

Когнитивные изменения при рассеянном склерозе и факторы их развития: связь с приемом препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза



Комиссаренко А.О.¹, Гринюк В.В.¹, Бахчиванов А.С.¹, Ящук Э.В.¹, Фатуева Е.С.¹,
Комиссаренко К.Ю.², Вахнина Н.В.¹, Захаров В.В.¹, Бабиева Н.С.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

²ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», Москва

¹Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 105005, Москва, ул. Радио, 10А

В настоящий момент наблюдается увеличение продолжительности жизни пациентов с рассеянным склерозом (РС) благодаря совершенствованию их медицинского сопровождения, а также применению препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). В связи с увеличением продолжительности жизни становится актуальной проблема когнитивных нарушений (КН) у пациентов с РС. Показано, что риск развития болезни Альцгеймера у пациентов с РС в возрасте от 45 до 64 лет в 4–6 раз выше, чем в популяции. Основными немодифицируемыми факторами риска развития КН при РС являются носительство генов HLA-DRB1*15:01, PSEN1, PSEN2, APP, APOE ε4, пожилой возраст (от 60 лет), мужской пол, длительное течение заболевания, высокая степень инвалидизации по EDSS. Модифицируемыми факторами риска КН у пациентов с РС являются высокий уровень тревоги и депрессии, наличие сахарного диабета, факторов сосудистого риска, курение, употребление наркотиков. К протективным факторам КН при РС относят прием ПИТРС, высокий когнитивный резерв, высокий уровень физической и социальной активности.

Ключевые слова: рассеянный склероз; когнитивные нарушения; эмоциональные нарушения; факторы риска развития когнитивных нарушений.

Контакты: Владислав Владимирович Гринюк; grinyuk_v_v@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Комиссаренко АО, Гринюк ВВ, Бахчиванов АС, Ящук ЭВ, Фатуева ЕС, Комиссаренко КЮ, Вахнина НВ, Захаров ВВ, Бабиева НС. Когнитивные изменения при рассеянном склерозе и факторы их развития: связь с приемом препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):4–10. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-4-10>

Cognitive changes in multiple sclerosis and factors of their development: association with taking disease-modifying therapies

Komissarenko A.O.¹, Grinyuk V.V.¹, Bakhchivanov A.S.¹, Yashchuk E.V.¹, Fatueva E.S.¹,
Komissarenko K.Yu.², Vakhnina N.V.¹, Zakharov V.V.¹, Babieva N.S.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia
(Sechenov University), Moscow; ²Federal State University of Education, Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048, Russia; ²10A, Radio St., Moscow 105005, Russia

Currently, there is an increase in the life expectancy of patients with multiple sclerosis (MS) due to the improvement of their medical care and the use of disease-modifying therapies (DMTs). Due to the increase in life expectancy, the problem of cognitive impairment (CI) in MS patients becomes relevant. It has been shown that the risk of developing Alzheimer's disease in MS patients aged 45 to 64 years is 4–6 times higher than in the general population. The main non-modifiable risk factors for CI in MS are carriage of HLA-DRB1*15:01, PSEN1, PSEN2, APP, APOE ε4 genes, old age (60 years and older), male gender, prolonged course of the disease, high degree of disability according to EDSS. Modifiable risk factors for CI in MS patients are high levels of anxiety and depression, presence of diabetes mellitus, vascular risk factors, smoking, and drug use. The protective factors for MS include the use of DMTs, high cognitive reserve, high level of physical and social activity.

Keywords: multiple sclerosis; cognitive impairment; emotional disorders; risk factors of cognitive impairment.

Contact: Vladislav Vladimirovich Grinyuk; grinyuk_v_v@staff.sechenov.ru

For citation: Komissarenko AO, Grinyuk VV, Bakhchivanov AS, Yashchuk EV, Fatueva ES, Komissarenko KYu, Vakhnina NV, Zakharov VV, Babieva NS. Cognitive changes in multiple sclerosis and factors of their development: association with taking disease-modifying therapies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):4–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-4-10>

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное демиелинизирующее и дегенеративное заболевание центральной нервной системы, которое является ведущей причиной нетравматической неврологической инвалидности у молодых людей [1]. За последние несколько десятилетий наблюдается увеличение заболеваемости РС. В настоящее время в мире проживает около 2,5 млн человек, страдающих РС [2]. Распространенность данного заболевания в России составляет от 35 до 70 случаев на 100 тыс. населения [3]. РС чаще встречается у женщин, его манифестация, как правило, приходится на возрастной промежуток от 20 до 40 лет [4]. Долгое время при ведении пациентов с РС ориентировались преимущественно на двигательные расстройства, так как считалось, что это заболевание не оказывает значительного влияния на когнитивные функции (КФ). Однако с течением времени в связи с внедрением препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), и увеличением продолжительности активной жизни пациентов исследователи все чаще обращают внимание на снижение КФ при РС.

Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с РС

Частота встречаемости когнитивных нарушений (КН) при РС в целом составляет 34–91%. В том числе КН описываются у 20–25% пациентов с клинически изолированным синдромом, у 30–45% пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим типом течения РС и у 50–75% пациентов с вторично-прогрессирующим РС. При первично-прогрессирующем типе течения КН встречаются у 91% пациентов [5]. Нейрокогнитивные нарушения при РС относят к так называемому подкорковому типу, который характеризуется снижением темпа познавательной деятельности и колебаниями концентрации внимания [6]. КН при РС отмечают в нескольких доменах. В американской классификации психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5) выделяется шесть когнитивных доменов: внимание, управляющие функции, обучаемость и память, речь, праксис и гнозис и социальный интеллект [7]. Частота нарушений в рамках перечисленных выше доменов у больных РС представлена в табл. 1.

Для РС характерно снижение непосредственного и отсроченного воспроизведения слов в тестах на слухоречевую память (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT). Данные результаты были интерпретированы как нарушение обучаемости и долговременной памяти [8]. В отечественном исследовании с применением методики А.Р. Лурии «10 слов» было показано снижение непосредственной и отсроченной памяти у больных РС на 70% по сравнению с нормативными данными [9]. Похожие данные были получены R. Benedict и соавт. [10]: при обследовании 291 пациента

с РС нарушение слухоречевой памяти было выявлено у 29–34%, реже встречалось нарушение речи (около 10%). Таким образом, были выявлены нарушения запоминания и воспроизведения информации. A. Sehanovic и соавт. [14] выявили нарушения зрительно-пространственных функций у 30% больных в тесте рисования сложной фигуры Рея–Остеррица.

Было отмечено, что при РС значительно повышается риск развития болезни Альцгеймера (БА). В южнокорейском исследовании, проведенном с 2010 по 2017 г., наблюдали 1347 пациентов с РС в возрасте 40 лет и старше. Было выявлено, что риск любой деменции у больных РС выше, чем в популяции, в 2,34 раза, риск возникновения БА — в 2,23 раза, а сосудистой деменции — в 3,75 раза по сравнению с контрольной группой. При этом риск развития БА в группе пациентов от 45 до 64 лет был значительно выше — в 5,18 раза, чем в старшей возрастной группе (в 1,67 раза) [18]. Аналогичные результаты были получены в исследовании, выполненном в США с 2007 по 2017 г. На выборке из 6151 пациента с РС риск развития БА в группе от 40 до 60 лет был выше в 4,49 раза, а у пациентов старше 65 лет — в 1,26 раза [19]. Причина повышенного риска БА у больных РС в возрасте от 45 до 64 лет остается неясной.

Предикторы КН у больных РС

Несмотря на многочисленные исследования КН у пациентов с РС, в настоящее время не выделены модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (ФР) КН при данном заболевании [20]. К немодифицируемым ФР КН можно отнести пожилой и старческий возраст. A. Tremblay и соавт. [21] после коррекции сопутствующих переменных (усталость, качество жизни, депрессия, тип течения РС, коморбидные заболевания) установили, что снижение темпа познавательной деятельности и управляющих функций у пациентов с РС связано с возрастом. Интересной представляется связь пола и КН при РС. У мужчин по сравнению с женщинами сильнее выражены атро-

Таблица 1. Частота нарушения КФ при РС
Table 1. Frequency of CI in MS

Когнитивные домены	Отдельные составляющие домена	Частота снижения при РС
Обучаемость и память	Обучаемость	19,6% [8]
	Долговременная память	17,4% [8]
	Кратковременная память	70% [9]
	Вербальная эпизодическая память	15–80% [10, 11]
	Пространственная эпизодическая память	20–75% [10–12]
Праксис и гнозис	Зрительно-пространственные функции	22–30% [10, 13, 14]
Внимание	В целом	5–70% [10–12]
	Темп познавательной деятельности	15–70% [10–12]
Речь	В целом	10–58% [10, 11]
	Беглость речи	15–25% [11]
Управляющие функции	В целом	15–80% [10, 13]
	Оперативная память	13–60% [11, 15]
Социальный интеллект	Понимание эмоций	66% [16]
	Формирование модели мышления	20% [17]

фия мозга и снижение когнитивных способностей [22]. В масштабном исследовании 1040 пациентов с различными типами РС сообщается о наличии значимой положительной связи между более высокой инвалидизацией по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента (Expanded Disability Status Scale, EDSS) и наличием КН [23]. Активно изучается роль генетических ФР. В частности, ген HLA класса II *HLA-DRB1*15:01*, который связан с более высокой степенью демиелинизации и атрофии головного мозга у пациентов с РС, также ассоциирован с повышенным риском когнитивного снижения при РС [22]. Обсуждается также роль носительства генов передачи БА. При семейной БА мутация в гене *PSEN1* связана со снижением когнитивных способностей [24], так как *PSEN1*-опосредованная токсичность β -амилоида может привести к снижению регуляции Wnt-сигнализации и гибели нейронов [25]. Мутации в белке-предшественнике β -амилоида (APP), пресенилине-1 (PSEN1) и пресенилине-2 (PSEN2) являются причиной амнестической формы БА [26]. Наличие гена *APOE ϵ 4* является значимым прогностическим фактором скорости когнитивного снижения в группе пациентов от 70 до 79 лет [27].

Важным немодифицируемым ФР КН является длительность заболевания. S. Sadigh-Eteghad и соавт. [28] выявили отрицательную корреляцию продолжительности заболевания с баллами CVLT-II (California Verbal Learning Test II; Калифорнийский тест вербального обучения), PASAT (Paced Auditory Serial Addition; последовательное сложение предъявляемых на слух чисел), SDMT (Symbol Digit Modalities Test; символично-цифровое кодирование) и других методик. Кроме того, степень диффузной атрофии головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии положительно коррелирует с выраженностью КН у больных РС даже на ранней стадии заболевания [29].

К модифицируемым ФР КН при РС относят сахарный диабет. По данным R.A. Maggie и соавт. [30], наличие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с РС ассоциировано со снижением зрительно-пространственной памяти и беглости речи. Это может быть связано с тем, что хроническая гипергликемия и гиперинсулинемия при диабете могут вызывать молекулярные изменения в нейронах, секретирующих вазопрессин, что нарушает долгосрочную потенциацию в гиппокампе.

Отрицательные аффективные состояния, такие как тревога и депрессия, имеют положительную связь с тяжестью КН [31]. При обследовании 5536 больных РС, страдающих никотиновой зависимостью, была выявлена отрицательная связь курения с когнитивными способностями [32]. В исследовании K. Nonagmand и соавт. [33] было показано, что пациенты с РС, употребляющие каннабис, значительно чаще имели нарушения темпа познавательной деятельности, оперативной памяти, управляющих функций и зрительно-пространственного восприятия по сравнению с неупотребляющими пациентами.

Интересна связь концентрации витамина D и когнитивного функционирования при РС: низкий уровень витамина D ассоциирован с низким темпом познавательной деятельности [34].

Обструктивное апноэ сна у больных РС связано со снижением вербальной памяти. В дальнейшем было отмечено, что вербальная обучаемость значимо улучшилась у па-

циентов, проходивших лечение от обструктивного апноэ сна, по сравнению с теми, кто этого не делал [35].

Пациенты с РС и факторами сосудистого риска имели меньший темп познавательной деятельности по сравнению с лицами без сопутствующих заболеваний [36].

К протективным факторам КН при РС можно отнести более высокий когнитивный резерв – уровень образования и интеллектуального развития [37]. R.W. Motl и соавт. [38, 39] проанализировали взаимосвязь когнитивных способностей с уровнем физической активности у 60 пациентов с РС. Умеренная физическая активность положительно коррелировала с тестом SDMT [38]. Аэробные упражнения связаны с уменьшением снижения плотности серого и белого вещества головного мозга, с наибольшим сохранением передних отделов белого вещества и плотности серого вещества в префронтальной и височной коре [39]. Социальная поддержка (наличие семьи, друзей, разнообразие социальных контактов) также положительно связана с более сохраненными КФ [40]. Метаанализ, включающий 41 исследование и 7131 пациента, выявил небольшое или умеренное положительное влияние ПИТРС на результаты когнитивных тестов [41]. В табл. 2 представлены немодифицируемые и модифицируемые ФР КН, а также протективные факторы КФ при РС.

ПИТРС и когнитивное функционирование

ПИТРС представляют собой группу лекарств, которые модулируют или подавляют иммунную систему и используются для лечения больных РС [49]. В 5-летнем исследовании оценивалось влияние интерферона β -1a (ИФН β -1a) на когнитивное функционирование (тест Струпа и BRB-тест). На 5-м году исследования в группе с дозой 44 мкг КН наблюдались у 16,7% пациентов, в группе с дозой 22 мкг – у 21,7%. Кривые выживаемости Каплана–Мейера подтвердили преимущества получения более высокой дозы подкожного ИФН β -1a по сравнению с более низкой дозой для протекции КФ [50]. В масштабном двухлетнем исследовании действия глатирамера ацетата на КФ 672 пациентов с РС из 148 центров по всему миру наблюдались улучшения по тесту PASAT в среднем на $4,29 \pm 9,28$ балла ($p < 0,0001$) [51]. Результаты исследования диметилфумарата показали улучшение КФ у трети пациентов через 2 года [52]. В исследовании влияния натализумаба прогрессирование когнитивного дефицита снизилось на 43% по сравнению с плацебо (ОШ=0,57; $p=0,013$). При оценке когнитивного дефицита методом Каплана–Мейера доля пациентов с подтвержденным прогрессированием когнитивного дефицита через 2 года составила 7% в группе натализумаба по сравнению с 12% в группе плацебо [53]. В исследовании 2022 г. R. Benedict и соавт. [54] было показано улучшение темпа познавательной деятельности спустя 2 года у пациентов, принимающих офатумумаб. Доля пациентов с устойчивым улучшением балла SDMT (символично-цифровое кодирование) на 4 пункта и более составила 25% ($p=0,005$). В сравнительном исследовании влияния окрелизумаба и ИФН β -1a на когнитивное функционирование наблюдалось снижение риска ухудшения баллов по методике SDMT в группе, принимающей окрелизумаб, по сравнению с группой, принимающей ИФН β -1a, через 12 нед [отношение рисков (ОР) = 0,64; $p=0,001$] и через 24 нед

Таблица 2. *ФР развития КН и протективные факторы КФ при РС*
 Table 2. *Risk factors of CI development and protective factors of cognitive functions in MS*

Факторы	Связь с когнитивным функционированием
<i>Немодифицируемые ФР</i>	
Пожилой и старческий возраст	Отношение шансов (ОШ) = 1,75; $p < 0,001$ (положительная связь между пожилым возрастом и нарушениями более чем в двух когнитивных доменах) [23]
Мужской пол	$F=9,39$; $p < 0,001$ (мужской пол связан с более низким средним значением баллов по когнитивным тестам) [42]
Инвалидизация, оценка по EDSS	ОШ=1,99; $p < 0,001$ (положительная связь между баллом EDSS и нарушениями более чем в двух когнитивных доменах) [23]
Наследственная отягощенность: <i>HLA-DRB1*15:01, PSEN1, PSEN2, APP, APOE ε4</i>	ОШ=1,901; $p=0,003$ (наличие гена <i>APOE ε4</i> связано с замедленной скоростью реакции на предъявляемые стимулы) [43]
Продолжительность заболевания	ОШ=1,68; $p < 0,001$ (продолжительность заболевания положительно связана с нарушениями более чем в двух когнитивных доменах) [23]
Степень диффузной атрофии головного мозга	$\rho=0,47$; $p=0,005$ (объем серого вещества положительно связан с баллом последовательного слухового теста сложения PASAT) [44]
<i>Модифицируемые ФР</i>	
Наличие сахарного диабета	$\beta=-1,18$; $p=0,0015$ (наличие сахарного диабета отрицательно связано с баллом краткого теста на зрительно-пространственную память BVMТ-R) [30]
Высокий уровень тревоги и депрессии	ОШ=1,05; $p=0,029$ (высокий тревожно-депрессивный уровень связан с низкими баллами по тесту символьно-цифрового кодирования SDMT) [45]
Курение (никотиновая зависимость)	$\chi^2=4,227$; $p=0,04$ (группа курильщиков имеет более низкий общий средний балл по когнитивным тестам по сравнению с группой некурящих) [46]
Употребление наркотических веществ	$\chi^2=5,13$; $p=0,024$ (употребляющие наркотические вещества пациенты имеют большую степень глобальных КН – отклонение более чем на 1,5 стандартного отклонения в двух или более когнитивных тестах) [33]
Дефицит витамина D	$\rho=0,38$; $p=0,0005$ (дефицит витамина D связан с низкими баллами по тесту символьно-цифрового кодирования SDMT) [34]
Обструктивное апноэ сна	$\rho=0,527$; $p=0,01$ (вербальная память по CVLT-2 положительно связана с минимальным значением SpO ₂ по данным полисомнографии) [35]
Наличие факторов сосудистого риска	$\rho=0,02$ (наличие двух и более сосудистых заболеваний обуславливает меньший темп познавательной деятельности) [36]
<i>Нейропротективные факторы</i>	
Когнитивный резерв	$\rho=0,364$; $p < 0,001$ (высокий когнитивный резерв по опроснику индекса когнитивного резерва CRiQ связан с большим темпом познавательной деятельности) [37]
Прием ПИТРС	$p < 0,001$ (более высокие баллы по тесту символьно-цифрового кодирования SDMT у принимающих ПИТРС) [47]
Физическая активность	$\beta=0,020$; $p=0,04$ (средний уровень физической активности положительно связан с глобальным когнитивным функционированием, рассчитанным на основе теста на эпизодическую память, теста символьно-цифрового кодирования, Краткой шкалы оценки психического статуса) [48]
Социальная поддержка	$\rho=0,232$; $p < 0,001$ (высокий уровень социальной поддержки по шкале эмоциональной поддержки из 8 пунктов – Emotion Socialization Scale, ESS – положительно связан с показателями символьно-цифрового кодирования) [40]

($OR=0,64$; $p=0,011$) [55]. В сравнительном исследовании финголимода и ИФНβ-1b оба препарата показали свою эффективность в отношении когнитивного функционирования спустя 18 мес после начала терапии. Наблюдалось улучшение баллов по методикам PASAT ($p < 0,0001$

для финголимода; $p=0,0022$ для ИФНβ-1b), SDMT ($p=0,0540$ для финголимода; $p=0,0445$ для ИФНβ-1b) [56]. В табл. 3 представлены результаты воздействия различных препаратов из группы ПИТРС на когнитивное функционирование.

Таблица 3. *Результаты воздействия ПИТРС на когнитивное функционирование*
 Table 3. *Results of DMTs impact on cognitive functioning*

Препарат	Влияние на когнитивное функционирование
ИФНβ-1a	Более медленное снижение КФ в группе с более высокой дозой [50]
Глатирамера ацетат	Улучшение баллов по тесту последовательного слухового теста сложения PASAT [51]
Диметилфумарат	Улучшение КФ у трети пациентов [52]
Натализумаб	Замедление когнитивного снижения [53]
Офатумумаб	Улучшение темпа познавательной деятельности [54]
Окрелизумаб	Замедление темпа когнитивного снижения [55]
Финголимод и ИФНβ-1b	Улучшение баллов по методикам последовательного слухового теста сложения PASAT и символично-цифрового теста SDMT [56]

Заключение

В настоящий момент у больных РС не проводится профилактика развития нейродегенеративных заболеваний, кроме лекарственной терапии ПИТРС. Между тем нелекарственная терапия у пациентов с КН высокоэффективна. Исследование FINGER продемонстрировало, что модификация образа жизни позволяет снизить частоту развития деменции и отодвинуть возраст наступления когнитивного дефекта [57]. Для терапии БА во многих международных рекомендациях нелекарственные методы терапии рассматриваются как лечение первой линии [58], но, к сожалению, в нашей стране редко используются немедикаментозные социально-психологические методы лечения нейродегенеративных заболеваний [59]. Уникальность РС в том, что когнитивное снижение развивается, как правило, после 5 лет болезни. В связи с этим актуально составление нейropsychологических карт пациентов на момент постановки диагноза. Это позволит проводить мониторинг, сравнивая КФ пациентов не с общей популяцией, а с предшествующим уровнем их когнитивных способностей, что приведет к максимально ранней диагностике когнитивного снижения, своевременному лечению и высокой эффективности нелекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020 Dec;133(12):1380-90. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049
- Maiese K. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Bioengineering (Basel).* 2023 Jul 23;10(7):871. doi: 10.3390/bioengineering10070871
- Шмидт ТЕ. Диметилфумарат (текфидера) — препарат первого ряда выбора для лечения ремиттирующего рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(11):140-5. doi: 10.17116/jnevro2017117111140-145 [Shmidt TE. Dimethyl fumarate (tecfidera) is a first-line drug of choice for the treatment of remitting multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(11):140-5. doi: 10.17116/jnevro2017117111140-145 (In Russ.)].
- Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, et al. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Aug;22(44):100977. doi: 10.1016/j.lanep.2024.100977
- Margoni M, Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis. *Transl Psychiatry.* 2023 Jul 19;13(1):264. doi: 10.1038/s41398-023-02555-7
- Захаров ВВ. Введение в поведенческую неврологию. *Поведенческая неврология.* 2021;(1):8-17. doi: 10.46393/2712-9675_2021_1_8-16 [Zakharov VV. Introduction to behavioral neurology. *Povedencheskaya neurologiya = Behavioral Neuroscience.* 2021;(1):8-17. doi: 10.46393/2712-9675_2021_1_8-16 (In Russ.)].
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases. Fifth Edition. (DSM-V). London; 2013. Available at: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
- Baysal Kirac L, Ekmekci Ö, Yüceyar N, Sagduyu Kocaman A. Assessment of early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndromes and multiple sclerosis. *Behav Neurol.* 2014;2014:637694. doi: 10.1155/2014/637694. Epub 2014 Apr 14.
- Зимагуллова ОЮ. Нарушения психических процессов у больных с рассеянным склерозом. *Медико-социальные проблемы инвалидности.* 2014;(1):26-30. [Zimagullova OYu. Disorders of mental processes in patients with multiple sclerosis. *Mediko-sotsial'nye problemy invalidnosti = Medical and Social Problems of Disability.* 2014;(1):26-30 (In Russ.)].
- Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020 Oct;19(10):860-71. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5. Epub 2020 Sep 16.
- Macias Islas MA, Ciampi E. Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview. *Biomedicine.* 2019 Mar 19;7(1):22. doi: 10.3390/biomedicine7010022
- Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, et al. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2019 Jun 4;10:581. doi: 10.3389/fneur.2019.00581
- Piacentini C, Argento O, Nocentini U. Cognitive impairment in multiple sclerosis: "classic" knowledge and recent acquisitions. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023 Jun;81(6):585-96. doi: 10.1055/s-0043-1763485
- Sehanovic A, Smajlovic D, Tupkovic E, et al. Cognitive Disorders in Patients with Multiple Sclerosis. *Mater Sociomed.* 2020 Sep;32(3):191-5. doi: 10.5455/msm.2020.32.191-195
- Lugosi K, Engh MA, Huszar Z, et al. Domain-specific cognitive impairment in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Mar;11(3):564-76. doi: 10.1002/acn3.51976
- Henry A, Tourbah A, Chauun MP, et al. Social cognition impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011 Nov;17(6):1122-31. doi: 10.1017/S1355617711001147
- Dulau C, Deloire M, Diaz H, et al. Social cognition according to cognitive impairment in different clinical phenotypes of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2017 Apr;264(4):740-8. doi: 10.1007/s00415-017-8417-z
- 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

19. Mahmoudi E, Sadaghiani S, Lin P, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease and related dementia among people with multiple sclerosis: Large cohort study, USA. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Jan;57:103351. doi: 10.1016/j.msard.2021.103351
20. Oset M, Stasiolek M, Matysiak M. Cognitive Dysfunction in the Early Stages of Multiple Sclerosis – How Much and How Important? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 May 22;20(7):22. doi: 10.1007/s11910-020-01045-3
21. Tremblay A, Charest K, Brando E, et al. The effects of aging and disease duration on cognition in multiple sclerosis. *Brain Cogn.* 2020 Dec;146:105650. doi: 10.1016/j.bandc.2020.105650
22. Hecker M, Bühring J, Fitzner B, et al. Genetic, Environmental and Lifestyle Determinants of Accelerated Telomere Attrition as Contributors to Risk and Severity of Multiple Sclerosis. *Biomolecules.* 2021 Oct;13(11):1510. doi: 10.3390/biom11101510
23. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(9):1258-67. doi: 10.1177/1352458516674367
24. Sepulveda-Falla D, Velez JI, Acosta-Baena N, et al. Genetic modifiers of cognitive decline in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2024 Apr;20(4):2873-85. doi: 10.1002/alz.13754
25. Bagaria J, Bagyinszky E, An SSA. Genetics, Functions, and Clinical Impact of Presenilin-1 (PSEN1) Gene. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep;19(23):1810970. doi: 10.3390/ijms231810970
26. Коберская НН. Болезнь Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(S3):52-60. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60 [Koberskaya NN. Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(S3):52-60. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60 (In Russ.)].
27. Ritchie SJ, Hill WD, Marioni RE, et al. Polygenic predictors of age-related decline in cognitive ability. *Mol Psychiatry.* 2020 Oct;25(10):2584-98. doi: 10.1038/s41380-019-0372-x
28. Sadigh-Eteghad S, Abbasi Garavand N, Feizollahi M, Talebi M. The Expanded Disability Status Scale Score and Demographic Indexes Are Correlated with the Severity of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Patients. *J Clin Neurol.* 2021 Jan;17(1):113-20. doi: 10.3988/jcn.2021.17.1.113
29. Elkhoory M, Bao F, Raghbi M, et al. Role of white matter in cognitive impairment among relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2023 Nov;79:105030. doi: 10.1016/j.msard.2023.105030. Epub 2023 Oct 5.
30. Marrie RA, Patel R, Figley CR, et al. Diabetes and anxiety adversely affect cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jan;27:164-70. doi: 10.1016/j.msard.2018.10.018. Epub 2018 Oct 23.
31. Van Ballegooijen H, van der Hiele K, Enzinger C, et al. The longitudinal relationship between fatigue, depression, anxiety, disability, and adherence with cognitive status in patients with early multiple sclerosis treated with interferon beta-1a. *eNeurologicalSci.* 2022 Jun;14;28:100409. doi: 10.1016/j.ensci.2022.100409
32. Alshehri E, Cohen JA, Ontaneda D, et al. The impact of cigarette smoking on cognitive processing speed and brain atrophy in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2023 Jun;29(7):846-55. doi: 10.1177/13524585231172490
33. Honarmand K, Tierney MC, O'Connor P, Feinstein A. Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2011 Mar;29;76(13):1153-60. doi: 10.1212/WNL.0b013e318212ab0c
34. Virgilio E, Vecchio D, Crespi I, et al. Serum Vitamin D as a Marker of Impaired Information Processing Speed and Early Disability in Multiple Sclerosis Patients. *Brain Sci.* 2021 Nov 17;11(11):1521. doi: 10.3390/brainsci11111521
35. McNicholas N, Russell A, Nolan G, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on cognitive function in multiple sclerosis: A longitudinal study. *J Sleep Res.* 2021 Jun;30(3):e13159. doi: 10.1111/jsr.13159
36. Fitzgerald KC, Damian A, Conway D, Mowry EM. Vascular comorbidity is associated with lower brain volumes and lower neuroperformance in a large multiple sclerosis cohort. *Mult Scler.* 2021 Oct;27(12):1914-23. doi: 10.1177/1352458520984746
37. Artemiadis A, Bakirtzis C, Ifantopoulou P, et al. The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: A cross-sectional study in 526 patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jun;41:102047. doi: 10.1016/j.msard.2020.102047
38. Motl RW, Sandroff BM, Benedict RHB. Moderate-to-vigorous physical activity is associated with processing speed, but not learning and memory, in cognitively impaired persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Jul;63:103833. doi: 10.1016/j.msard.2022.103833
39. Motl RW, Gappmaier E, Nelson K, Benedict RH. Physical activity and cognitive function in multiple sclerosis. *J Sport Exerc Psychol.* 2011 Oct;33(5):734-41. doi: 10.1123/jsep.33.5.734
40. Keiver A, Buyukturkoglu K, Riley CS, et al. Social support is linked to mental health, quality of life, and motor function in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2021 May;268(5):1827-36. doi: 10.1007/s00415-020-10330-7
41. Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology.* 2020 Jun 2;94(22):e2373-e2383. doi: 10.1212/WNL.0000000000009522
42. Schoonheim MM, Popescu V, Rueda Lopes FC, et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012 Oct 23;79(17):1754-61. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182703f46
43. Naseri A, Baghernezhad K, Seyed-Sahebari S, et al. The association of apolipoprotein E (ApoE) genotype and cognitive outcomes in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Sep;65:104011. doi: 10.1016/j.msard.2022.104011
44. Sbardella E, Petsas N, Tona F, et al. Assessing the correlation between grey and white matter damage with motor and cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *PLoS One.* 2013 May;16(8):e63250. doi: 10.1371/journal.pone.0063250
45. Goretti B, Viterbo RG, Portaccio E, et al. Anxiety state affects information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2014 Apr;35(4):559-63. doi: 10.1007/s10072-013-1544-0
46. Ozcan ME, Ince B, Bingöl A, et al. Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Sep;10;10:1715-9. doi: 10.2147/NDT.S68389
47. Giedraitiene N, Talutiene V, Kaubrys G. Relationship between cognition and treatment adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a prospective, cross-sectional study. *Sci Rep.* 2022 Jul;20;12(1):12447. doi: 10.1038/s41598-022-16790-3
48. Desai P, Dhana K, DeCarli C, et al. Examination of Neurofilament Light Chain Serum Concentrations, Physical Activity, and Cognitive Decline in Older Adults. *JAMA Netw Open.* 2022 Mar;1;5(3):e223596. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.3596
49. Claflin SB, Broadley S, Taylor BV. The Effect of Disease Modifying Therapies on Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Systematic Overview of Meta-Analyses. *Front Neurol.* 2019 Jan;10;9:1150. doi: 10.3389/fneur.2018.01150
50. Patti F, Morra VB, Amato MP, et al. Subcutaneous interferon β -1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. *PLoS One.* 2013 Aug;30;8(8):e74111. doi: 10.1371/journal.pone.0074111
51. Ziemssen T, Bajenaru OA, Carra A, et al. A 2-year observational study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis converting to glatiramer acetate from other disease-modifying therapies: the COPTIMIZE trial. *J Neurol.* 2014 Nov;261(11):2101-11. doi: 10.1007/s00415-014-7446-0. Epub 2014 Aug 14. Erratum in: *J Neurol.* 2015 Jan;262(1):248. doi: 10.1007/s00415-014-7565-7

52. Amato MP, Goretti B, Brescia Morra V, et al. Effects of 2-year treatment with dimethyl fumarate on cognition and functional impairment in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2020 Nov;41(11):3185-93. doi: 10.1007/s10072-020-04320-w. Epub 2020 May 1.
53. Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol*. 2012 May;259(5):898-905. doi: 10.1007/s00415-011-6275-7
54. Benedict R, Penner IK, Cutter G, et al. Improvement in Cognitive Processing Speed With Ofatumumab in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (P6-3.005). *Neurology*. 2023 Apr;100(17):3344. doi: 10.1212/WNL.0000000000203201
55. Cohan S, Benedict R, Seze JD, et al. Time to cognitive worsening in patients with relapsing multiple sclerosis in ocrelizumab phase III trials (S44.005). *Neurology*. 2018 Apr;90(15):S44.005. doi: 10.1212/WNL.90.15_supplement.S44.005
56. Comi G, Patti F, Rocca MA, et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multi-centre study (the GOLDEN study). *J Neurol*. 2017 Dec;264(12):2436-449. doi: 10.1007/s00415-017-8642-5
57. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun;6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5
58. Захаров ВВ, Локшина АБ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 [Zakharov VV, Lokshina AB, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 (In Russ.)].
59. Парфенов ВА, Гришина ДА, Тюрина АЮ. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение, ошибки при ведении пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 [Parfenov VA, Grishina DA, Tyurina AYU. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment, errors in patient management. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 (In Russ.)].

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

08.04.2025 / 22.07.2025 / 23.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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 investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Комиссаренко А.О. <https://orcid.org/0009-0000-4101-9873>

Гринюк В.В. <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>

Бахчиванов А.С. <https://orcid.org/0009-0002-4532-196X>

Ящук Э.В. <https://orcid.org/0009-0000-8338-4211>

Фатуева Е.С. <https://orcid.org/0009-0003-9864-3927>

Комиссаренко К.Ю. <https://orcid.org/0009-0002-4886-3465>

Вахнина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Бабиева Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-8076-3494>