

# Сучасні погляди на патогенетичні механізми розвитку когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз

О.А. Мяловицька, Ю.В. Хижняк, Я.Я. Небор  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

**Резюме.** В огляді літератури опрацьовано джерела, присвячені вивченню механізмів розвитку когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню розвитку когнітивних розладів при РС, ця проблема залишається актуальною й потребує подальшого вивчення.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, когнітивні розлади, патогенетичні механізми.

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне, прогресуюче, запальне, автоімунне, нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи. За останні десятиріччя відзначено загальносвітову тенденцію до зростання захворюваності та поширеності. Нині РС посідає провідні позиції в структурі неврологічної патології та уражає приблизно 0,05-0,1% популяції дорослого населення [1, 10].

Фундаментальні дослідження в галузі імунології, біохімії, генетики зробили вагомий внесок у розуміння патологічної фізіології РС, визначення основних джерел та етапів пошкодження тканин мозку, уточнення механізмів розвитку окремих неврологічних симптомів і проявів РС. Водночас механізми виникнення деяких із цих симптомів і дотепер не визначені та залишаються актуальним об'єктом дослідження.

До таких клінічних проявів належать когнітивні та психоемоційні розлади [3, 5, 8, 25, 32, 37, 47, 48].

Неоднозначно і часом суперечливо представлені також дані про характер, частоту, ступінь вираженості та кореляцію даних розладів із клінічними особливостями РС [3, 6, 7, 24, 33, 42, 49].

Згідно з даними проведених досліджень, поширеність когнітивних розладів у хворих на РС коливається від 45 до 60% [41].

Наявність когнітивних розладів при РС відома з часів першого опису захворювання [21]. Так, ще Ж.-М. Шарко у своїх основоположних лекціях відзначав, що «хворі на РС мають виразні порушення пам'яті, уповільнене формування понять і концепцій, втрачають тонкість мислення і емоцій» [21].

Однак тривалий час цим симптомам не приділялося достатньої уваги. Це можна пояснити, з одного боку, думкою про те, що когнітивні порушення при РС розвиваються на пізніх стадіях, при значній інвалідизації пацієнтів, а з іншого — переважанням органічних неврологічних порушень, що маскують порушення пізнавальних функцій. Окрім того, вважалося, що сіра речовина півкуль великого мозку не залучається в патологічний процес, і тому порушення пізнавальних функцій при цій нозології незначні і спостерігаються рідко. Безумовно, у клінічній картині захворювання когнітивні порушення не є провідними, водночас вони мають істотний вплив на соціальну адаптацію та якість життя пацієнтів [9].

Незважаючи на те, що при РС може спостерігатися майже весь спектр когнітивних розладів, більш характерними для цього захворювання є: зниження короткочасної та відстроченої пам'яті, порушення підтримки активної уваги, зниження швидкості сенсомоторних реакцій, порушення абстрактного

© О.А. Мяловицька, Ю.В. Хижняк, Я.Я. Небор

й концептуального мислення, розлади зорового сприйняття. Раніше вважалося, що передусім порушуються процеси відтворення. Але з'явилися дані про те, що пацієнти з РС відчують також труднощі із засвоєнням нових знань через сповільнення процесів обробки нової інформації [41]. Дефіцит швидкості обробки інформації спостерігається навіть при виконанні звичайних завдань у хворих на РС, що є наслідком зменшення швидкості провідності нервового імпульсу по нейронах унаслідок демієлінізації [12].

Ступінь когнітивних розладів може залежати від багатьох чинників. Існують дані літератури про те, що депресія, тривога і втома можуть посилювати вираженість когнітивних порушень [32]. Rahn K та ін. показали, що когнітивне зниження більш виражене в жінок і залежить від тривалості захворювання [44]. Benedict R.H. та ін. визначили, що чоловіча стать, ранній початок хвороби, вторинно-прогресуючий тип перебігу, низький когнітивний статус на початку захворювання є негативними прогностичними чинниками розвитку когнітивних порушень у хворих на РС [16]. Більшість досліджень показали, що когнітивні розлади більш виражені, як правило, при прогресуючих типах перебігу і корелюють із ступенем інвалідизації [41], хоча деякі дослідники не знайшли чітких кореляцій між ступенем інвалідизації та когнітивним статусом [39].

Дослідження останнього часу засвідчили, що вогнищеве ураження головного мозку в контексті лише кількості та локалізації вогнищ не може пояснити розвиток когнітивних порушень при РС. Якщо брати до уваги Т<sub>2</sub>-гіперінтенсивні вогнища, то деякі дослідники знайшли мінімальні кореляції між їх кількістю і вираженістю когнітивного дефіциту [20, 26], хоча взаємозв'язку між загальним об'ємом усіх вогнищ і тяжкістю когнітивних розладів не спостерігалось [35]. Суперечливі дані отримано щодо когнітивного статусу і наявності активних вогнищ демієлінізації, багато досліджень свідчать про відсутність взаємозв'язку між ними [15, 30]. Хоча Assouad R. та ін. показали, що в 72% пацієнтів, у яких у дебюті захворювання спостерігалися когнітивні розлади, були виявлені активні вогнища, причому в більшості таких пацієнтів когнітивний дефіцит залишався провідним симптомом захворювання в подальшому перебігу [13].

Деякі дослідження показали зв'язок між пошкодженням певної структури мозку з окремими розладами когнітивних функцій. Наприклад, розташування вогнищ у лобовій частці зумовлює порушення виконавчих функцій, пам'яті та швидкості мови, тоді як вогнища у лівій тім'яно-потиличній ділянці зумовлюють розлади праксису, зорово-просторової орієнтації, погіршення пам'яті [28]. Heesen C. та ін. не отримали даних щодо взаємозв'язку між локалізацією вогнищ і розвитком певного когнітивного симптому [30].

Згідно з останніми дослідженнями, в розвитку когнітивної дисфункції беруть участь пошкодження як сірої, так і білої речовини [41].

За даними Nabavi S.N., Sangelaji B. та ін., саме багатовогнищеве ураження речовини головного мозку й особливо перивентрикулярних ділянок, через які проходять кіркові холінергічні шляхи, і, як наслідок, порушення кірково-підкіркової взаємодії, зумовлюють когнітивні розлади при РС. У дослідженні за допомогою функціонального МРТ Росса М.А. та ін. показали, що важливу роль у розвитку когнітивних порушень при РС має пошкодження насамперед мозолистого тіла як важливого колектора нейрональних шляхів [46].

РС традиційно розглядався як хвороба, при якій уражається біла речовина головного мозку. Проте кореляції між ступенем інвалідизації та ураженням білої речовини згідно з МРТ не завжди простежуються в цих пацієнтів [50]. Водночас уже в 1962 році Brownell B., Hughes J.T. повідомили, що 26% усіх вогнищ демієлінізації були розташовані всередині або частково в межах кори головного мозку [18]. У подальших дослідженнях були розширені знання про ураження сірої речовини, звичайно, більше уваги зверталось на вогнища в корі головного мозку, хоча пошкодження сірої речовини базальних гангліїв, таламуса, гіпоталамуса, гіпокампа, мозочку та спинного мозку також досить часто спостерігаються [24, 31, 45]. У великому поперечному дослідженні 597 хворих атрофія білої та сірої речовини була виявлена в усіх підгрупах РС (РРРС, ВПРС, ППРС), але найбільш вираженою вона була в групі з ВПРС [57]. Ceccarelli та ін., досліджуючи пацієнтів із когнітивними розладами, виявили значно більшу втрату сірої речовини в ділянках перед- і постцентральної звивини в пацієнтів із РРРС порівня-

но з пацієнтами з КІС, а також більш виражену її атрофію в пацієнтів із ВПРС, ніж у пацієнтів із РПРС, у лобно-тім'яно-потиличній ділянці та мозочку [22]. Serulcre та ін. встановили, що найбільш виражена атрофія сірої речовини у хворих із ППРС, які мають когнітивне зниження на початку захворювання в таламусі, хоча при подальшому спостереженні додається і значне пошкодження базальних ядер [51]. Khaleeli Z. та ін. у своїх дослідженнях виявили в основному атрофічні процеси у півкулях головного мозку і таламусі в пацієнтів із ППРС порівняно з групою контролю [35]. У своїй роботі Hagemeier та ін. показали, що об'єм субкортикальної глибокої сірої речовини був найважливішим предиктором інвалідації, в тому числі і за рахунок когнітивного зниження, пацієнтів із ВПРС, що ще раз підтверджує думку про те, що не лише атрофія кори головного мозку, а й підкіркових структур відіграє важливу роль у прогресуванні хвороби [29].

За даними досліджень, у розвитку когнітивного зниження в пацієнтів із РС найважливіше значення мають атрофічні процеси в таких ділянках білої речовини, як мозолите тіло, гіпокамп і таламус [5, 60]. Якщо говорити про мозолите тіло, то атрофія передньої частини зумовлює погіршення пам'яті, тоді як такі процеси в задній його частині впливають на швидкість обробки інформації [50].

Неушкоджені ділянки головного мозку — це ті ділянки сірої й білої речовини, які виглядають незміненими при виконанні стандартного МРТ-дослідження. Але їх можна виявити за допомогою більш чутливих методів: протонної магнітно-резонансної спектроскопії (proton magnetic resonance spectroscopy — H-MRS), дифузійно-зважених зображень (diffusion tensor imaging — DTI), визначення коефіцієнта передачі намагніченості (magnetization transfer imaging — MTI). Ці зміни відіграють важливу роль у розвитку когнітивного дефіциту у хворих на РС [4, 46]. Механізми, що пояснюють дані явища, такі: відключення внаслідок ураження важливих для когнітивних процесів ділянок, вторинне ушкодження волокон білої речовини [38].

Цікаві результати були отримані в дослідженнях із використанням протонної магнітно-резонансної спектроскопії. Цей метод використовується для визначення метаболічного складу в обраній ділянці головного

мозку. У даному випадку досліджувалися неушкоджені ділянки головного мозку у хворих на РС. Результати засвідчили наявність зв'язку між зниженням N-ацетиласпартату, маркера нейронної цілісності, і наявністю когнітивних розладів. У обстежених пацієнтів найчастіше спостерігалось зниження рівня N-ацетиласпартату в лобних ділянках білої речовини, навколо потиличних рогів бічних шлуночків, у передній частині кори поясної звивини, в ділянці блакитної плями. Остання локалізація була пов'язана з дефіцитом уваги [58].

Імунна система відіграє важливу роль у процесах запам'ятовування і навчання [54]. У фізіологічних умовах імунні механізми активуються чинниками навколишнього середовища і беруть участь у регуляції та ремодулюванні нейронних зв'язків, у тому числі в ділянці гіпокампа, що бере участь у процесах запам'ятовування, а також у нейрогенезі [61]. Імунологічні ефекти опосередковані складною взаємодією периферійних імунних клітин (особливо Т-клітин і макрофагів), нейроглії, нейронів і нервових клітин-попередників. Важливу роль у цих процесах відіграють також нейромедіатори (такі як глутамат і моноаміни), гормони (особливо глюкокортикоїди), цитокіни (такі як інтерлейкіни (ІЛ) ІЛ-1, ІЛ-6 і фактор некрозу пухлини (ФНП)), простагландини і нейротрофіни (фактори росту нервів (NGF), нейротрофічний фактор (BDNF)) [14]. Моделювання на тваринах підтверджує роль імунної системи в когнітивних процесах. Наприклад, виснаження Т-клітин, які відповідають за адаптаційні процеси в мишей дикого типу, значно погіршує просторове навчання і пам'ять. Проте після того, як кількість Т-клітин була знову відновлена, порушені пізнавальні функції не повернулися до вихідного рівня [19]. В іншому експерименті було показано, що пригнічення Т-клітин за допомогою імуносупресивних препаратів є достатнім, щоб викликати когнітивний дефіцит у мишей [23].

Було проведено дослідження для виявлення взаємозв'язку між клітинним профілем імунної системи та когнітивним фенотипом у людей. Виявлено, що в осіб із кращим когнітивним статусом була менша кількість ефекторних клітин пам'яті CD4, а також більша кількість CD8 і В-клітин [52]. Була також показана важлива роль у розвитку когнітивних

порушень саме запального процесу. Стало відомо, що клітини мікроглії активуються під час запалення, що приводить до виділення біологічно активних речовин (БАР), зокрема прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІFN) [14]. Було проведено дослідження серед пацієнтів із РС, які були розподілені на 2 групи: зі збереженим когнітивним статусом та зі зниженим. Був виявлений легкий корелятивний зв'язок між наявністю позитивних інтерферон (ІНФ) гамма CD4 і CD8 Т-клітин та швидкістю обробки даних оперативної пам'яті, тоді як між МРТ маркерами атрофії і нейропсихологічними процесами зв'язку не було [11]. Bellmann-Strobl та ін. провели дослідження, в якому з'ясували, що когнітивні розлади під час загострення РС наростають, а потім під час ремісії знову відновлюються. Це ще раз доводить роль запалення в розвитку когнітивного дефіциту у хворих на РС [15]. Хоча в дослідженнях Heesen С. та ін. не було виявлено різниці в когнітивному дефіциті в пацієнтів під час загострення та ремісії захворювання [30]. Усе вищесказане свідчить про важливість імунної системи в розвитку когнітивного дефіциту, але все ж потребує подальшого дослідження.

Невідповідність між ступенем інвалідизації та когнітивними порушеннями у хворих на РС згідно з теорією когнітивного резерву пояснюється різним освітнім та інтелектуальним рівнем людей, що анатомічно зумовлюється різною кількістю синаптичних зв'язків. Відомо, що люди, які мають вищий освітній рівень, постійно займаються інтелектуальним удосконаленням, мають нижчий ризик розвитку деменції. Ця теорія була підтверджена при РС: хворі, які мають більший словниковий запас, постійно читають, займаються інтелектуальною працею і навчанням, мають менш виражені когнітивні розлади при прогресуванні хвороби [55]. Теорія мозкового резерву передбачає, що когнітивні порушення виникають тоді, коли об'єм головного мозку внаслідок атрофічних процесів падає нижче від певного критичного рівня, який поки що точно не визначений.

Мозковий резерв пов'язаний із максимальним розвитком головного мозку «maximal lifetime brain growth» (MLBG), який сильно корелює з внутрішньочерепним об'ємом і являє собою церебральну або нейронну компенсаційну ємність. Ця теорія підтверджується

тим, що в людей із більшим внутрішньочерепним об'ємом знижується ризик когнітивних порушень або деменції [55, 56].

Декілька поперечних досліджень засвідчили, що в пацієнтів із вищим мозковим резервом при однаковій вираженості вогнищового ураження когнітивні розлади виражені менше. Крім того, при прогресуванні захворювання когнітивне зниження було більш виражене в пацієнтів із меншим внутрішньочерепним об'ємом [55, 56]. В іншому дослідженні Modica та ін. доведено, що наявність когнітивного резерву мозку сприяє збереженню швидкості обробки інформації у хворих на тлі підкіркової атрофії сірої речовини. Це свідчить про те, що високий когнітивний резерв у хворих на РС може захистити від когнітивного зниження, пов'язаного з підкірковою атрофією сірої речовини [40]. Amato M.P. та ін. довели, що когнітивний резерв є предиктором збереження когнітивних функцій у пацієнтів лише на ранніх стадіях захворювання. При прогресуванні хвороби єдиним предиктором залишався збережений об'єм сірої речовини головного мозку [11]. Проведені до сьогодні дослідження свідчать, що когнітивний резерв може компенсувати наслідки пошкодження речовини головного мозку лише впродовж певного періоду часу (на ранніх стадіях захворювання). Hagemeier та ін. у своїй роботі показали, що об'єм субкортикальної глибокої сірої речовини був найважливішим предиктором інвалідизації пацієнтів із ВПРС, що ще раз підтверджує думку про те, що не лише атрофія кори головного мозку, а й підкіркових структур відіграє важливу роль у прогресуванні хвороби [29].

Роль генетичних чинників у розвитку РС відома. Наявність HLA-DRB1\*1501 алелей найчастіше спостерігається при РС. Однак, незважаючи на низку досліджень, не встановлено, чи ця алель корелює з когнітивною дисфункцією [59].

Цікаві дані були отримані при дослідженні гена аполіпропротеїну Е, поліморфізм якого є ще одним чинником, пов'язаним із когнітивним статусом. Наявність чи відсутність певних алелей цього гена може змінювати структуру і функції даного білка. Так, зокрема, наявність алелі АРОЕ е4 збільшує ризик розвитку хвороби Альцгеймера [27]. Наявність даної алелі впливає на когнітивні функції у хворих на РС: носії АРОЕ е4 мають 6-кратне збільшен-



ня ризику погіршення здатності до навчання і запам'ятовування [36]. Був також проаналізований взаємозв'язок між наявністю алелі APOE ε4 з рівнем N-ацетиласпартату в неушкодженій речовині головного мозку. Під час дослідження виявлено значне зниження кількості N-ацетиласпартату за наявності алелі APOE ε4, що, ймовірно, пов'язано зі збільшенням ступеня пошкодження нейронів [53].

Таким чином, одним із критеріїв, які відображають зміни психічних функцій у хворих на РС, є дослідження когнітивних функцій. Вивчення цих функцій у хворих на РС має велике значення у визначенні ступеня тяжкості проявів захворювання, допомагає об'єктивізувати загальний стан хворого, що необхідно враховувати під час проведення лікувально-реабілітаційних заходів та визначення ступеня соціальної адаптації.

Водночас, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню розвитку когнітивних розладів при РС, ця проблема залишається актуальною й потребує подальшого вивчення.

### Список використаної літератури

1. Волошина Н.П., Грицай Н.М., Дикан І.М., Євтушенко С.К. та ін. Розсіяний склероз: актуальність проблеми в Україні, сучасні аспекти імунопатогенезу, клініки, діагностики та лікування // *Здоров'я України*. — 2007. — № 4. — С. 52-56.
2. Кирилюк С.Я. Клініко-патогенетичні особливості розсіяного склерозу: Дис. ... канд. наук: 14.01.2015 / Софія Ярославівна Кирилюк. — 2016. — 203 с.
3. Кирилюк С.Я. Когнітивні порушення у хворих на розсіяний склероз та їх залежність від соціальних і демографічних чинників // *Український неврологічний журнал*. — 2015. — № 1. — С. 56-65.
4. Кобись Т.О. Перебіг та прогнозування активності демієлінізуючого процесу у хворих на розсіяний склероз та шляхи її корекції / Тетяна Олександрівна Кобись: Дис. ... д-ра наук: 14.01.2015. — 2016.
5. Мяловицька О.А. Клініко-нейропсихологічна, магнітно-резонансно-томографічна характеристика розсіяного склерозу, система його діагностики та лікування: Дис. ... д-ра наук: 14.01.2015 / Олена Анатоліївна Мяловицька. — 2005. — 295 с.
6. Мяловицька О.А. Клініко-психопатологічна характеристика депресивних станів у хворих на розсіяний склероз // *Укр. мед. альманах*. — 2004. — № 7 (1). — С. 18-21.
7. Сепиханова М.М. Течение, диагностика и лечение рассеянного склероза у больных разных возрастных групп: Дис. ... канд. наук: 14.01.2015 / Марина Мурадиновна Сепиханова. — 2014. — 152 с.
8. Соколова Л.И. Сравнительный анализ когнитивных расстройств и МРТ картины при рассеянном склерозе у пациентов разных возрастных групп / Л.И. Соколова, М.М. Сепиханова // *Укр. неврол. журнал*. — 2013. — № 2. — С. 45-49.
9. Шамова Т.М., Лебейко Т.Я. Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе // *Журнал ГрГМУ*. — 2009. — № 2. — С. 88-92.
10. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 271 с.
11. Amato M.P., Zipoli V., Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies // *J. Neurol. Sci.* — 2006. — 245. — P. 41-46.
12. Bellmann-Strobl J., Wuerfel J., Aktas O. et al. Poor PASAT performance correlates with MRI contrast enhancement in multiple sclerosis // *Neurology*. — 2010. — 73. — P. 1624-1627.
13. Archibald C.J., Fisk J.D. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* — 2000. — 22. — P. 686-701.
14. Assouad R., Louapre C., Tourbah A., Papeix C., Galanaud D., Lubetzki C. et al. Clinical and MRI characterization of MS patients with a pure and severe cognitive onset // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2014. — 126. — P. 55-63.
15. Berger T. Immunological processes related to cognitive impairment in MS // *Acta Neurol. Scand.* — 2016. — 134. — 200. — P. 8-34.
16. Bellmann-Strobl J., Wuerfel J., Aktas O. et al. Poor PASAT performance correlates with MRI contrast enhancement in multiple sclerosis // *Neurology*. — 2009. — 73. — P. 1624-1627.
17. Benedict R.H., Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis // *Nat. Rev. Neurol.* — 2011. — 7 (6). — P. 332-342.
18. Berger T. Immunological processes related to cognitive impairment in MS // *Acta Neurol. Scand.* — 2016. — 134. — 200. — P. 8-34.
19. Brownell B., Hughes J.T. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1962. — 25. — P. 20-315.
20. Brynskikh A., Warren T., Zhu J., Kipnis J. Adaptive immunity affects learning behavior in mice // *Brain Behav. Immun.* — 2008. — 22. — P. 861-869.
21. Calabrese M., Agosta F., Rinaldi F., Mattisi I., Grossi P., Favaretto A. et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Arch. Neurol.* — 2009. — 66 (9). — P. 1144-1150.
22. Charcot J.M. Lectures on the disease of the nervous system delivered at La Salpetriere // *J.M. Charcor.* — London: New Sydenham Society. — P. 1877-1881.
23. Ceccarelli A., Rocca M.A., Pagani E. et al. A voxelbased morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes // *Neuroimage*. — 2008. — 42. — P. 22-315.
24. Derecki N.C., Cardani A.N., Yang C.H. et al. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4 // *J. Exp. Med.* — 2010. — 207. — P. 1067-1080.
25. Farbu E. MRI evaluation of grey matter atrophy and disease course in multiple sclerosis: an overview of current knowledge // *Acta Neurol. Scand.* — 2014. — 129 (Suppl. 198). — P. 32-36.
26. Feinstein A., Magalhaes S., Richard J.F., Audet B., Moore C. The link between multiple sclerosis and depression // *Nat. Rev. Neurol.* — 2014. — 10. — P. 507-17.
27. Filippi M., Rocca M.A., Benedict R.H., DeLuca J., Geurts J.J., Rombouts S.A. et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis // *Neurology*. — 2010. — 75 (23). — P. 2121-2128.
28. Ghaffar O., Reis M., Pennell N., O'Connor P., Feinstein A. APOE ε4 and the cognitive genetics of multiple sclerosis // *Neurology*. — 2010. — 74 (20). — P. 1611-1618.

29. Guenter W., Jabłońska J., Bieliński M. Neuroimaging and genetic correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis // *Psychiatr. Pol.* — 2015. — 49 (5). — P. 897-910.
30. Hagemeyer J., Weinstock-Guttman B., Heininen-Brown M. et al. Gray matter SWI-filtered phase and atrophy are linked to disability in MS // *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. — 2013. — 5. — P. 32-525.
31. Heesen C., Schulz K.H., Fiehler J., Von der Mark U., Otte C., Jung R. et al. Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis // *Brain Behav. Immun.* — 2010. — 24 (7). — P. 1148-1155.
32. Jacobsen C.O., Farbu E. MRI evaluation of grey matter atrophy and disease course in multiple sclerosis: an overview of current knowledge // *Acta Neurol Scand.* — 2014. — 129 (Suppl. 198). — P. 32-36.
33. Jongen P.J., Ter Horst A.T., Brands A.M. Cognitive impairment in multiple sclerosis // *Minerva Med.* — 2012. — 103. — P. 73-96.
34. Karadayi H., Arisoy O., Altunrende B., Boztas M., and Sercan M. The relationship of cognitive impairment with neurological and psychiatric variables in multiple sclerosis patients // *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.* — 2014. — Vol. 18 (1). — P. 45-51.
35. Karlińska I., Siger M., Lewańska M., Selmaj K. Cognitive impairment in patients with relapsingremitting multiple sclerosis. The correlation with MRI lesion volume // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2010. — 42 (5). — P. 416-423.
36. Khaleeli Z., Cercignami M., Audoin B., Ciccarelli O., Miller D.H., Thompson A.J. Localized grey matter damage in early primary progressive multiple sclerosis contributes to disability // *Neuroimage.* — 2007. — 37. — P. 61-253.
37. Koutsis G., Panas M., Giogkaraki E., Potagas C., Karadima G., Sfagos C. et al. APOE epsilon4 is associated with impaired verbal learning in patients with MS // *Neurology.* — 2007. — 68 (8). — P. 546-549.
38. Krupp L.B., Serafin D.J., Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue // *Expert. Rev. Neurother.* — 2010. — № 10. — P. 1437-1447.
39. Llufriu S., Blanco Y., Martinez-Heras E., Casanova-Molla J., Gabilondo I., Sepulveda M. et al. Influence of corpus callosum damage on cognition and physical disability in multiple sclerosis: a multimodal study // *PLoS One.* — 2012. — 7 (5). — P. e37167.
40. Lynch S.G., Parmenter B.A., Denney D.R. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2005. — 11 (4). — P. 469-476.
41. Modica C.M., Bergsland N., Dwyer M.G. et al. Cognitive reserve moderates the impact of subcortical gray matter atrophy on neuropsychological status in multiple sclerosis // *Mult. Scler J.* — 2016. — 22. — P. 36-42.
42. Nabavi S.N., Sangelaji B. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Usually forgotten in the clinical assessment of MS patients // *J. Res. Med. Sci.* — 2015. — 20 (5). — P. 533-534.
43. Penner K.-I. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions // *Acta Neurologica Scandinavica.* — 2016. — 34 (Suppl. 200). — P. 19-23.
44. Pokryszko-Dragan A., Zagrajek M., Slotwinski K. et al. Event-related potentials and cognitive performance in multiple sclerosis patients with fatigue // *Neurol. Sci.* — 2016. — 37. — P. 1545-1556.
45. Rahn K., Slusher B., Kaplin A. Cognitive impairment in multiple sclerosis: A forgotten disability remembered // *Cerebrum.* — 2012. — P. 14-2012.
46. Riccitelli G., Rocca M.A., Pagani E. et al. Mapping regional grey and white matter atrophy in relapsingremitting multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2012. — 18. — P. 37-187.
47. Roca M., Torralva T., Meli F., Fiol M., Calcagno M., Carpintiero S. et al. Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts // *Mult. Scler.* — 2008. — 14 (3). — P. 364-369.
48. Roelcke U. Pathophysiology of fatigue in multiple sclerosis. Multiple sclerosis tissue destruction and repair // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2009. — № 56. — P. 171-176.
49. Sabanagic-Hajric S., Suljic E., Sulejmanpasic-Arslanagic G. Depression during multiple sclerosis relapse: relation to disability and relapse severity // *Med. Glas. (Zenica).* — 2016. — 13 (1). — P. 4-49.
50. Sarah W.K. et al. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis // *Neuropsychology.* — 2010. — 24 (5). — P. 573-580.
51. Seewann A., Kooi E.J., Roosendaal S.D., Barkhof F., Van Der Valk P., Geurts J.J. Translating pathology in multiple sclerosis: the combination of postmortem imaging, histopathology and clinical findings // *Acta Neurol. Scand.* — 2009. — 119. — P. 55-3494.
52. Sepulcre J., Sastre-Garriga J., Cercignami M., Ingle G.T., Miller D.H., Thompson A.J. Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study // *Arch. Neurol.* — 2006. — 63. — P. 80-1175.
53. Serre-Miranda C., Roque S., Correia Santos N. et al. Effector memory CD4+ T cells are associated with cognitive performance in a senior population // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* — 2014. — 2. — P. 54.
54. Shi J., Tu J.L., Gale S.D., Baxter L., Vollmer T.L., Campagnolo D.I. et al. APOE epsilon4 is associated with exacerbation of cognitive decline in patients with multiple sclerosis // *Cogn. Behav. Neurol.* — 2011. — 24 (3). — P. 128-133.
55. Silver R., Curley J.P. Mast cells on the mind: new insights and opportunities // *Trends Neurosci.* — 2013. — 36. — P. 513-521.
56. Sumowski J.F., Rocca M.A., Leavitt V.M. et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS // *Neurology.* — 2014. — 82. — P. 1776-1783.
57. Sumowski J.F., Wylie G.R., Gonnella A., Chiaravalloti N., DeLuca J. Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis // *Neurology.* — 2010. — 75. — P. 1428-1431.
58. Tedeschi G., Lavorgna L., Russo P. et al. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis // *Neurology.* — 2005. — 65. — P. 5-280.
59. Vingara L.K., Yu H.J., Wagshul M.E., Serafin D., Christodoulou C., Pelczar I. et al. Metabolomic approach to human brain spectroscopy identifies associations between clinical features and the frontal lobe metabolome in multiple sclerosis // *Neuroimage.* — 2013. — 82. — P. 586-594.
60. Wu J.S., Qiu W., Castley A., James I., Mastaglia F.L., Christiansen F.T. et al. Modifying effects of HLA-DRB1 allele interactions on age at onset of multiple sclerosis in Western Australia // *Mult. Scler.* — 2010. — 16 (1). — P. 15-20.
61. Yaldizli Ö., Penner I.K., Frontzek K., Naegelin Y., Amann M., Papadopoulos A. et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients // *Mult. Scler.* — 2014. — 20 (3). — P. 356-364.
62. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis // *Brain Behav. Immun.* — 2011. — 25. — P. 213.

Надійшла до редакції 10.05.2017 р.