

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: КОГНИТИВНАЯ ОЦЕНКА С ПОМОЩЬЮ ТЕСТОВ, МРТ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ.

Гулова Мунисахон Афзаловна

*Ассистент кафедры клинических
наук Университета Зармед*

Аннотация. Рассеянный склероз - это хроническое демиелинизирующее заболевание ЦНС. Когнитивные нарушения - это иногда игнорируемый, но распространенный признак и симптом, оказывающий глубокое влияние на повседневную деятельность. Распространенность когнитивных нарушений при рассеянном склерозе варьирует на протяжении всей жизни, и в пожилом возрасте их может быть трудно отличить от других причин[2].

Исследования МРТ показывают, что обширные изменения в сетях головного мозга способствуют когнитивной дисфункции, а атрофия серого вещества является ранним признаком потенциального снижения когнитивных способностей в будущем[45]. Нейропсихологические исследования показывают что скорость обработки когнитивных данных и эпизодическая память являются наиболее часто поражаемыми когнитивными областями. Сужение оценки до этих ключевых областей позволяет проводить краткую рутинную оценку в клинических условиях. Благодаря своей краткости, надежности и чувствительности символьно-цифровой тест или его компьютерные аналоги могут использоваться для мониторинга эпизодов острой активности заболевания[8]. Символьно-цифровой тест также может быть использован в клинических испытаниях, и данные все чаще показывают, что скорость когнитивной обработки данных и память поддаются когнитивной тренировке [11].

Введение. Рассеянный склероз - это воспалительное, демиелинизирующее заболевание ЦНС [24], при прогрессирующих фенотипах которого наиболее выражена нейродегенерация. Течение рассеянного склероза широко варьирует. У некоторых пациентов наблюдается единичный эпизод или приступ, называемый клинически изолированным синдромом или радиологически изолированным синдромом, в зависимости от того, проявляется ли заболевание клинически или на МРТ[1]. У пациентов с множественными поражениями ЦНС или неврологическими симптомами, которые разделены во времени, диагностируется рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз [5]. Прогрессивное течение относится к нарастанию или усугублению

неврологической инвалидности, независимо от рецидивов. Когнитивные нарушения могут развиваться незаметно и прогрессировать постепенно или резко снижаться во время рецидивов, хотя это быстрое снижение было зафиксировано только в последние несколько лет. В этом обзоре мы постарались представить краткую и актуальную картину когнитивных нарушений, связанных с рассеянным склерозом [7,9,10]

Мы обращаем ваше внимание на то, что когнитивные нарушения могут возникать отдельно от других неврологических симптомов и, при их наличии, связаны с повышенным риском развития неврологической инвалидности в будущем [16]. Мы стремимся дать представление о том, как когнитивные нарушения проявляются на протяжении всей жизни, создавая уникальные проблемы для клинического ведения детей (в возрасте до 18 лет) и пожилых пациентов (в возрасте старше 50 лет). Неврологам теперь доступны простые в применении и чувствительные тесты на скорость когнитивной обработки данных (CPS) и памяти [19,22]. Результаты этих тестов связаны с многочисленными MPT-показателями заболеваний головного мозга, включая хроническую демиелинизацию белого вещества, острые воспалительные изменения и серое вещество атрофия. Эти тесты могут применяться регулярно для выявления когнитивных нарушений, мониторинга активности заболевания и оценки результатов лечения. Некоторые восстановительные и компенсаторные мероприятия для когнитивной реабилитации, по-видимому, приносят пользу.

Необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые исследования с изучением когнитивных функций в качестве основной конечной точки для изучения влияния модифицирующих заболевание методов лечения на когнитивные функции. Когнитивные нарушения могут возникать на ранних стадиях рассеянного склероза, даже при отсутствии других неврологических нарушений. В нейропсихологии принято относить когнитивные нарушения к показателям, при которых успеваемость падает менее чем на 1,5 балла ниже нормативных ожиданий, после учета демографических факторов, таких как возраст и образование. При диагностике когнитивных нарушений клиницисты должны учитывать сопутствующие психические заболевания, побочные эффекты лекарств и симптомы рассеянного склероза, которые могут негативно сказаться на когнитивных способностях. В двух крупных оригинальных исследованиях пациенты были отнесены к категории страдающих когнитивными нарушениями, если их показатели были снижены при выполнении четырех из 31 теста [3] или двух из 11 тестов [4] с помощью серии нейропсихологических тестов. Согласно этим или аналогичным стандартам определения нарушений, распространенность когнитивных нарушений у взрослых с рассеянным

склерозом составляет от 34% до 65%, в зависимости от условий исследования и течения заболевания [24].

Как и все симптомы рассеянного склероза, когнитивные нарушения характеризуются высокой вариабельностью у разных пациентов. Если обобщить результаты по группе людей с рассеянным склерозом, то чаще всего выявляются нарушения 3-4-го уровня развития, а также способности к обучению и памяти. Нарушения исполнительной также сообщается о нарушениях функций и зрительно-пространственной обработки данных, но реже [23]. В частности, в репрезентативной выборке из 291 взрослого пациента с любым типом рассеянного склероза частота нарушений (варьирующаяся в зависимости от теста) была следующей: 27-51% - в CPS, 54-56% - в зрительной памяти, 29-34% - в вербальной. Память, 15-28% - исполнительные функции и 22% - зрительно-пространственная обработка данных [13]. Базовые языковые навыки, семантическая память и концентрация внимания нарушаются редко (примерно у 10% пациентов с рассеянным склерозом). Однако некоторые исследования показывают, что семантическая память беглость речи нарушается чаще, чем считалось ранее, особенно у пациентов старше 50 лет [45].

Когнитивные нарушения встречаются при всех фенотипах рассеянного склероза: [5,11] оценки составляют 20-25% пациентов с клинически изолированным синдромом и радиологически изолированным синдромом, 30-45% пациентов с рецидивирующе-ремиттирующими когнитивными нарушениями встречаются при всех фенотипах рассеянного склероза: оценки составляют 20-25% пациентов с клинически изолированным синдромом и радиологически изолированным синдромом, 30-45% пациентов с рецидивирующе-ремиттирующими когнитивными нарушениями. пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим склерозом по сравнению с пациентами, развившимися во взрослом возрасте. Примечательно, что пациенты с рассеянным склерозом, развившимся в детском возрасте, как правило, физическая инвалидность развивается медленнее, чем у взрослых, несмотря на то, что физическая инвалидность начинается в более молодом возрасте [23]. Таким образом, у пациентов с рассеянным склерозом, развившимся у детей, могут быть когнитивные проблемы, которые несоизмеримы с физическими недостатками.

В целом, эти результаты подчеркивают сложные диагностические дилеммы и пагубные долгосрочные последствия раннего начала рассеянного склероза. Повреждение головного мозга в период становления может не только лишить пациентов возможностей для получения образования и профессиональной деятельности, но также может нарушить нормальное созревание нейронов и накопление когнитивного резерва, что может смягчить

последствия демиелинизации и атрофии в дальнейшей жизни [51,47]. На другом конце жизни врачи могут столкнуться с необходимостью дифференциального диагноза когнитивных нарушений, связанных с рассеянным склерозом, и умеренных когнитивных нарушений, связанных с возрастом. Этот диагноз особенно важен, поскольку некоторые виды лечения, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, показаны людям с Болезнь Альцгеймера, 24 года, но не для тех, у кого множественные склероз[25]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что когнитивный профиль пациентов с рассеянным склерозом старше 50-летний возраст не отличается от такового у населения в целом с рассеянным склерозом, хотя Якимовски и его коллеги9 сообщили, что у пациентов старше 50 лет (средний возраст 62,1 года [6]) были нарушения в тесте на беглость речи, что часто наблюдается у пациентов с болезнью Альцгеймера. Нейропсихологическое тестирование, включающее всестороннюю оценку владения языком, и рентгенологическое тестирование, более специфичное для других причин наличие когнитивных нарушений, отличных от рассеянного склероза (например, амилоидная ПЭТ), может потребоваться при обследовании пожилых пациентов (т.е. старше 50 лет) с рассеянным склерозом. Сосудистые когнитивные нарушения характеризуются лакунами и распространенными ишемическими поражениями белого вещества, влияющими на ЦНС и исполнительную функцию[26]. Эта характеристика особенно актуальна, учитывая, что у людей с рассеянным склерозом все чаще регистрируются сопутствующие сосудистые заболевания, такие как сахарный диабет, гипертония и гиперлипидемия[27]. В целом, у пожилых пациентов наиболее распространенными являются дифференциальная диагностика когнитивных нарушений, вызванных рассеянным склерозом, с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и связанными с ними расстройствами требует всестороннего анализа когнитивного профиля и расширенной визуализации.

Оценка с помощью МРТ

Ранние исследования с помощью МРТ показали, что степень аномалий белого вещества, видимых на T2-взвешенной МРТ, не полностью объясняет тяжесть когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом.28 Последующие попытки визуализировать более тонкие повреждения с использованием более продвинутых методов МРТ, таких как перенос намагничивания, тензорная диффузионная визуализация и T1-релаксометрия, выявили широко распространенные повреждения тканей головного мозга, которые казались нормальными при обычной T1-взвешенной или T2-взвешенной МРТ. Другие усовершенствования в технологии МРТ включали двойную магнитно-резонансную томографию. Восстановление инверсии, обеспечивающее визуализацию поражений коры головного мозга, [33] которые

были тесно связаны с снижением когнитивных способностей.³⁴ Что касается объемных показателей, то объем серого вещества коррелировал с когнитивными способностями в нескольких исследованиях, посвященных глубокому серому веществу, мезиальной височной коре, и неокортексу [27]. Клиническая значимость повреждения структур глубокого серого вещества была дополнительно установлена путем изучения атрофии³⁸ и изменений диффузии таламуса, которые были независимо коррелированы с когнитивными нарушениями. Помимо таламуса и серого вещества коры головного мозга, объем гиппокампа и его функциональность изменяются у пациентов с рассеянным склерозом, и гиппокамп является местом предрасположенности к демиелинизированным поражениям. В дополнение к структурным повреждениям, исследования все чаще фокусируются на функциональных связях структур серого вещества, таких как таламус, гиппокамп и кора головного мозга, с помощью функциональной МРТ в состоянии покоя. В этих исследованиях были отмечены измененные модели взаимодействия у пациентов с рассеянным склерозом, у которых были когнитивные нарушения[32].

Хотя динамика, обнаруженная у пациентов с рассеянным склерозом, страдающих когнитивными нарушениями, отличается от здоровых лиц контрольной группы без рассеянного склероза, направление взаимосвязи противоречиво: в одних исследованиях отмечается повышенная функциональная связность, в других - сниженная связность. На ранних стадиях заболевания усиление связи может означать, что нейронные ресурсы компенсируют демиелинизацию и потерю нейронов. Позже, когда эти резервные ресурсы истощаются, связь ослабевает, и когнитивные нарушения становятся более очевидными. В целом, эти сетевые функциональные МРТ-исследования это указывает на то, что снижение когнитивных способностей объясняется нарастающей дестабилизацией физиологической сети мозга. Вопрос о том, можно ли остановить эту дестабилизацию, является предметом активных исследований. Описанные здесь методы магнитно-резонансной томографии в значительной степени помогли понять, что лежит в основе когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом, и все эти показатели коррелируют с когнитивными нарушениями. Поражения белого вещества и диффузные повреждения, а также поражения и атрофия серого вещества в совокупности приводят к различным симптомам когнитивных нарушений у пациентов с множественным склерозом.

Комбинированные методы структурной и функциональной визуализации позволяют объяснить наблюдаемую клиническую неоднородность. На данный момент трудно прогнозировать снижение когнитивных функций у отдельных пациентов только на основе МРТ. Из всех исследованных методов МРТ атрофия

серого вещества, по-видимому, является наиболее надежным маркером, и пациенты с более серьезными структурными повреждениями на начальном этапе подвергаются наибольшему риску будущих когнитивных нарушений[36]. Когда такая атрофия становится очевидной, это может насторожить клиницистов о необходимости дальнейшего изучения когнитивный статус пациента, чтобы выявить людей, подверженных риску потери работы или нуждающихся в когнитивной реабилитации.

Когнитивная оценка

Клинические нейропсихологи отказались от длительных и комплексных тестов для пациентов с рассеянным склерозом в пользу более целенаправленных и чувствительных тестов, таких как символично-цифровой тест (СЦТ) [19]. В СЦТ вверху страницы представлен ключ для сопоставления символов и цифр, а ниже – ряд символов, под каждым из которых есть пробел. В течение 90 секунд испытуемый устно указывает соответствующий номер, связанный со случайным набором символов. Символы, как можно быстрее. Первоначально препарат вводился в письменной форме, а затем в устной форме, но в Рао отказались от письменной формы, чтобы избежать возможных осложнений, связанных со слабостью в верхних конечностях и атаксией. Тест устного ответа СЦТ с тех пор стал золотым стандартом оценки когнитивных способностей у пациентов с рассеянным склерозом. Бенедикт и его коллеги усовершенствовали тест, разработав эквивалентные альтернативные формы для смягчения последствий ассоциативной памяти. Как отмечалось ранее, СЦТ чувствителен, но неспецифичен. При проведении теста особое внимание уделяется скорости обработки данных, но эффективность работы пациента также в некоторой степени зависит от других функций, таких как рабочая память, парно-ассоциативное обучение и визуальное сканирование. Чем сложнее задача, тем выше вероятность того, что она будет чувствительна к изменениям и церебральной патологии, и эта чувствительность может частично объяснить важность СЦТ в клинических и исследовательских целях (историческую перспективу см. у Бенедикта и его коллег).

Тесты на эпизодическую память, подчеркивающие необходимость обучения в течение последовательных испытаний, за которыми через 20-30 минут следует оценка удержания или отсроченного припоминания, являются основой клинической нейропсихологии. О слуховом и вербальном обучении Rey Тест (RT), [17] экзаменатор зачитывает список из 15 слов и просит пациента вспомнить как можно больше слов. Существует пять обучающих тестов, за которыми следует задание на отложенное запоминание, в ходе которого пациент вспоминает одну и ту же информацию без повторного ознакомления со списком слов. Еще один часто используемый тест на вербальную память -

калифорнийский тест на вербальное обучение (ТВО), также выявляет когнитивные нарушения у пациентов с рассеянным склерозом и здоровые в остальном люди из контрольной группы. Тест на зрительную память, называемый кратким визуально-пространственным Пересмотренный тест памяти (ПТП) [21] представляет собой матрицу размером 2×3 из шести цифр в течение 10 секунд. Визуальное усвоение оценивается по воспроизведению цифр после воздействия, и, как и в ТВО или М, пациентов просят запомнить ту же информацию в течение 20-30 минут. Эти тесты на память (например, РТ, СЦТ и ПТП) почти так же эффективны, как и СЦТ, при выявлении когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом и здоровых в остальном индивидуумы.

В систематическом обзоре величина эффекта, позволяющего отличить когнитивные нарушения у людей с рассеянным склерозом от здоровых в остальном людей контрольной группы (коэффициент Козна), была оценена как 1,1 для СЦТ, 1,0 для ТВО и 0,9 для ПТВ. Пациенты с рассеянным склерозом редко демонстрируют признаки быстрого забывания этих данных. Тесты на память, в отличие от пациентов с болезнью Альцгеймера, для которых характерно быстрое забывание выученной информации. Скорее всего, при рассеянном склерозе первоначальное обучение наиболее четко отличает пациентов от здоровых людей. Следовательно, только обучающие испытания СЦТ и ПТВ были рекомендованы для рутинного использования в клиниках рассеянного склероза. Важно отметить, что нейропсихологические тесты, в которых особое внимание уделяется СЦТ и памяти, коррелируют с трудоспособностью и другими видами повседневной жизни. Две инициативы конференции consensus рекомендовали оптимальные варианты краткой оценки рассеянного склероза: Консорциум по оценке результатов рассеянного склероза и краткий международный познавательный Оценка на наличие рассеянного склероза. В MSOAC был включен SDMT [18] в качестве единственного когнитивного показателя в попытке заменить динамичный аудиальный ряд. Автоматизация могла бы упростить администрирование и свести к минимуму потребность в квалифицированных специалистах. Некоторые из этих тестов дают одинаковые данные независимо от присутствия технического специалиста [68]

Выводы.

Когнитивные нарушения у пациентов с рассеянным склерозом больше не считаются редким или плохо поддающимся измерению признаком. Простые в применении и чувствительные тесты, такие как СЦТ, делают оценку когнитивных функций доступной в неврологических клиниках и исследованиях третьей фазы. Дефекты центральной нервной системы, а также нарушения в

обучении и памяти связаны с основными патологическими элементами рассеянного склероза на МРТ. Наиболее тесно с когнитивными нарушениями связаны регионарная атрофия серого вещества, нарушение работы нейронных сетей и недостаточность компенсаторных резервов. механизмы, показанные с помощью функциональной МРТ. Хотя замедленная обработка информации является отличительной чертой когнитивных нарушений при всех фенотипах, пациентам с рассеянным склерозом, развившимся в детском возрасте, также трудно развивать лингвистические навыки и когнитивный резерв, что влияет на успеваемость и жизнестойкость в дальнейшей жизни. С другой стороны, пожилые пациенты (старше 50 лет) с рассеянным склерозом все чаще обращаются в нейропсихологическую клинику с жалобами на память, которые могут быть связаны с возрастом. В некоторых случаях когнитивные нарушения пациента могут быть трудно отличить от ранней стадии болезни Альцгеймера или связанных с ней деменций.

Таким образом, несмотря на то, что простые нейропсихологические тесты полезны для рутинного лечения пациентов с рассеянным склерозом, существует необходимость в более всесторонней оценке этих групп пациентов с рассеянным склерозом. Процесс снижения когнитивных функций нуждается в дальнейшем изучении. Мы знаем, что когнитивные нарушения возникают у пациентов с радиологически изолированным синдромом, клинически изолированным синдромом или даже с так называемой доброкачественной формой рассеянного склероза. Клиницисты должны иметь в виду, что когнитивные нарушения могут наблюдаться у пациентов с рассеянным склерозом при отсутствии других неврологических признаков или симптомов. Когнитивные нарушения являются распространенной причиной проблем на рабочем месте и потери работы и не предвещают ухудшения трудоспособности в будущем. Кроме того, в рамках быстро расширяется спектр платформ для оценки когнитивных способностей, включая телемедицину и компьютеризированные устройства для нейропсихологической оценки. Хотя необходимы дополнительные исследования, чтобы установить достоверность многих компьютеризированных устройств для нейропсихологической оценки, по нашему мнению, очевидно, что пришло время использовать тесты СЦТ в клинической практике для различных целей. По мере того как тестирование становится все более распространенным явлением, клиницисты будут все чаще рассматривать документированный когнитивный дефицит как еще один клинический признак острой или подострой активности заболевания. По общему мнению, проведение СЦТ или аналогичной процедуры рекомендуется для базового тестирования вскоре после постановки диагноза, ежегодно или по показаниям в клинических целях.

Мы согласны с этим мнением. СЦТ - это нейропсихологический тест, который наиболее широко рекомендуется из-за его чувствительности, надежности и прогностической значимости у пациентов с рассеянным склерозом. Чтобы избежать чрезмерного воздействия одного и того же теста, можно использовать разные версии СЦТ, (например, адаптация к компьютеризированным устройствам для нейропсихологической оценки) следует использовать для выявления когнитивных нарушений, рецидива, оценки эффективности лечения или для других целей. СЦТ все чаще применяется в клинических испытаниях третьей фазы, и в настоящее время предпринимаются усилия по коррективке EDSS с учетом когнитивных функций.

Ссылки.

- 1 Benedict RHB, DeLuca J,ENZINGER C, Geurts JJG, Krupp LB, Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: looking back and moving forward. J Int Neuropsychol Soc 2017; 23: 832–42.
- 2 Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. Mult Scler 2007; 13: 1004–10.
- 3 Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology 1991; 41: 685–91.
- 4 Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the Minimal Assessment of Cognitive Function In Multiple Sclerosis (MACFIMS). J Int Neuropsychol Soc 2006; 12: 549–58.
- 5 Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. Mult Scler 2017; 23: 1258–67.
- 6 Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. Neurology 2012; 78: 309–14.
- 7 McKay KA, Manouchehrinia A, Berrigan L, Fisk JD, Olsson T, Hillert J. Long-term cognitive outcomes in patients with pediatric-onset vs adult-onset multiple sclerosis. JAMA Neurol 2019; 76: 1028–34.
- 8 Duquin JA, Parmenter BA, Benedict RH. Influence of recruitment and participation bias in neuropsychological research among MS patients. J Int Neuropsychol Soc 2008; 14: 494–98.
- 9 Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Roy S, et al. Cognitive profiles of aging in multiple sclerosis. Front Aging Neurosci 2019; 11: 105.
- 10 Brandstadter R, Fabian M, Leavitt VM, et al. Word-finding difficulty is a prevalent disease-related deficit in early multiple sclerosis. Mult Scler 2019; published online Nov 19. <https://doi.org/10.1177/1352458519881760>.

- 11 Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 83: 568–78.
- 12 De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler* 2018; 24: 214–21.
- 13 Cortese M, Riise T, Bjørnevik K, et al. Preclinical disease activity in multiple sclerosis: a prospective study of cognitive performance prior to first symptom. *Ann Neurol* 2016; 80: 616–24.
- 14 Branco M, Ruano L, Portaccio E, et al. Aging with multiple sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurol Sci* 2019; 40: 1651–57.
- 15 Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, et al. Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 498–503.
- 16 Razzolini L, Portaccio E, Stromillo ML, et al. The dilemma of benign multiple sclerosis: can we predict the risk of losing the “benign status”? A 12-year follow-up study. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 26: 71–73.
- 17 Rovaris M, Riccitelli G, Judica E, et al. Cognitive impairment and structural brain damage in benign multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1521–26.
- 18 Amato MP, Krupp LB, Charvet LE, Penner I, Till C. Pediatric multiple sclerosis: cognition and mood. *Neurology* 2016; 87 (suppl 2): S82–87.
- 19 Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008; 70: 1891–97.
- 20 Charvet LE, O'Donnell EH, Belman AL, et al. Longitudinal evaluation of cognitive functioning in pediatric multiple sclerosis: report from the US Pediatric Multiple Sclerosis Network. *Mult Scler* 2014; 20: 1502–10.
- 21 Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. Neuropsychological features in childhood and juvenile multiple sclerosis: five-year follow-up. *Neurology* 2014; 83: 1432–38.
- 22 Till C, Racine N, Araujo D, et al. Changes in cognitive performance over a 1-year period in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2013; 27: 210–19.
- 23 Waldman A, Ness J, Pohl D, et al. Pediatric multiple sclerosis: clinical features and outcome. *Neurology* 2016; 87 (suppl 2): S74–81.
- 24 Wimo A, Winblad B, Shah SN, Chin W, Zhang R, McRae T. Impact of donepezil treatment for Alzheimer's disease on caregiver time. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1221–25.

25 Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, et al. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1500–07.

26 Smith EE, Beaudin AE. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 36–43.

27 Marrie RA, Fisk J, Tremlett H, et al. Differing trends in the incidence of vascular comorbidity in MS and the general population. *Neurol Clin Pract* 2016; 6: 120–28.

28. Шнайдер Н.А. Послеоперационная когнитивная дисфункция / Шнайдер Н.А. // Неврологический журнал. — 2005. — № 4. — С. 37-43.

29. Кожемяка Н.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция: новые возможности профилактики и лечения / Кожемяка Н.В., Налапко Ю.И. // Международный неврологический журнал. — 2010. — № 2 (32). Режим доступа к журналу: [http:// www.mif-ua.com/archive/article_print/11983](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/11983).

30. Шишкова В.Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом / Шишкова В.Н. // Неврология/ревматология: приложение Consilium Medicum. — 2010. — № 1. — С. 22-29.

31. Рогова И.В. Особенности когнитивных нарушений у больных с хронической болезнью почек на додиализных стадиях / Рогова И.В., Фомин В.В., Дамулин И.В., Шашкова Е.В. // Терапевтический архив. — 2013. — № 6. — С. 25-30.

32. Okuda S. Hydrogen peroxide-mediated neuronal cell death induced by an endogenous neurotoxin, 3-hydroxykynurenine / Okuda S., Nishiyama N., Saito H., Katsuki H. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1996. — Vol. 93 (22). — P. 12553-12558.

33. Hopkins R.O. Long-term neurocognitive function after critical illness / Hopkins R.O., Jackson J.C. // *Chest*. — 2006. — Vol. 130 (3). — P. 869-878.

34. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Яхно Н.Н. // Неврологический журнал. — 2006. — № 1. — С. 4-12.

35. Деменция // Информационный бюллетень ВОЗ № 362. — 2012. Режим доступа к файлу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru>.

36. Чуканова Е.И. Церебролизин в лечении пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения / Чуканова Е.И. // Трудный пациент. — 2008. Режим доступа к файлу: [http:// t-patient.ru/articles/6283](http://t-patient.ru/articles/6283).

37. Преображенская И.С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения: клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии / Преображенская И.С. // Фарматека. — 2013. — № 4–13. Режим доступа к файлу: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/12263>.