиппокамп, префронтальная кора), так и иммунологические аспекты (микроглия, комплемент, ИЛ6), что требует дальнейшего изучения. Имеющаяся патогенетическая терапия, влияющая на систему комплемента и ИЛ6, вероятно, может оказывать положительное влияние на когнитивные функции у пациентов с ЗСОНМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Anaya JM, Ramirez-Santana C, Alzate MA, et al. The Autoimmune Ecology. *Front Immunol*. 2016 Apr 26;7:139. doi: 10.3389/fimmu.2016.00139
2. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006 Jul;63(7):964-8. doi: 10.1001/archneur.63.7.964
3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.

4. Симанив ТО, Васильев АВ, Аскарова ЛШ, Захарова МН. Оптиконейромиелит и заболевания спектра оптиконейромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):35-48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 [Simaniv TO, Vasil'ev AV, Askarova LSh, Zakharova MN. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):35-48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 (In Russ.)].
5. Вехина ЕА, Шумаков ИЕ, Матсон МД и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с заболеваниями спектра оптиконейромиелита в Ярославской области. *Нервные болезни*. 2023;(1):40-7. [Vekhina EA, Shumakov IE, Matson MD, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders in the Yaroslavl region. *Nervnye bolezni*. 2023;(1):40-7 (In Russ.)].
6. Ganguli M. Can the DSM-5 framework enhance the diagnosis of MCI? *Neurology*. 2013 Dec 3;81(23):2045-50. doi: 10.1212/01.wnl.0000436944.01023.e5. Epub 2013 Oct 30.
7. Stokin GB, Krell-Roesch J, Petersen RC, et al. Mild Neurocognitive Disorder: An Old Wine in a New Bottle. *Harv Rev Psychiatry*. 2015 Sep-Oct;23(5):368-76. doi: 10.1097/HRP.0000000000000084
8. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014 Nov;10(11):634-42. doi: 10.1038/nrneurol.2014.181. Epub 2014 Sep 30.
9. Bai W, Chen P, Cai H, et al. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age Ageing*. 2022 Aug 2;51(8):afac173. doi: 10.1093/ageing/afac173
10. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, et al. Global Prevalence of Young-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021 Sep 1;78(9):1080-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2161
11. Moghadasi AN, Mirmosayyeb O, Mohammadi A, et al. The prevalence of cognitive impairment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Apr;49:102757. doi: 10.1016/j.msard.2021.102757. Epub 2021 Jan 15.
12. Blanc F, Zephir H, Lebrun C, et al. Cognitive functions in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2008 Jan;65(1):84-8. doi: 10.1001/archneurol.2007.16
13. Kawahara Y, Ikeda M, Deguchi K, et al. Cognitive and affective assessments of multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) patients utilizing computerized touch panel-type screening tests. *Intern Med*. 2014;53(20):2281-90. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2571. Epub 2014 Oct 15.
14. Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills*. 1977 Apr;44(2):367-73. doi: 10.2466/pms.1977.44.2.367
15. Meng H, Xu J, Pan C, et al. Cognitive dysfunction in adult patients with neuromyelitis optica: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017 Aug;264(8):1549-58. doi: 10.1007/s00415-016-8345-3. Epub 2016 Dec 1.
16. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, et al. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler*. 2010 Feb;16(2):228-37. doi: 10.1177/1352458509354552. Epub 2009 Dec 22.
17. Oertel FC, Schliesseit J, Brandt AU, et al. Cognitive Impairment in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Review of Clinical and Neuroradiological Features. *Front Neurol*. 2019 Jun 12;10:608. doi: 10.3389/fneur.2019.00608
18. Chavarro VS, Bellmann-Strobl J, Zimmermann HG, et al. Visual system damage and network maladaptation are associated with cognitive performance in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102406. doi: 10.1016/j.msard.2020.102406. Epub 2020 Jul 17.
19. Delis DC, Freeland J, Kramer JH, et al. Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *J Consult Clin Psychol*. 1988 Feb;56(1):123-30. doi: 10.1037//0022-006x.56.1.123
20. Ruff RM, Light RH, Parker SB, et al. Benton Controlled Oral Word Association Test: reliability and updated norms. *Arch Clin Neuropsychol*. 1996;11(4):329-38.
21. Kong L, Lang Y, Wang X, et al. Identifying different cognitive phenotypes and their relationship with disability in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol*. 2022 Sep 16;13:958441. doi: 10.3389/fneur.2022.958441
22. Calabrese P, Kalbe E, Kessler J. Ein neuropsychologisches Screening zur Erfassung kognitiver Störungen bei MS-Patienten. Das Multiple Sklerose Inventarium Cognition (MUSIC). *Psychoneuro*. 2004;30(7):384e8. doi: 10.1055/s-2004-831083
23. Hümmert MW, Stern C, Paul F, et al. Cognition in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: A prospective multicentre study of 217 patients (CogniNMO-Study). *Mult Scler*. 2023 Jun;29(7):819-31. doi: 10.1177/13524585231151212. Epub 2023 Feb 14.
24. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2013 Jan;73(1):65-76. doi: 10.1002/ana.23721
25. Barzegar M, Mirmosayyeb O, Nehzat N, et al. Frequency of comorbidities in Neuromyelitis Optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Feb;48:102685. doi: 10.1016/j.msard.2020.102685. Epub 2020 Dec 9.
26. Gholizadeh S, Exuzides A, Lewis KE, et al. Clinical and epidemiological correlates of treatment change in patients with NMOSD: insights from the CIRCLES cohort. *J Neurol*. 2023 Apr;270(4):2048-58. doi: 10.1007/s00415-022-11529-6. Epub 2022 Dec 24.
27. Fujisawa C, Saji N, Takeda A, et al. Early-onset Alzheimer Disease Associated With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2023 Jan-Mar 01;37(1):85-7. doi: 10.1097/WAD.0000000000000517. Epub 2022 Jul 18.
28. Cho EB, Jung SY, Jung JH, et al. The risk of dementia in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurosci*. 2023 Jun 15;17:1214652. doi: 10.3389/fnins.2023.1214652
29. Grosset L, Jouvent E. Cerebral Small-Vessel Diseases: A Look Back from 1991 to Today. *Cerebrovasc Dis*. 2022;51(2):131-7. doi: 10.1159/000522213. Epub 2022 Feb 21.
30. Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry*. 2008 Aug 15;64(4):273-80. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024. Epub 2008 May 8.
31. Wang KY, Chetta J, Bains P, et al. Spectrum of MRI brain lesion patterns in neuromyelitis optica spectrum disorder: a pictorial review. *Br J Radiol*. 2018 Jun;91(1086):20170690. doi: 10.1259/bjr.20170690. Epub 2018 Feb 5.
32. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015 Mar 17;84(11):1165-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000001367. Epub 2015 Feb 18.
33. Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, et al. Extensive vasogenic edema of anti-aquaporin-4 antibody-related brain lesions. *Mult Scler*. 2009 Sep;15(9):1113-7. doi: 10.1177/1352458509106613. Epub 2009 Jul 22.
34. Kim SH, Huh SY, Hyun JW, et al. A longitudinal brain magnetic resonance imaging study of neuromyelitis optica spectrum disorder. *PLoS One*. 2014 Sep 26;9(9):e108320. doi: 10.1371/journal.pone.0108320
35. Sinnecker T, D'Err J, Pfueller CF, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Aug 14;79(7):708-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182648bc8. Epub 2012 Aug 1.
36. Kim W, Lee JE, Kim SH, et al. Cerebral Cortex Involvement in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *J Clin Neurol*. 2016 Apr;12(2):188-93. doi: 10.3988/jcn.2016.12.2.188. Epub 2016 Jan 28.
37. Calandrelli R, Panfili M, Onofri V, et al. Brain atrophy pattern in patients with mild cognitive impairment: MRI study. *Transl Neurosci*. 2022 Sep 27;13(1):335-48. doi: 10.1515/tnsci-2022-0248
38. Spiess-Jones TL, Attems J, Thal DR. Interactions of pathological proteins

- in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol.* 2017 Aug;134(2):187-205. doi: 10.1007/s00401-017-1709-7. Epub 2017 Apr 11.
39. Masuda H, Mori M, Hirano S, et al. Silent progression of brain atrophy in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 Jan;93(1):32-40. doi: 10.1136/jnnp-2021-326386. Epub 2021 Aug 6.
40. Tian DC, Xiu Y, Wang X, et al. Cortical Thinning and Ventricle Enlargement in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Front Neurol.* 2020 Aug 27;11:872. doi: 10.3389/fneur.2020.00872
41. Cacciaguerra L, Rocca MA, Storelli L, et al. Mapping white matter damage distribution in neuromyelitis optica spectrum disorders with a multimodal MRI approach. *Mult Scler.* 2021 May;27(6):841-54. doi: 10.1177/1352458520941493. Epub 2020 Jul 16.
42. Kato S, Hagiwara A, Yokoyama K, et al. Microstructural white matter abnormalities in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: Evaluation by advanced diffusion imaging. *J Neurol Sci.* 2022 May 15;436:120205. doi: 10.1016/j.jns.2022.120205. Epub 2022 Feb 24.
43. Klawiter EC, Xu J, Naismith RT, et al. Increased radial diffusivity in spinal cord lesions in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Sep;18(9):1259-68. doi: 10.1177/1352458512436593. Epub 2012 Feb 21.
44. Yang Y, Rui Q, Han S, et al. Reduced GABA levels in the medial prefrontal cortex are associated with cognitive impairment in patients with NMOSD. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Feb;58:103496. doi: 10.1016/j.msard.2022.103496. Epub 2022 Jan 4.
45. Cho EB, Han CE, Seo SW, et al. White Matter Network Disruption and Cognitive Dysfunction in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol.* 2018 Dec 17;9:1104. doi: 10.3389/fneur.2018.01104
46. Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z. The CSF levels of total-tau and phosphotau in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neural Transm (Vienna).* 2006 Mar;113(3):339-45. doi: 10.1007/s00702-005-0327-z. Epub 2005 Jul 6.
47. Virgilio E, Vecchio D, Crespi I, et al. Cerebrospinal Tau levels as a predictor of early disability in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Nov;56:103231. doi: 10.1016/j.msard.2021.103231. Epub 2021 Aug 29.
48. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010 Oct;68(4):477-93. doi: 10.1002/ana.22230
49. Szu JI, Binder DK. The Role of Astrocytic Aquaporin-4 in Synaptic Plasticity and Learning and Memory. *Front Integr Neurosci.* 2016 Feb 24;10:8. doi: 10.3389/fnint.2016.00008
50. Attardo A, Fitzgerald JE, Schnitzer MJ. Impermanence of dendritic spines in live adult CA1 hippocampus. *Nature.* 2015 Jul 30;523(7562):592-6. doi: 10.1038/nature14467. Epub 2015 Jun 22.
51. Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med.* 2008 Oct 27;205(11):2473-81. doi: 10.1084/jem.20081241. Epub 2008 Oct 6.
52. Zakani M, Nigritinou M, Ponleitner M, et al. Paths to hippocampal damage in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2023 Apr;49(2):e12893. doi: 10.1111/nan.12893
53. McKee CG, Hoffos M, Vecchiarelli HA, et al. Microglia: A pharmacological target for the treatment of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2023 Feb 9;14:1125982. doi: 10.3389/fphar.2023.1125982
54. Romero-Sevilla R, Lopez-Espuela F, Fuentes JM, et al. Role of Inflammatory Cytokines in the Conversion of Mild Cognitive Impairment to Dementia: A Prospective Study. *Curr Alzheimer Res.* 2022;19(1):68-75. doi: 10.2174/1567205019666220127102640
55. Dejanovic B, Huntley MA, De Maziere A, et al. Changes in the Synaptic Proteome in Tauopathy and Rescue of Tau-Induced Synapse Loss by C1q Antibodies. *Neuron.* 2018 Dec 19;100(6):1322-1336.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.014. Epub 2018 Nov 1.
56. Györfy BA, Kun J, Török G, et al. Local apoptotic-like mechanisms underlie complement-mediated synaptic pruning. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Jun 12;115(24):6303-8. doi: 10.1073/pnas.1722613115. Epub 2018 May 29.
57. Moinfar Z, Zamvil SS. Microglia complement astrocytes in neuromyelitis optica. *J Clin Invest.* 2020 Aug 3;130(8):3961-4. doi: 10.1172/JCI138804
58. Saab G, Munoz DG, Rotstein DL. Chronic Cognitive Impairment in AQP4+ NMOSD With Improvement in Cognition on Eculizumab: A Report of Two Cases. *Front Neurol.* 2022 May 13;13:863151. doi: 10.3389/fneur.2022.863151
59. Uzawa A, Mori M, Arai K, et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Mult Scler.* 2010 Dec;16(12):1443-52. doi: 10.1177/1352458510379247. Epub 2010 Aug 25.
60. Donzis EJ, Tronson NC. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. *Neurobiol Learn Mem.* 2014 Nov;115:68-77. doi: 10.1016/j.nlm.2014.08.008. Epub 2014 Aug 21.
61. Leung R, Proitsi P, Simmons A, et al. Inflammatory proteins in plasma are associated with severity of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2013 Jun 10;8(6):e64971. doi: 10.1371/journal.pone.0064971
62. Uslu S, Akarkarasu ZE, Ozbabalik D, et al. Levels of amyloid beta-42, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res.* 2012 Jul;37(7):1554-9. doi: 10.1007/s11064-012-0750-0. Epub 2012 Mar 22.
63. Li JY, Xue HR, Wang L, et al. Relationship of immune cells with disability and cognitive impairment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Oct;27(20):9721-8. doi: 10.26355/eurrev_202310_34143

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
29.01.2024/25.04.2024/26.04.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Генериум». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

The article is sponsored by Generium. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Вехина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-6314-2706>
Касаткин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>
Корчевный С.Э. <https://orcid.org/0009-0007-3728-1407>
Березняк К.И. <https://orcid.org/0009-0009-7946-7060>