



Обзор

Когнитивные нарушения и методы их терапии у пациентов с рассеянным склерозом

Забирова А.Х.¹ • Бакулин И.С.¹ • Пойдашева А.Г.¹ • Захарова М.Н.¹ • Супонева Н.А.¹

Забирова Альфия Ходжаевна – аспирант, врач-невролог¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

✉ 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация.
E-mail: alfijasabirowa@gmail.com

Бакулин Илья Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., руководитель группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>. E-mail: bakulinilya@gmail.com

Пойдашева Александра Георгиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>. E-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com

Захарова Мария Николаевна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., руководитель 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>. E-mail: zakharova@neurology.ru

Супонева Наталья Александровна – д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>. E-mail: nasu2709@mail.ru

Когнитивные нарушения (КН) относятся к достаточно частым проявлениям рассеянного склероза (РС) и могут развиваться при любом типе течения и активности заболевания. Наибольшая распространенность и выраженность КН наблюдаются у пациентов с прогрессирующими формами. При ремиттирующем РС наиболее выраженное ухудшение когнитивных функций отмечается при обострении заболевания, однако у части пациентов КН могут сохраняться и в ремиссии. У небольшого числа пациентов КН могут быть самым значимым симптомом заболевания, кроме того, иногда они становятся единственным проявлением обострения. Несмотря на это, в настоящее время оценке КН в клинической практике уделяется недостаточно внимания, и при определении тяжести или активности заболевания они зачастую не оцениваются вовсе, поскольку не входят в шкалу EDSS. Вместе с тем в последние годы разработан ряд специализированных нейropsychологических тестов и батарей, которые можно использовать при РС как для скрининговой, так и для подробной диагностики КН, а также для оценки их динамики.

Наличие КН негативно влияет на качество жизни пациентов с РС, их социальные взаимодействия, повседневную и профессиональную активность. Влияние препаратов, изменяющих течение РС, на когнитивные функции исследовано лишь в небольшой степени, однако есть данные, что их назначение может уменьшать выраженность КН. Вопросы оптимальной тактики выбора патогенетической терапии

у пациентов с КН изучены недостаточно. Не получено убедительных подтверждений эффективности препаратов, исследованных в качестве симптоматической фармакотерапии КН при РС. Единственным методом с доказанной эффективностью является когнитивная реабилитация. Учитывая ограничения, связанные с ее доступностью и необходимостью достаточно большого количества занятий, актуальным остается поиск методов увеличения ее эффективности, включая использование неинвазивной нейромодуляции, в частности, транскраниальной стимуляции постоянным током или транскраниальной магнитной стимуляции. В данном обзоре кратко рассматриваются основные методы диагностики КН при РС, их патогенетической и симптоматической терапии, методики когнитивной реабилитации и результаты исследований с использованием неинвазивной нейромодуляции.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, когнитивная реабилитация, неинвазивная нейромодуляция

Для цитирования: Забирова АХ, Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Захарова МН, Супонева НА. Когнитивные нарушения и методы их терапии у пациентов с рассеянным склерозом. Альманах клинической медицины. 2023;51(2):110–125. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-009.

Поступила 28.04.2023; доработана 10.05.2023; принята к публикации 15.05.2023; опубликована онлайн 23.05.2023

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии»; 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы. Распространенность РС в мире оценивается на уровне 35 на 100 000 населения (2,8 млн пациентов) по оценкам на 2020 г. [1] и значительно колеблется в зависимости от географического региона (от 2 до 165 случаев на 100 000 населения) [2]. В Российской Федерации распространенность РС оценивается в диапазоне 50–80 случаев на 100 000 населения [3, 4].

В последние годы отмечается рост заболеваемости РС в большинстве регионов [5]. При этом РС поражает преимущественно пациентов молодого и среднего возраста, будучи наиболее распространенным нетравматическим заболеванием центральной нервной системы в данной возрастной группе, приводящим к утрате трудоспособности, что обуславливает его высокую медико-социальную значимость [6, 7].

Согласно современным представлениям, в развитии РС важную роль играют генетическая



предрасположенность, вирусные инфекции, географические и другие факторы. В зависимости от типа и длительности течения РС преобладающими патогенетическими механизмами выступают процессы нейровоспаления или нейродегенерации [6–8]. Когнитивные нарушения (КН) у пациентов с РС не относятся к наиболее частым клиническим проявлениям, однако нередко они могут развиваться уже на ранних стадиях заболевания.

Целью данного обзора стало описание распространенности КН при разных формах РС и методов их диагностики, а также обсуждение подходов к патогенетической и симптоматической терапии. Поиск источников на английском и русском языках проводился в базах данных Pubmed и Google Scholar по ключевым словам “multiple sclerosis”, “cognitive impairment”, “cognitive rehabilitation”, “neuromodulation”, “transcranial magnetic stimulation”, «рассеянный склероз», «когнитивные нарушения».

Особенности когнитивных нарушений при рассеянном склерозе

Распространенность КН у пациентов с ремиттирующим РС (РРС) оценивается на уровне 30–45%, у пациентов с прогрессирующим РС (ПРС) достигает 50–75% [9]. КН регистрируются у 20–25% пациентов с клинически или радиологически изолированными синдромами и могут выступать в качестве первого клинического проявления заболевания при наличии обнаруженных ранее бессимптомных очагов демиелинизации [9, 10].

Наиболее высокая выраженность КН отмечается во время обострения. Показано, что при обострении РС наблюдается статистически значимое ухудшение когнитивных функций по сравнению с клинически стабильными пациентами и здоровыми добровольцами. Улучшение показателей когнитивного тестирования отмечается при оценке в динамике через 1 или 3 месяца после обострения, однако у части пациентов когнитивные функции не восстанавливаются до прежнего уровня [11, 12]. По данным одного из проведенных недавно исследований, ухудшение скорости обработки информации регистрируется у пациентов за 30 дней до подтвержденного начала обострения, при этом различия с предшествующими показателями максимальны в течение 1 месяца после обострения и остаются статистически значимыми на протяжении 3 месяцев, тогда как полное восстановление данной когнитивной функции до базового уровня занимает около 1,5 года [13].

Примерно у 2,6% пациентов нарушение когнитивных функций становится наиболее значимым

клиническим проявлением заболевания («фенотип с преобладанием когнитивных нарушений») [14]. Ряд исследователей предлагает понятие «изолированного когнитивного обострения», когда появление новых очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сопровождается ухудшением когнитивных функций без иных симптомов, но истинная его распространенность остается невыясненной [15, 16]. Постепенное ухудшение когнитивных функций может наблюдаться и у небольшой доли (4–6,5%) «неврологически стабильных» пациентов с РС (то есть пациентов без признаков развития или нарастания иной неврологической симптоматики), при этом вероятность прогрессирования выше в том случае, если при первичной оценке у пациентов уже имеются КН [17].

Несмотря на достаточно высокую распространенность КН при РС, в настоящее время им уделяется недостаточно внимания в клинической практике. Нейропсихологическое тестирование не входит в Расширенную шкалу оценки степени инвалидизации (англ. Expanded Disability Status Scale, EDSS), поэтому КН редко учитываются при определении активности заболевания и тяжести обострения, а также при оценке эффективности препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) [9, 18]. Показано, что КН в двух и более доменах регистрируются примерно у половины пациентов, удовлетворяющих критериям отсутствия активности заболевания NEDA (англ. No Evidence of Disease Activity) [19]. Модификация EDSS путем добавления оценки КН и утомляемости позволяет увеличить точность диагностики обострений [20]. В связи с этим внедрение методов оценки КН в клиническую практику представляется исключительно важным для своевременного начала терапии обострения и смены ПИТРС. Кроме того, оценка когнитивных функций рекомендуется для увеличения точности определения перехода заболевания ко вторично прогрессирующему течению [21].

Когнитивный дефицит у пациентов с РС, как и другие неврологические симптомы, достаточно гетерогенен. Наиболее часто КН регистрируются в таких доменах, как скорость обработки информации, память, семантическая беглость, несколько реже наблюдаются нарушения исполнительных функций и снижение внимания [22, 23]. По данным крупного исследования с использованием моделей, основанных на событиях (англ. event-based modeling), показано, что у пациентов с РС раньше всего снижается скорость обработки информации, позже присоединяются нарушения



зрительного и вербального научения, а также рабочей памяти/внимания и исполнительных функций [24]. Выраженность КН выше у пациентов старшего возраста, возрастает по мере увеличения длительности заболевания, тяжести инвалидизации по EDSS, а также при поздней постановке диагноза [25].

Как выраженность, так и фенотип КН различаются в зависимости от типа течения РС. В целом для пациентов с ПРС характерна более высокая тяжесть КН по сравнению с РРС, при этом она лишь частично объясняется возрастом пациентов и длительностью течения заболевания [26, 27]. По данным разных исследований, у пациентов с ПРС отмечается преобладание нарушений в таких доменах, как вербальная память, скорость обработки информации, рабочая память и исполнительные функции [28].

В одном из проведенных недавно исследований было выделено несколько фенотипов КН, распространенных у пациентов с РС: легкое нарушение вербальной памяти/семантической беглости, легкие мультидоменные КН, тяжелые нарушения внимания/исполнительных функций, тяжелые мультидоменные нарушения [29]. При этом у пациентов с «ранним» РРС (длительность заболевания менее 5 лет) чаще регистрировались легкие нарушения вербальной памяти/семантической беглости, в то время как для «позднего» РРС или вторично прогрессирующего РС (ВПРС) характерными были мультидоменные КН или нарушения внимания/исполнительных функций [29].

Некоторые исследователи предполагают, что механизмы развития КН различаются в зависимости от типа течения, длительности заболевания и когнитивного домена [30]. Так, в основе снижения скорости обработки информации на ранних стадиях РРС может лежать нарушение целостности нейронных сетей за счет фокальных поражений белого вещества головного мозга (демиелинизация и вторичное аксональное повреждение) [31], а также вовлечение таламуса или некоторых областей мозжечка [32–35]. Нарушения эпизодической памяти могут быть обусловлены атрофией определенных участков серого вещества, в частности, гиппокампа, базальных ядер и некоторых участков коры [36, 37]. При этом ухудшение памяти в ранние сроки может быть связано с повышенной уязвимостью к нейровоспалению таких областей, как зубчатая извилина гиппокампа [38]. Присоединение при ПРС нарушений других доменов, в том числе исполнительных функций, вероятно, обусловлено как тяжестью поражения

белого вещества за счет накопления очагов демиелинизации, так и кортикальной атрофией [29, 39–42].

Общие скрининговые шкалы, например, краткий осмотр психического состояния (англ. Mini Mental State Examination, MMSE), недостаточно чувствительны для диагностики КН при РС [43], в связи с чем разработаны специализированные нейропсихологические тесты. Наиболее высокая чувствительность в отношении скрининга показана для символично-цифрового теста (англ. Symbol Digit Modalities Test, SDMT) [44, 45], который входит в состав большинства комплексных нейропсихологических шкал, а также шкалы MSFC (англ. Multiple Sclerosis Functional Composite), оценивающей тяжесть инвалидизации при РС.

Для скрининговой оценки также используется батарея тестов BICAMS (англ. Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis) [46], которая недавно была валидирована на русском языке [47]. Существуют более подробные батареи тестов, например, BRB-N (англ. Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests in multiple sclerosis) [48], MACFIMS (англ. Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis) [49] или BCcogSEP (англ. Battery evaluating Cognitive functions in Multiple Sclerosis) (таблица) [50]. Однако длительное время тестирования ограничивает применение расширенных шкал в рутинной клинической практике. Исследуются компьютерные варианты тестов для оценки когнитивных функций у пациентов с РС [51], но большинство из них пока не валидированы на русском языке. Следует отметить, что оценка с помощью стандартизованных батарей тестов не заменяет полноценного нейропсихологического обследования. Использование SDMT или BICAMS рекомендуется для скрининга КН или оценки изменения когнитивных функций в динамике, а при выявлении КН для уточнения их паттерна и планирования когнитивной реабилитации показано проведение расширенного тестирования и направление к нейропсихологу [44].

КН оказывают значимое влияние на качество жизни пациентов с РС даже на ранних стадиях заболевания [52–54]. Скорость обработки информации – одна из базовых функций, лежащая в основе сложных когнитивных процессов, поэтому ее снижение затрудняет выполнение разных видов интеллектуальной деятельности [44]. КН являются независимым фактором, влияющим на активность пациентов с РС, включая участие в социальных взаимодействиях [55]. Для



Основные шкалы, разработанные для оценки когнитивных функций у пациентов с рассеянным склерозом (по [45], с дополнениями)

Оцениваемая функция	Батареи тестов			
	BICAMS	BRB-N	MACFIMS	BCcogSEP
Скорость обработки информации	SDMT	SDMT	SDMT	DST (WAIS-R)
Рабочая память	–	PASAT 3	PASAT 3, PASAT 2	PASAT 3, PASAT 2, Тест обратного воспроизведения последовательности цифр
Вербальная память	CVLT-II (только непосредственное воспроизведение)	SRT	CVLT-II	SRT (модифицированная версия)
Зрительно-пространственная память	BVMT-R (только непосредственное воспроизведение)	SPART (10/36)	SPART (10/36)	BVMT-R
Исполнительные функции	–	–	D-KEFS sorting test	go/no-go
Вербальная беглость	–	WLG	COWAT	fluP, fluAni
Визуально-пространственное восприятие	–	–	JLO	–
Другие				Последовательности цифр и букв

BCcogSEP, Battery evaluating Cognitive functions in Multiple Sclerosis (Батарея для оценки когнитивных функций у пациентов с рассеянным склерозом); BICAMS, Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (Краткая международная оценка когнитивных функций при рассеянном склерозе); BRB-N, Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis (Короткая повторяемая батарея нейропсихологических тестов у пациентов с рассеянным склерозом); BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test, Revised (Короткий тест на зрительно-пространственную память, пересмотренная версия); COWAT, Controlled Oral Word Association Test (Устный тест контролируемых вербальных ассоциаций); CVLT-II, California Verbal Learning Test, Second edition (Калифорнийский тест вербального обучения, второе издание); D-KFES sorting test, Delis Kaplan Executive Function System sorting test (Тест сортировки для оценки системы исполнительных функций Делиса Каплана); fluAni, semantic fluency with list of animals (Семантическая беглость с созданием ряда слов – названий животных); fluP, phonetic fluency with list of words beginning with the letter “P” (Фонетическая беглость с созданием ряда слов на букву «П»); JLO, Judgment of Line Orientation test (Тест оценки ориентации линии); MACFIMS, Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (Минимальная оценка когнитивных функций при рассеянном склерозе); PASAT 3, PASAT 2, Paced Auditory Serial Addition Test 3.0 and 2.0 s (Тест аудиального серийного сложения с интервалом 3 и 2 с); SDMT, Symbol Digit Modalities Test (Символьно-цифровой тест); SPART (10/36), Spatial Recall Test (Тест пространственного воспроизведения); SRT, Selective Reminding Test (Тест селективного вспоминания); WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale (Тест интеллекта Векслера); WLG, Word List Generation test (Тест генерирования ряда слов)

ухудшения показателей когнитивного тестирования продемонстрирована более выраженная ассоциация с ограничением повседневной деятельности, чем для таких симптомов, как нарушения равновесия, походки или неловкость в руке [56] либо общая тяжесть заболевания по EDSS [57]. КН приводят к ограничениям профессиональной активности, у пациентов с РС и когнитивным дефицитом повышается частота трудовых замечаний и выговоров [58], а также риск потери места работы [53, 59, 60]. Данные ограничения приводят к снижению их уровня дохода, независимо от физической инвалидизации [61]. КН значимо влияют на приверженность к лечению [62, 63] или принятие решений относительно изменений в его схеме [64]. В связи с этим развитие диагностики и поиск эффективных методов терапии КН представляются актуальной проблемой современной неврологии.

Влияние патогенетических методов терапии на частоту развития когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

При исследовании эффективности ПИТРС оценке когнитивных функций уделяется гораздо меньше внимания по сравнению с тяжестью симптомов по шкале EDSS или поражением головного мозга по данным МРТ. Обычно показатели когнитивных тестов используются в качестве вторичной/третичной конечной точки или исследуются только в рамках вторичного анализа. Поэтому данные по эффективности ПИТРС в отношении КН у пациентов с РС ограничены и достаточно гетерогенны [65].

Для оценки влияния ПИТРС на когнитивные функции преимущественно используются тесты SDMT или PASAT (англ. Paced Auditory Serial Addition Task, Модифицированный тест скоростного серийного сложения цифр), оценивающие



скорость обработки информации. По данным метаанализа N.C. Landmeyer и соавт., включавшего 44 исследования ПИТРС первой и второй линии у пациентов с РРС, проведенных до 2018 г. (n = 7131), показан статистически значимый слабый или умеренный положительный эффект в отношении скорости обработки информации [18]. Статистически значимых различий по эффективности между препаратами первой и второй линии, а также при попарных сравнениях между интерфероном-бета и остальными препаратами (глацирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод, натализумаб, алемтузумаб, ритуксимаб и циклофосфамид) не обнаружено [18]. Напротив, по результатам систематического обзора исследований, проведенных за период 1990–2020 гг., M.H. Chen и соавт. пришли к выводу, что в настоящее время недостаточно данных в поддержку эффективности фармакологической терапии, включая ПИТРС, в отношении КН, что обусловлено гетерогенностью исследований, а также отсутствием в большинстве из них данных относительно размера эффекта [66]. Следует отметить методологические затруднения, сопряженные с оценкой эффективности ПИТРС в отношении нарушений когнитивных функций, в частности, необходимость учитывать эффект научения, а также сложности с клинической интерпретацией значимости изменений когнитивного тестирования [67].

Несмотря на имеющиеся ограничения, результаты отдельных работ указывают на важность своевременного начала терапии ПИТРС у пациентов с РРС для предотвращения ухудшения когнитивных функций. По данным обсервационных исследований подтверждена эффективность натализумаба в отношении КН, при этом более короткий срок между постановкой диагноза и назначением натализумаба был ассоциирован с лучшими показателями теста на скорость обработки информации [68–70]. Положительный эффект на показатели SDMT у пациентов с РРС обнаружен при суммарном анализе двух идентичных исследований III фазы (OPERA I и OPERA II) для окрелизумаба, при этом он был статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших терапию интерфероном-бета как в общей группе, так и в группе пациентов с имеющимся нарушением скорости обработки информации [71]. Показано, что положительное влияние окрелизумаба на КН обусловлено замедлением прогрессирования, не связанного с активностью заболевания [72]. Положительное влияние на скорость обработки информации показано для препарата озанимода, используемого у пациентов с РРС, при этом оно

статистически значимо выше по сравнению с препаратами интерферона-бета [73].

Механизм протективного действия ПИТРС на когнитивные функции окончательно не выяснен, однако, учитывая результаты описанных выше исследований, можно предположить, что оно обусловлено не только иммуномодулирующим влиянием и уменьшением выраженности нейровоспаления, но и замедлением процессов нейродегенерации и атрофии [42, 74]. Этим можно объяснить и эффект препаратов первой линии: в частности, показано, что положительное влияние терифлуномида на показатели когнитивного тестирования ассоциировано с уменьшением потери объема вещества головного мозга [75].

Вопрос эффективности ПИТРС в отношении прогрессирования КН важен и для определения тактики лечения пациентов с РРС. Особенно актуален он в контексте появления ПИТРС, замедляющих прогрессирование заболевания у пациентов с ВПРС, например, сипонимода. В исследовании III фазы EXPAND показано статистически значимое улучшение показателя SDMT в группе пациентов с ВПРС, получавших сипонимод, тогда как в группе пациентов, принимавших плацебо, данный показатель ухудшался, при этом разница между группами была статистически значимой [76]. Положительное влияние сипонимода не было ассоциировано с количеством обострений, нарастанием тяжести заболевания по EDSS или наличием КН на момент начала терапии. Вместе с тем в данном исследовании не было обнаружено статистически значимых различий между группами по показателям тестов PASAT и BVMT-R (англ. Brief Visuospatial Memory Test, Revised; Короткий тест на зрительно-пространственную память, пересмотренная версия). Улучшение показателей скорости обработки информации при терапии сипонимодом подтверждено и по данным анализа продленного периода исследования EXPAND [77].

Открытым остается вопрос влияния КН на подбор ПИТРС у пациентов, поскольку в большинстве исследований систематически не оценивалось наличие КН на момент назначения терапии. Недостаточно данных по эффективности отдельных ПИТРС в отношении скорости прогрессирования КН у пациентов с имеющимися КН, что позволило бы сделать терапию более стратифицированной. Кроме того, не выяснено, является ли наличие КН показанием к более агрессивной терапии РС. Нет однозначного ответа и на вопрос о необходимости смены ПИТРС при выявлении или увеличении выраженности КН [78, 79]. Целесообразность подобной тактики можно



предположить на основе данных исследований, показывающих, что наличие КН может быть предиктором более тяжелого течения заболевания и его перехода к вторично прогрессирующему течению [80–82]. Следует отметить, что в большинстве исследований использовались показатели тестов на скорость обработки информации, в то время как влияние ПИТРС на другие когнитивные функции изучено в гораздо меньшей степени. Таким образом, оптимальная тактика назначения ПИТРС у пациентов с РС и КН нуждается в дальнейшем изучении.

Симптоматическая терапия когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

Медикаментозная терапия когнитивных нарушений

Учитывая значимое влияние КН на качество жизни и трудовую деятельность, их коррекция относится к важным аспектам симптоматической терапии и реабилитации пациентов с РС. В настоящее время не получено данных с достаточным уровнем доказательности, подтверждающих эффективность симптоматической фармакотерапии [9, 83]. В частности, в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) не удалось подтвердить эффективность таких препаратов, как мемантин [84, 85], ингибиторов ацетилхолинэстеразы донепезила [86, 87] и ривастигмина [88, 89], а также препаратов гинкго билоба [90, 91]. Статистически значимый эффект в отношении когнитивных функций не был обнаружен и в ранних РКИ с использованием амантадина [92, 93]. Противоречивые данные получены в отношении амфетамина и его производных [94, 95]; модафирила [96] и армодафирила [97]; метилфенидата [98]. Статистически значимое улучшение скорости обработки информации у пациентов с РС и КН ($n=120$) показано в одном РКИ для далфампридина [99]. Однако в других исследованиях данного препарата с участием меньшего числа пациентов получены противоречивые результаты [100, 101].

На основании проведенного недавно систематического обзора исследований фармакологической терапии авторы пришли к заключению, что с достаточно высоким уровнем доказательности можно говорить о неэффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина при КН у пациентов с РС [66]. Для остальных препаратов нельзя сформулировать окончательные выводы из-за недостатка доказательной базы. Похожие результаты получены в метаанализе А. Motavalli и соавт., включавшем 31 двойное слепое РКИ,

согласно которому статистически значимый эффект показан только для далфампридина в отношении скорости обработки информации (SDMT), в то время как для остальных препаратов, разделенных на 4 большие группы (ингибиторы холинэстеразы, стимулирующие препараты, растительные препараты и остальные классы) не выявлено статистически значимого влияния на когнитивные функции, оцениваемые с помощью разных тестов, входящих в состав батареи MACFIMS (PASAT, SDMT, CVLT, COWAT) [102]. Результаты данного метаанализа необходимо интерпретировать с осторожностью, учитывая гетерогенность исследований и малый размер эффекта. Таким образом, в настоящее время недостаточно доказательной базы для рекомендации симптоматической фармакотерапии с целью уменьшения выраженности КН у пациентов с РС.

Немедикаментозные методы коррекции когнитивных нарушений

Когнитивный тренинг

В последние годы отмечается рост внимания к немедикаментозным методам коррекции КН при РС, в особенности к различным вариантам когнитивной реабилитации [83]. Глобально методики можно разделить на восстановительные, то есть направленные на уменьшение имеющегося когнитивного дефицита, и адаптационные (компенсаторные), то есть помогающие разработать стратегии поведения для поддержания повседневной активности с учетом КН [103]. По способу проведения методики когнитивной реабилитации делятся на компьютеризованные и некомпьютеризованные, при этом последние могут быть индивидуальными и групповыми. По основной тренируемой функции их можно разделить на мультидоменные и доменспецифические, или направленные на улучшение определенного когнитивного домена (например, эпизодической памяти, внимания или исполнительных функций). Обычно в исследованиях использовались режимы когнитивного тренинга, включающие индивидуальные либо групповые занятия длительностью 45–120 минут, которые проводились 1–3 раза в неделю на протяжении 4–5 недель, реже оценивались более длительные курсы (до 24 недель). Компьютеризованный тренинг в ряде исследований проводился до 5 дней в неделю [104].

Наибольшей доказательной базой обладают методики индивидуального когнитивного тренинга, направленного на улучшение памяти и разработку компенсаторных стратегий, включая mSMT (англ. modified Story Memory Technique,

модифицированная методика запоминания истории) [105] и self-GEN (англ. self-generation learning program, методика обучения самостоятельной генерации) [106]. В первом случае пациенту предлагаются заранее определенные стратегии тренировки памяти, основанные на контексте и воображении, тогда как методика self-GEN опирается на самостоятельную разработку пациентом стратегий запоминания и их применения для решения различных задач [104]. Обе методики показали эффективность в РКИ, при этом mSMT была эффективной и у пациентов с ПРС [106–108]. На основе методики self-GEN была разработана новая программа когнитивной реабилитации STEM (англ. Strategy-based Training to Enhance Memory, основанный на стратегии тренинг для улучшения памяти), которая сочетает самостоятельную разработку стратегии запоминания, интервальное повторение и практикуемое извлечение. Эффективность данной методики подтверждена в опубликованном недавно небольшом исследовании [109], в настоящее время проводится более крупное РКИ для воспроизведения результатов [110]. Эффективность реабилитации памяти с использованием как тренинга с нейропсихологом, так и компьютерных методов, подтверждена в Кокрейновском обзоре [111].

Для тренировки исполнительных функций показана эффективность тренировок, основанных на решении специальных задач на исполнительные функции, а также такой методики, как GAS (англ. Goal Attainment Scale, шкалы достижения цели), направленной на разработку копинг-стратегий для преодоления когнитивных трудностей [112, 113]. Среди методик когнитивного тренинга, нацеленных на тренировку внимания и скорости обработки информации, следует отметить положительные результаты небольших исследований с использованием АРТ (англ. Attention Process Training, тренировка процесса внимания), для которой разработаны как стандартный, так и компьютеризованный варианты. В отношении внимания компьютеризованный тренинг может быть особенно эффективным, поскольку задачи на тренировку этой функции, а также скорости обработки информации зачастую требуют быстрого и многократного предъявления стимулов [114, 115].

В трех слепых РКИ изучали мультидоменные индивидуальные программы нейропсихологической реабилитации [104], однако результаты оказались гетерогенными: в одном исследовании показана эффективность в отношении субъективной оценки КН, но не нейропсихологических тестов [116, 117], тогда как в двух других выявлен

статистически значимый эффект и для нейропсихологического тестирования [118, 119]. При изучении эффективности групповых методик когнитивной реабилитации также получены неоднозначные данные, но в этом случае прямое сравнение исследований затруднительно из-за разных программ реабилитации и их длительности [120, 121].

Несмотря на подтвержденную эффективность когнитивного тренинга, его применение в клинической практике ограничено из-за недостатка специалистов, логистических сложностей и относительно высокой стоимости. В связи с этим актуальной становится разработка методов компьютеризованного когнитивного тренинга, которые могут использоваться отдельно или в сочетании с очными занятиями со специалистом. В метаанализе А. Lampit и соавт. показана эффективность тренинга с применением специальных компьютерных программ в отношении внимания/скорости обработки информации, исполнительных функций, зрительно-пространственной и вербальной памяти; неоднозначные данные получены для рабочей памяти, утомляемости и влияния на повседневную активность [122]. Как и в случае с другими методами когнитивного тренинга, эффект подобных тренировок ограничен по времени, поэтому необходимо их повторение.

Таким образом, в настоящее время только методики когнитивного тренинга имеют доказанную эффективность для коррекции КН. Вместе с тем сохраняются методологические проблемы, затрудняющие оценку эффективности когнитивной реабилитации, включая сложности подбора адекватного контроля для исследований, методов оценки эффекта, а также изучения его клинической значимости, в связи с чем представляется необходимой разработка стандартизированных протоколов для проведения подобных испытаний [83]. Важно отметить, что большинство исследований проводились у пациентов с ПРС, в то время как эффективности когнитивной реабилитации у пациентов с ПРС уделялось гораздо меньше внимания [123].

Еще одним перспективным направлением когнитивной реабилитации у пациентов с РС и КН могут быть физические нагрузки [124, 125]. Теоретической основой их использования стала гипотеза когнитивно-моторного сопряжения, то есть взаимного влияния когнитивных и моторных проявлений при РС. Физическая активность сопряжена с нейропротективным эффектом и в общей популяции, что может играть роль в замедлении появления и прогрессирования КН у пациентов с РС [126]. При РС преимущественно исследовались аэробные или мультимодальные



тренировки различной интенсивности длительно-стью 30–60 минут по 2–4 раза в неделю, которые выполнялись под руководством инструктора или в домашних условиях. Продолжительность курса варьировала в широком диапазоне от 3 до 24 недель [127, 128]. Учитывая значительную гетерогенность исследований, особенно в отношении количества и длительности занятий, в проведенном недавно метаанализе не удалось подтвердить эффективность тренировок в отношении когнитивных функций при РС [129].

У части пациентов КН ассоциированы с сопутствующими аффективными нарушениями, в связи с чем психотерапевтические методики, например, когнитивно-поведенческая терапия, также потенциально могут увеличить эффективность когнитивной реабилитации в реальной клинической практике. Однако влияние подобных комбинированных подходов (нейропсихологическая реабилитация в сочетании с психотерапией или консультированием) на когнитивные функции у пациентов с РС изучено мало [83].

Неинвазивная нейромодуляция как метод терапии когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

Помимо медикаментозной терапии альтернативным подходом к коррекции КН у пациентов с РС может быть использование неинвазивной нейромодуляции, в частности, транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС) и ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС). Теоретическим обоснованием их применения служат накопленные данные исследований по изменению активности нейронных сетей у пациентов с РС и КН, модуляция которых возможна с помощью методик неинвазивной стимуляции [130].

Транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС)

Среди методик ТЭС наиболее исследована транскраниальная стимуляция постоянным током (англ. transcranial direct current stimulation, tDCS), при которой генерируемый стимулятором постоянный низкоинтенсивный ток силой 1–2 мА подается на 2 электрода (катод и анод) [131]. Согласно современным представлениям, эффект tDCS обусловлен воздействием на потенциал покоя нервных клеток, изменение которого опосредует влияние стимуляции на механизмы синаптической пластичности [132]. Считается, что направленность эффекта стимуляции зависит от полярности электрода, установленного над стимулируемой областью

(катодная tDCS, ctDCS, оказывает ингибирующее влияние, а анодная, atDCS – активирующее). tDCS исследуется при широком спектре заболеваний нервной системы, а также в фундаментальной когнитивной нейронауке [133, 134].

В ряде небольших исследований получен статистически значимый положительный эффект tDCS на когнитивные функции при РС. F. Mattioli и соавт. обнаружили статистически значимое улучшение показателей скорости обработки информации (SDMT и PASAT) и исполнительных функций (Висконсинский тест сортировки карточек, англ. Wisconsin Card Sorting Test, WCST) после курса из 10 сессий активной atDCS левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) (2 мА), проводимой во время когнитивного тренинга, по сравнению с имитацией стимуляции (n=10 пациентов в каждой группе). При этом сразу после завершения курса зарегистрировано улучшение показателей SDMT и WCST, а различия для PASAT и WCST обнаруживались и при оценке через 6 месяцев [135]. Еще в одном исследовании было показано статистически значимое улучшение комплексного внимания и интраиндивидуальной вариабельности выполнения тестов после курса из 10 сессий удаленно контролируемой atDCS левой ДЛПФК (1,5 мА), проводимой во время когнитивного тренинга, по сравнению с контрольной группой (когнитивный тренинг без стимуляции; n=25 и 20 пациентов в активной и контрольной группе соответственно), хотя следует отметить, что для стандартных когнитивных тестов батареи BICAMS статистически значимых различий обнаружено не было [136].

Статистически значимый эффект 8 сессий atDCS левой ДЛПФК (2 мА) по сравнению с имитацией стимуляции (n=12 пациентов в каждой группе) был показан в отношении исполнительных функций и способности к суждению [137]. В другом кросс-соверном исследовании (n=18) авторы сравнили эффективность бифронтальной tDCS (2 мА) с локализацией анода над левой и катода над правой ДЛПФК соответственно с имитацией стимуляции и обнаружили отсутствие улучшения показателя теста n-back с n=1 после активной стимуляции, но не имитации стимуляции, что они интерпретировали как отсутствие эффекта научения за счет возможного негативного влияния ctDCS на правую ДЛПФК. При этом для других тестов (n-back с n=0, 2, SDMT, а также тесты для оценки социальных когнитивных функций) статистически значимых различий обнаружено не было [138]. Учитывая небольшой размер выборки и эффект научения, данные результаты необходимо расценивать как предварительные и интерпретировать с осторожностью.

Доступны данные нескольких исследований tDCS в качестве терапии нейропатической боли или утомляемости у пациентов с РС, в которых показатели когнитивного тестирования использовались как вторичная конечная точка. В кроссоверном исследовании (n=16) 3 сессий atDCS левой ДЛПФК (2 мА) в качестве терапии нейропатической боли не обнаружено статистически значимого эффекта на показатели теста ANT (англ. Attention Network Test, тест нейросетей внимания) [139]. Еще в одном кроссоверном исследовании (n=10) 5 сессий atDCS (2 мА) левой ДЛПФК или правой теменной коры в качестве терапии утомляемости не было обнаружено статистически значимого влияния на показатели внимания для обоих протоколов по сравнению с имитацией стимуляции [140].

Эффективность tDCS в отношении когнитивных функций подтверждена результатами метаанализа, в который были включены протоколы atDCS левой ДЛПФК, правой теменной коры и билатеральной tDCS моторной коры [141]. В метаанализе, проведенном W. Hsu и соавт., был показан статистически значимый положительный эффект atDCS левой ДЛПФК на скорость обработки информации, которая оценивалась только в одном исследовании, подробнее описанном выше [135], но при этом слабый отрицательный эффект atDCS левой ДЛПФК или правой теменной коры на показатели внимания (три исследования) [142]. Однако результаты данных метаанализов следует интерпретировать с осторожностью с учетом малого количества работ, гетерогенности протоколов и включения в анализ исследований, в которых когнитивное тестирование использовалось в качестве вторичной конечной точки [141].

В одном кроссоверном исследовании оценивалась эффективность 3 последовательных сессий другой методики ТЭС – транскраниальной стимуляции переменным током случайной частоты (англ. transcranial random noise stimulation, tRNS) левой ДЛПФК в отношении показателей внимания и нейропатической боли у пациентов с РС; статистически значимых различий в показателях теста ANT выявлено не было [143]. Таким образом, использование ТЭС может быть перспективным методом коррекции КН, который можно сочетать онлайн с когнитивным тренингом, однако для подтверждения его эффективности необходимо проведение более крупных РКИ.

Транскраниальная магнитная стимуляция

ТМС представляет собой метод неинвазивной стимуляции головного мозга с помощью переменного

магнитного поля, проникающего сквозь мягкие ткани головы, кости черепа, оболочки мозга и индуцирующего вторичное электрическое поле в ткани головного мозга [144, 145]. При рТМС повторные стимулы, подаваемые с заданной частотой, способны вызывать долговременные изменения возбудимости стимулируемого участка коры и связанных с ним областей путем влияния на механизмы нейропластичности [146, 147]. Благодаря безопасности и неинвазивности рТМС широко используется в качестве метода терапии различных заболеваний нервной системы, включая фармакорезистентную депрессию, нейропатическую боль, постинсультный парез верхней конечности в подостром периоде (уровень доказательности А согласно рекомендациям международной группы экспертов), спастичность нижних конечностей у пациентов с РС, моторные проявления при болезни Паркинсона, фибромиалгию, постинсультную афазия и др. (уровень доказательности В) [148]. Эффективность мультифокусной высокочастотной рТМС в комбинации с когнитивным тренингом подтверждена в отношении терапии КН у пациентов с болезнью Альцгеймера (уровень доказательности С) [148]. Кроме того, разные протоколы рТМС интенсивно исследуются при КН другой этиологии [149, 150].

Значимой проблемой терапевтического использования рТМС является вариабельность ответа на стимуляцию. Уменьшить ее можно при помощи навигационной ТМС, когда выбор мишени осуществляется по индивидуальным данным структурной МРТ, что может быть особенно важным для проведения стимуляции немоторных областей [145, 151]. Навигационная ТМС также позволяет снизить вариабельность позиционирования койла во время разных сессий стимуляции. Помимо этого, в практику внедряется роботизированная навигационная ТМС, когда использование специального манипулятора позволяет обеспечить сохранение максимально точной позиции койла в течение всей сессии стимуляции [152].

Одна из часто используемых мишеней для стимуляции при КН различной этиологии – ДЛПФК [149]. Учитывая данные, показывающие изменения коннективности ДЛПФК у пациентов с РС и КН, стимуляция данной области может быть потенциально эффективным подходом для их коррекции [130]. Предварительные данные по эффективности функциональной МРТ-направленной высокочастотной рТМС правой ДЛПФК у пациентов с РРС показаны в кроссоверном исследовании Н.Е. Hulst и соавт., в котором у пациентов с РРС после одной сессии рТМС



правой ДЛПФК наблюдалось статистически значимое улучшение выполнения теста n-back (n=2 и 3) на пространственную рабочую память [153]. В этом исследовании дополнительно проанализированы изменения активации и эффективной коннективности по данным функциональной МРТ с парадигмой. После рТМС наблюдалось исчезновение статистически значимых различий активации левой ДЛПФК между пациентами и здоровыми добровольцами, в то время как до проведения стимуляции активация в данной области была выше у пациентов. После реальной ТМС наблюдалось повышение эффективной коннективности правой ДЛПФК с правым хвостатым ядром, околопоясными извилинами билатерально и полюсом лобной доли по сравнению с имитацией стимуляции. Авторы предположили, что одним из механизмов действия рТМС у пациентов с РС и КН может быть усиление эффективности работы нейронных сетей, участвующих в реализации когнитивной задачи [153]. Результаты исследования представляют интерес для дальнейшего изучения ТМС в качестве терапии КН при

РС. Сохраняются проблемы поиска наиболее эффективных протоколов рТМС у пациентов с РС, включая оптимальную частоту стимуляции, выбор мишени, возможное использование мультифокусной стимуляции или комбинации с когнитивным тренингом.

Заключение

Изучение спектра КН у пациентов с РС, механизмов их развития, клинической и прогностической значимости – важное направление современной неврологии. Открытым остается вопрос о влиянии КН на терапевтическую тактику у пациентов с РС, в том числе выявление обострений и подбор ПИТРС. Учитывая высокую распространенность КН при РС, их негативное воздействие на качество жизни пациентов, профессиональную и повседневную активность уже на ранних стадиях заболевания, а также отсутствие эффективных методов симптоматической терапии, актуальным представляется поиск новых подходов к терапии КН, включая применение методик неинвазивной нейромодуляции. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Восстановление и адаптация больных с повреждением нервной системы: современные возможности изучения механизмов, практико-ориентированные подходы» (номер государственной регистрации 122041800162-9).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.Х. Забирова – концепция статьи, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; И.С. Бакулин – концепция статьи, поиск и анализ литературы, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.Г. Пойдашева – поиск и анализ литературы, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.Н. Захарова и Н.А. Супонева – анализ литературы, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I, Wallin M, Helme A, Angood Napier C, Rijke N, Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020;26(14):1816–1821. doi: 10.1177/1352458520970841.
- GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):269–285. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5.
- Ласков ВБ, Логачева ЕА, Третьякова ЕЕ, Гриднев МА. Клинико-эпидемиологические особенности больных рассеянным склерозом в Курской области. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):55–60. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-55-60. [Laskov VB, Logacheva EA, Tret'yakova EE, Gridnev MA. [Clinical and epidemiological features of patients with multiple sclerosis in the Kursk Region]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(1):55–60. Russian. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-55-60.]
- Смагина ИВ, Ельчанинова ЕЮ, Ельчанинова СА. Рассеянный склероз в Алтайском крае: результаты проспективного эпидемиологического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(2-2):7–11. doi: 10.17116/jnevro2019119227. [Smagina IV, Elchaninova EYu, Elchaninova SA. [Multiple sclerosis in the Altai region of Russia: a prospective epidemiological study]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(2-2):7–11. Russian. doi: 10.17116/jnevro2019119227.]
- Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(11):676–688. doi: 10.1038/s41582-021-00556-y.
- Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(6):752–759. doi: 10.1097/WCO.0000000000000622.
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):27–40. doi: 10.1111/ene.13819.
- Захарова МН, Абрамова АА, Аскарова ЛШ, Бакулин ИС, Брюхов ВВ, Васильев АВ, Елисеева ДД, Закройщикова ИВ, Иванова МВ, Коржова ЮЕ, Кочергин ИА, Кротенкова ИА,



- Кротенкова МВ, Лысогорская ЕВ, Полежаева НВ, Рослякова АА, Симанов ТО, Сурнина ЗВ, Теунова МХ, Щепарева МЕ. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения. М.: Медиа Менте; 2018. 240 с. [Zakharova MN, Abramova AA, Askarova LSh, Bakulin IS, Bryukhov VV, Vasiliev AV, Eliseeva DD, Zakroyshchikova IV, Ivanova MV, Korzhova JE, Kochergin IA, Krotenkova IA, Krotenkova MV, Lysogorskaya EV, Polekhina NV, Rosliakova AA, Simanov TO, Surnina ZV, Teunova MKh, Shchepareva ME. [Multiple sclerosis: questions of diagnostics and treatment]. Moscow: Media Mente; 2018. 240 p. Russian.]
- Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):860–871. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5.
 - Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A, Roscio M, Ghezzi A, Guidi L, Bartolozzi ML, Portaccio E, De Stefano N; Italian RIS/MS Study Group. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology.* 2012;78(5):309–314. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824528c9.
 - Giedraitiene N, Kaubrys G, Kizlaitiene R. Cognition During and After Multiple Sclerosis Relapse as Assessed With the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Sci Rep.* 2018;8(1):8169. doi: 10.1038/s41598-018-26449-7.
 - Benedict RH, Pol J, Yasin F, Hojnacki D, Kolb C, Eckert S, Tacca B, Drake A, Wojcik C, Morrow SA, Jakimovski D, Fuchs TA, Dwyer MG, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Recovery of cognitive function after relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021;27(1):71–78. doi: 10.1177/1352458519898108.
 - McKay KA, Bedri SK, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Olsson T, Hillert J, Fink K. Reduction in Cognitive Processing Speed Surrounding Multiple Sclerosis Relapse. *Ann Neurol.* 2022;91(3):417–423. doi: 10.1002/ana.26301.
 - Zurawski J, Healy BC, Ratajska A, Barker L, Glanz BI, Houtchens M. Identification of a predominant cognitive phenotype in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020;27(6):1083–1088. doi: 10.1111/ene.14186.
 - Pardini M, Uccelli A, Grafman J, Yaldizli Ö, Mancardi G, Roccatagliata L. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(9):1035–1037. doi: 10.1136/jnnp-2013-307275.
 - Meli R, Roccatagliata L, Capello E, Bruschi N, Uccelli A, Mancardi G, Inglese M, Pardini M. Ecological impact of isolated cognitive relapses in MS. *Mult Scler.* 2020;26(1):114–117. doi: 10.1177/1352458518813722.
 - Motyl J, Friedova L, Vaneckova M, Krasensky J, Lorincz B, Blahova Dusankova J, Andelova M, Fuchs TA, Kubala Havrdova E, Benedict RHB, Horakova D, Uher T. Isolated Cognitive Decline in Neurologically Stable Patients with Multiple Sclerosis. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(3):464. doi: 10.3390/diagnostics11030464.
 - Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Ruck T, Hartung HP, Holling H, Meuth SG, Johnen A. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology.* 2020;94(22):e2373–e2383. doi: 10.1212/WNL.0000000000009522.
 - Damasceno A, Pimentel-Silva LR, Damasceno BP, Cendes F. Exploring the performance of outcome measures in MS for predicting cognitive and clinical progression in the following years. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102513. doi: 10.1016/j.msard.2020.102513.
 - Morrow SA, Conway D, Fuchs T, Wojcik C, Unverdi M, Yasin F, Pol J, Eckert S, Hojnacki DH, Dwyer M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Quantifying cognition and fatigue to enhance the sensitivity of the EDSS during relapses. *Mult Scler.* 2021;27(7):1077–1087. doi: 10.1177/1352458520973618.
 - Lus G, Bassano MA, Brescia Morra V, Bonavita S, Gallo A, Maimone D, Malerba L, Maniscalco GT, Saccà F, Salemi G, Turrini R, Cottone S, Sessa E, Buccafusca M, Grimaldi LME. Unmet needs and gaps in the identification of secondary progression in multiple sclerosis: a Southern Italy healthcare professionals' perspective. *Neurol Sci.* 2023;44(1):45–58. doi: 10.1007/s10072-022-06402-3.
 - Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2016;23(2):282–289. doi: 10.1111/ene.12715.
 - Leavitt VM, Tosto G, Riley CS. Cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2018;265(3):562–566. doi: 10.1007/s00415-018-8747-5.
 - Wojcik C, Fuchs TA, Tran H, Dwyer MG, Jakimovski D, Unverdi M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Eshaghi A, Benedict RH. Staging and stratifying cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022;28(3):463–471. doi: 10.1177/13524585211011390.
 - Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F, Cilia S, Gallo P, Grossi P, Ghezzi A, Roscio M, Mattioli F, Stampatori C, Trojano M, Viterbo RG, Amato MP. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler.* 2017;23(9):1258–1267. doi: 10.1177/1352458516674367.
 - 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;83:568–578. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.005.
 - Renner A, Baetge SJ, Filser M, Ullrich S, Lassek C, Penner IK. Characterizing cognitive deficits and potential predictors in multiple sclerosis: A large nationwide study applying Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in standard clinical care. *J Neuropsychol.* 2020;14(3):347–369. doi: 10.1111/jnp.12202.
 - Brochet B, Clavelou P, Defer G, De Seze J, Louapre C, Magnin E, Ruet A, Thomas-Anterion C, Vermersch P. Cognitive Impairment in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Effect of Disease Duration, Age, and Progressive Phenotype. *Brain Sci.* 2022;12(2):183. doi: 10.3390/brainsci12020183.
 - De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, Ruano L, Goretti B, Niccolai C, Patti F, Chisari CG, Gallo P, Grossi P, Ghezzi A, Roscio M, Mattioli F, Stampatori C, Simone M, Viterbo RG, Bonacchi R, Rocca MA, De Stefano N, Filippi M, Amato MP. Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78(4):414–425. doi: 10.1001/jama-neurol.2020.4920.
 - Brochet B, Ruet A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Front Neurol.* 2019;10:261. doi: 10.3389/fneur.2019.00261.
 - Zhang J, Cortese R, De Stefano N, Giorgio A. Structural and Functional Connectivity Substrates of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2021;12:671894. doi: 10.3389/fneur.2021.671894.
 - Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Mult Scler.* 2016;22(10):1327–1336. doi: 10.1177/1352458515616204.
 - Moroso A, Ruet A, Lamargue-Hamel D, Munsch F, Deloire M, Coupé P, Ouallet JC, Planche V, Moscufo N, Meier DS, Tourdias T, Guttmann CR, Dousset V, Brochet B. Posterior lobules of the cerebellum and information processing speed at various stages of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(2):146–151. doi: 10.1136/jnnp-2016-313867.
 - Meijer KA, van Geest Q, Eijlers AJC, Geurts JGG, Schoonheim MM, Hulst HE. Is impaired information processing speed a matter of structural or functional damage in MS? *Neuroimage Clin.* 2018;20:844–850. doi: 10.1016/j.nicl.2018.09.021.
 - Dekker I, Schoonheim MM, Venkatraghavan V, Eijlers AJC, Brouwer I, Bron EE, Klein S, Wattjes MP, Wink AM, Geurts JGG, Uitendhaag BMJ, Oxtoby NP, Alexander DC, Vrenken H, Killestein J, Barkhof F, Wotschel V. The sequence of structural, functional and cog-



- nitive changes in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2021;29:102550. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102550.
36. Preziosa P, Rocca MA, Pagani E, Stromillo ML, Enzinger C, Gallo A, Hulst HE, Atzori M, Pareto D, Riccitelli GC, Copetti M, De Stefano N, Fazekas F, Biseco A, Barkhof F, Youstry TA, Arévalo MJ, Filippi M; MAGNIMS Study Group. Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A Multicenter Study. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(4):1627–1644. doi: 10.1002/hbm.23125.
 37. Lommers E, Guillemin C, Reuter G, Fouarge E, Delrue G, Collette F, Degueldre C, Baiteau E, Maquet P, Phillips C. Voxel-Based quantitative MRI reveals spatial patterns of grey matter alteration in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(4):1003–1012. doi: 10.1002/hbm.25274.
 38. Planche V, Panatier A, Hiba B, Ducourneau EG, Raffard G, Dubourdieu N, Maitre M, Lesté-Lasserre T, Brochet B, Dousset V, Desmedt A, Olliet SH, Tourdias T. Selective dentate gyrus disruption causes memory impairment at the early stage of experimental multiple sclerosis. *Brain Behav Immun.* 2017;60:240–254. doi: 10.1016/j.bbi.2016.11.010.
 39. Vollmer T, Huynh L, Kelley C, Galebach P, Signorovitch J, DiBernardo A, Sasane R. Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. *Neurol Sci.* 2016;37(2):165–179. doi: 10.1007/s10072-015-2400-1.
 40. Wybrecht D, Reuter F, Pariollaud F, Zaaoui W, Le Troter A, Rico A, Confort-Gouny S, Soulier E, Guye M, Maarouf A, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B. New brain lesions with no impact on physical disability can impact cognition in early multiple sclerosis: A ten-year longitudinal study. *PLoS One.* 2017;12(11):e0184650. doi: 10.1371/journal.pone.0184650.
 41. Ouellette R, Bergendal Å, Shams S, Martola J, Mainero C, Kristoffersen Wiberg M, Fredrikson S, Granberg T. Lesion accumulation is predictive of long-term cognitive decline in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;21:110–116. doi: 10.1016/j.msard.2018.03.002.
 42. Stellmann JP, Wanke N, Maarouf A, Gellißen S, Heesen C, Audoin B, Gold SM, Zaaoui W, Poettgen J. Cognitive performance shows domain specific associations with regional cortical thickness in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2021;30:102606. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102606.
 43. Korakas N, Tsolaki M. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review of Neuropsychological Assessments. *Cogn Behav Neurol.* 2016;29(2):55–67. doi: 10.1097/WNN.0000000000000097.
 44. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, Gingold J, Goverover Y, Halper J, Harris C, Kostich L, Krupp L, Lathi E, LaRocca N, Thrower B, DeLuca J. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler.* 2018;24(13):1665–1680. doi: 10.1177/1352458518803785.
 45. Ruet A, Brochet B. Cognitive assessment in patients with multiple sclerosis: From neuropsychological batteries to ecological tools. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020;63(2):154–158. doi: 10.1016/j.rehab.2018.01.006.
 46. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hämäläinen P, Hartung HP, Krupp L, Penner IK, Reder AT, Benedict RH. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler.* 2012;18(6):891–898. doi: 10.1177/1352458511431076.
 47. Evdoshenko E, Laskova K, Shumilina M, Nekrashevich E, Andreeva M, Neofidov N, Kalinin I, Nikitchenko D, Rogozina A, Kupaeva A, Bulanov I, Bakirtzis C, Grigoriadis N, Khachanova N, Davydovskaya M, Makshakov G. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in the Russian Population. *J Int Neuropsychol Soc.* 2022;28(5):503–510. doi: 10.1017/S1355617721000722.
 48. Rao SM; Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A manual for brief repeatable battery of the neuropsychological tests in multiple sclerosis. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin; 1990.
 49. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12(4):549–558. doi: 10.1017/s1355617706060723.
 50. Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, De Sèze J, Vermersch P. La BCcogSEP: une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques [BCcogSEP: a French test battery evaluating cognitive functions in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris).* 2004;160(1):51–62. French. doi: 10.1016/s0035-3787(04)70847-4.
 51. Wojcik CM, Beier M, Costello K, DeLuca J, Feinstein A, Goverover Y, Gudesblatt M, Jaworski M 3rd, Kalb R, Kostich L, LaRocca NG, Rodgers JD, Benedict RH; National MS Society Cognition Work Team. Computerized neuropsychological assessment devices in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler.* 2019;25(14):1848–1869. doi: 10.1177/1352458519879094.
 52. Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ, Jaffin SK, Bakshi R, Weiner HL. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2010;290(1–2):75–79. doi: 10.1016/j.jns.2009.11.004.
 53. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, Langdon D. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J.* 2017;93(1097):143–147. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134071.
 54. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio MÁ. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open.* 2020;10(11):e041249. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041249.
 55. Hughes AJ, Hartoonian N, Parmenter B, Haselkorn JK, Lovera JF, Bourdette D, Turner AP. Cognitive Impairment and Community Integration Outcomes in Individuals Living With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(11):1973–1979. doi: 10.1016/j.apmr.2015.07.003.
 56. Cattaneo D, Lamers I, Bertoni R, Feys P, Jonsdottir J. Participation Restriction in People With Multiple Sclerosis: Prevalence and Correlations With Cognitive, Walking, Balance, and Upper Limb Impairments. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(7):1308–1315. doi: 10.1016/j.apmr.2017.02.015.
 57. Højsgaard Chow H, Schreiber K, Magyari M, Ammitzbøll C, Börnsen L, Romme Christensen J, Ratzner R, Soelberg Sørensen P, Seltebjerg F. Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain Behav.* 2018;8(2):e00875. doi: 10.1002/brb3.875.
 58. Kordovski VM, Frndak SE, Fisher CS, Rodgers J, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. Identifying employed multiple sclerosis patients at-risk for job loss: When do negative work events pose a threat? *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(5):409–413. doi: 10.1016/j.msard.2015.07.005.
 59. Morrow SA, Drake A, Zivadnov R, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *Clin Neuropsychol.* 2010;24(7):1131–1145. doi: 10.1080/13854046.2010.511272.
 60. Renner A, Baetge SJ, Filser M, Penner IK. Working ability in individuals with different disease courses of multiple sclerosis: Factors beyond physical impairment. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102559. doi: 10.1016/j.msard.2020.102559.
 61. Kavaliunas A, Danylaite Karrenbauer V, Gyllensten H, Manouchehrinia A, Glaser A, Olsson T, Alexanderson K, Hillert J. Cognitive function is a major determinant of income among multiple sclerosis patients in Sweden acting independently from physical disability. *Mult Scler.* 2019;25(1):104–112. doi: 10.1177/1352458517740212.
 62. Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S. Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. *J Behav Med.* 2010;33(3):219–227. doi: 10.1007/s10865-010-9247-y.



63. Giedraitiene N, Taluntiene V, Kaubrys G. Relationship between cognition and treatment adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a prospective, cross-sectional study. *Sci Rep.* 2022;12(1):12447. doi: 10.1038/s41598-022-16790-3.
64. Saposnik G, Anghvarapu S, Sainz de la Maza S, Castillo-Triviño T, Borges M, Barón BP, Sotoca J, Alonso A, Caminero AB, Borrega L, Sánchez-Menoyo JL, Barrero-Hernández FJ, Calles C, Brieva L, Blasco MR, García-Soto JD, Del Campo-Amigo M, Navarro-Cantó L, Agüera E, Garcés M, Carmona O, Gabaldón-Torres L, Forero L, Hervás M, García-Arcelay E, Terzaghi M, Gómez-Ballesteros R, Maurino J. Delayed cognitive processing and treatment status quo bias in early-stage multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;68:104138. doi: 10.1016/j.msard.2022.104138.
65. Preziosa P, Conti L, Rocca MA, Filippi M. Effects on cognition of DMTs in multiple sclerosis: moving beyond the prevention of inflammatory activity. *J Neurol.* 2022;269(2):1052–1064. doi: 10.1007/s00415-021-10832-y.
66. Chen MH, Goverover Y, Genova HM, DeLuca J. Cognitive Efficacy of Pharmacologic Treatments in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2020;34(6):599–628. doi: 10.1007/s40263-020-00734-4.
67. Labiano-Fontcuberta A, Monreal E, Benito-León J. Time to rethink the reported disease-modifying treatment effects on cognitive outcomes: Methods and interpretative caveats. *Front Neurol.* 2022;13:995690. doi: 10.3389/fneur.2022.995690.
68. Perumal J, Fox RJ, Balabanov R, Balcer LJ, Galetta S, Makh S, Santra S, Hotermans C, Lee L. Outcomes of natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE. *BMC Neurol.* 2019;19(1):116. doi: 10.1186/s12883-019-1337-z.
69. Perumal J, Fox RJ, Balabanov R, Balcer LJ, Galetta S, Makh S, Santra S, Hotermans C, Lee L. Outcomes of natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE. *BMC Neurol.* 2019;19(1):116. doi: 10.1186/s12883-019-1337-z.
70. Ontaneda D, Mowry EM, Newsome SD, Naismith RT, Nicholas J, Fisher E, de Moor C, Bohn J, Ho PR, Sandrock A, Rudick R, Williams JR. Benefits of early treatment with natalizumab: a real-world study. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;68:104216. doi: 10.1016/j.msard.2022.104216.
71. Cohan SL, Benedict RH, Seze JD, Hauser S, Kappos L, Wolinsky JS, Julian L, Villoslada P, Han J, Pradhan A, Miller AE. Time to Cognitive Worsening in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in Ocrelizumab Phase III Trials (S44.005). *Neurology.* 2018;90(15 Suppl):S44.005.
72. Benedict R, de Seze J, Hauser SL, Hartung HP, Kappos L, Overell J, Koendgen H, Wang Q, Sauter A, Manfrini M, Cohan S. Clinically Meaningful Decline on SDMT Primarily Occurs Independently of Relapses and Is Slowed by Ocrelizumab in Patients with Multiple Sclerosis: Results from the Pooled OPERA Studies (1290). *Neurology.* 2020;94(15 Suppl):1290.
73. DeLuca J, Schipling S, Montalban X, Kappos L, Cree BAC, Comi G, Arnold DL, Hartung HP, Sheffield JK, Liu H, Silva D, Cohen JA. Effect of Ozanimod on Symbol Digit Modalities Test Performance in Relapsing MS. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;48:102673. doi: 10.1016/j.msard.2020.102673.
74. Conti L, Preziosa P, Meani A, Pagani E, Valsasina P, Marchesi O, Vizzino C, Rocca MA, Filippi M. Unraveling the substrates of cognitive impairment in multiple sclerosis: A multiparametric structural and functional magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):3749–3759. doi: 10.1111/ene.15023.
75. Sprenger T, Kappos L, Sormani MP, Miller AE, Poole EM, Cavalier S, Wuerfel J. Effects of teriflunomide treatment on cognitive performance and brain volume in patients with relapsing multiple sclerosis: Post hoc analysis of the TEMSO core and extension studies. *Mult Scler.* 2022;28(11):1719–1728. doi: 10.1177/13524585221089534.
76. Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Vermersch P, Pohlmann H, Wright I, Karlsson G, Dahlke F, Wolf C, Kappos L. Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. *Neurology.* 2021;96(3):e376–e386. doi: 10.1212/WNL.0000000000011275.
77. Cree BA, Arnold DL, Fox RJ, Gold R, Vermersch P, Benedict RH, Bar-Or A, Piani-Meier D, Rouyre N, Ritter S, Kilaru A, Karlsson G, Giovannoni G, Kappos L. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler.* 2022;28(10):1591–1605. doi: 10.1177/13524585221083194.
78. Weinstock-Guttman B, Eckert S, Benedict RH. A decline in cognitive function should lead to a change in disease-modifying therapy - Yes. *Mult Scler.* 2018;24(13):1681–1682. doi: 10.1177/1352458518783364.
79. Portaccio E. A decline in cognitive function should lead to a change in disease-modifying therapy - No. *Mult Scler.* 2018;24(13):1683–1684. doi: 10.1177/1352458518783357.
80. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Chang KC, Costabile T, Russo C, De Rosa A, Carotenuto A, Saccà F, Mascalco GT, Brescia Morra V. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler.* 2016;22(5):659–667. doi: 10.1177/1352458515599075.
81. Carotenuto A, Moccia M, Costabile T, Signoriello E, Paolicelli D, Simone M, Lus G, Brescia Morra V, Lanzillo R; Cognipet study group. Associations between cognitive impairment at onset and disability accrual in young people with multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2019;9(1):18074. doi: 10.1038/s41598-019-54153-7.
82. Heled E, Aloni R, Achiron A. Cognitive functions and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: A longitudinal study. *Appl Neuropsychol Adult.* 2021;28(2):210–219. doi: 10.1080/23279095.2019.1624260.
83. DeLuca J, Chiaravalloti ND, Sandroff BM. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(6):319–332. doi: 10.1038/s41582-020-0355-1.
84. Lovera JF, Frohman E, Brown TR, Bandari D, Nguyen L, Yadav V, Stuve O, Karman J, Bogardus K, Heimbürger G, Cua L, Remington G, Fowler J, Monahan T, Kilcup S, Courtney Y, McAleenan J, Butler K, Wild K, Whitham R, Bourdette D. Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler.* 2010;16(6):715–723. doi: 10.1177/1352458510367662.
85. Peyro Saint Paul L, Creveuil C, Heinzlef O, De Seze J, Vermersch P, Castelnovo G, Cabre P, Debouverie M, Brochet B, Dupuy B, Lebiez P, Sartori É, Clavelou P, Brassat D, Lebrun-Frenay C, Daplaud D, Pelletier J, Coman I, Hautecoeur P, Tourbah A, Defer G. Efficacy and safety profile of memantine in patients with cognitive impairment in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled study. *J Neurol Sci.* 2016;363:69–76. doi: 10.1016/j.jns.2016.02.012.
86. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology.* 2004;63(9):1579–1585. doi: 10.1212/01.wnl.0000142989.09633.5a.
87. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Pai LY, Muenz LR, He D, Benedict RH, Goodman A, Rizvi S, Schwid SR, Weinstock-Guttman B, Westervelt HJ, Wishart H. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;76(17):1500–1507. doi: 10.1212/WNL.0b013e318218107a.
88. Huolman S, Hämäläinen P, Vorobyev V, Ruutiainen J, Parkkola R, Laine T, Hämäläinen H. The effects of rivastigmine on processing speed and brain activation in patients with multiple sclerosis and subjective cognitive fatigue. *Mult Scler.* 2011;17(11):1351–1361. doi: 10.1177/1352458511412061.
89. Mäurer M, Ortler S, Baier M, Meergans M, Scherer P, Hofmann W, Tracik F. Randomised multicentre trial on safety and efficacy of rivastigmine in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2013;19(5):631–638. doi: 10.1177/1352458512463481.



90. Lovera J, Bagert B, Smoot K, Morris CD, Frank R, Bogardus K, Wild K, Oken B, Whitham R, Bourdette D. Ginkgo biloba for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler.* 2007;13(3):376–385. doi: 10.1177/1352458506071213.
91. Lovera JF, Kim E, Heriza E, Fitzpatrick M, Hunziker J, Turner AP, Adams J, Stover T, Sangreoran A, Sloan A, Howieson D, Wild K, Haselkorn J, Bourdette D. Ginkgo biloba does not improve cognitive function in MS: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2012;79(12):1278–1284. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826aac60.
92. Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1996;53(2):185–188. doi: 10.1001/archneur.1996.00550020101021.
93. Sailer M, Heinze HJ, Schoenfeld MA, Hauser U, Smid HG. Amantadine influences cognitive processing in patients with multiple sclerosis. *Pharmacopsychiatry.* 2000;33(1):28–37. doi: 10.1055/s-2000-7966.
94. Morrow SA, Kaushik T, Zarevics P, Erlanger D, Bear MF, Munschauer FE, Benedict RH. The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients: results of a randomized controlled trial. *J Neurol.* 2009;256(7):1095–1102. doi: 10.1007/s00415-009-5074-x.
95. Morrow SA, Rosehart H. Effects of single dose mixed amphetamine salts—extended release on processing speed in multiple sclerosis: a double blind placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232(23):4253–4259. doi: 10.1007/s00213-015-4051-6.
96. Ford-Johnson L, DeLuca J, Zhang J, Elovic E, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Cognitive effects of modafinil in patients with multiple sclerosis: A clinical trial. *Rehabil Psychol.* 2016;61(1):82–91. doi: 10.1037/a0039919.
97. Bruce J, Hancock L, Roberg B, Brown A, Henkelman E, Lynch S. Impact of armodafinil on cognition in multiple sclerosis: a randomized, double-blind crossover pilot study. *Cogn Behav Neurol.* 2012;25(3):107–114. doi: 10.1097/WNN.0b013e31826df7fd.
98. Harel Y, Appleboim N, Lavie M, Achiron A. Single dose of methylphenidate improves cognitive performance in multiple sclerosis patients with impaired attention process. *J Neurol Sci.* 2009;276(1–2):38–40. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.025.
99. De Giglio L, De Luca F, Gurreri F, Ferrante I, Prosperini L, Borriello G, Quartuccio E, Gasperini C, Pozzilli C. Effect of dalfampridine on information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;93(8):e733–e746. doi: 10.1212/WNL.00000000000007970.
100. Arreola-Mora C, Silva-Pereyra J, Fernández T, Paredes-Cruz M, Bertado-Cortés B, Grijalva I. Effects of 4-aminopyridine on attention and executive functions of patients with multiple sclerosis: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Preliminary report. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;28:117–124. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.026.
101. Satchidanand N, Drake A, Smerbeck A, Hojnacki D, Kolb C, Patrick K, Weinstock-Guttman B, Motl R, Benedict RH. Dalfampridine benefits ambulation but not cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;26(1):91–98. doi: 10.1177/1352458518815795.
102. Motavalli A, Majdi A, Hosseini L, Talebi M, Mahmoudi J, Hosseini SH, Sadigh-Eteghad S. Pharmacotherapy in multiple sclerosis-induced cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102478. doi: 10.1016/j.msard.2020.102478.
103. Chen MH, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Neurological update: cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2021;268(12):4908–4914. doi: 10.1007/s00415-021-10618-2.
104. Brochet B. Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis in the Period from 2013 and 2021: A Narrative Review. *Brain Sci.* 2021;12(1):55. doi: 10.3390/brainsci12010055.
105. Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker JH. Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Mult Scler.* 2005;11(1):58–68. doi: 10.1191/1352458505ms11180a.
106. Goverover Y, Chiaravalloti N, Genova H, DeLuca J. A randomized controlled trial to treat impaired learning and memory in multiple sclerosis: The self-GEN trial. *Mult Scler.* 2018;24(8):1096–1104. doi: 10.1177/1352458517709955.
107. Chiaravalloti ND, Moore NB, Nikelshpur OM, DeLuca J. An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial. *Neurology.* 2013;81(24):2066–2072. doi: 10.1212/01.wnl.0000437295.97946.a8.
108. Chiaravalloti ND, Moore NB, DeLuca J. The efficacy of the modified Story Memory Technique in progressive MS. *Mult Scler.* 2020;26(3):354–362. doi: 10.1177/1352458519826463.
109. Chiaravalloti ND, Moore NB, Weber E, DeLuca J. The application of Strategy-based Training to Enhance Memory (STEM) in multiple sclerosis: A pilot RCT. *Neuropsychol Rehabil.* 2021;31(2):231–254. doi: 10.1080/09602011.2019.1685550.
110. Chiaravalloti ND, Weber E, Dobryakova E, Botticello A, Goverover Y, Moore NB, DeLuca J. Kessler Foundation Strategy-Based Training to Enhance Memory (KF-STEM™): Study protocol for a single site double-blind randomized, clinical trial in Multiple Sclerosis. *Contemp Clin Trials Commun.* 2022;30:101026. doi: 10.1016/j.conctc.2022.101026.
111. Taylor LA, Mhizha-Murira JR, Smith L, Potter KJ, Wong D, Evangelou N, Lincoln NB, das Nair R. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD008754. doi: 10.1002/14651858.CD008754.pub4.
112. Fink F, Rischkau E, Butt M, Klein J, Eling P, Hildebrandt H. Efficacy of an executive function intervention programme in MS: a placebo-controlled and pseudo-randomized trial. *Mult Scler.* 2010;16(9):1148–1151. doi: 10.1177/1352458510375440.
113. Hanssen KT, Beiske AG, Landrø NI, Hofoss D, Hessen E. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand.* 2016;133(1):30–40. doi: 10.1111/ane.12420.
114. Amato MP, Goretti B, Viterbo RG, Portaccio E, Nicolai C, Hakiki B, Iaffaldano P, Trojano M. Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind trial. *Mult Scler.* 2014;20(1):91–98. doi: 10.1177/1352458513501571.
115. Grasso MG, Broccoli M, Casillo P, Catani S, Pace L, Pompa A, Rizzi F, Troisi E. Evaluation of the Impact of Cognitive Training on Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis. *Eur Neurol.* 2017;78(1–2):111–117. doi: 10.1159/000478726.
116. Rosti-Otajärvi E, Mäntynen A, Koivisto K, Huhtala H, Hämäläinen P. Neuropsychological rehabilitation has beneficial effects on perceived cognitive deficits in multiple sclerosis during nine-month follow-up. *J Neurol Sci.* 2013;334(1–2):154–160. doi: 10.1016/j.jns.2013.08.017.
117. Mäntynen A, Rosti-Otajärvi E, Koivisto K, Lilja A, Huhtala H, Hämäläinen P. Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: a randomised, controlled, multi-centre trial. *Mult Scler.* 2014;20(1):99–107. doi: 10.1177/1352458513494487.
118. Gich J, Freixanet J, García R, Vilanova JC, Genís D, Silva Y, Montalban X, Ramió-Torrentà L. A randomized, controlled, single-blind, 6-month pilot study to evaluate the efficacy of MS-Line!: a cognitive rehabilitation programme for patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(10):1332–1343. doi: 10.1177/1352458515572405.
119. Lamargue D, Koubiyr I, Deloire M, Saubusse A, Charre-Morin J, Moroso A, Coupé P, Brochet B, Ruet A. Effect of cognitive rehabilitation on neuropsychological and semicological testing and on daily cognitive functioning in multiple sclerosis: The REACTIV randomized controlled study. *J Neurol Sci.* 2020;415:116929. doi: 10.1016/j.jns.2020.116929.
120. Lincoln NB, Bradshaw LE, Constantinescu CS, Day F, Drummond AE, Fitzsimmons D, Harris S, Montgomery AA, das Nair R; CRAMMS Trial Collaborative Group. Cognitive rehabilitation



- for attention and memory in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial (CRAMMS). *Clin Rehabil.* 2020;34(2):229–241. doi: 10.1177/0269215519890378.
121. Brissart H, Omorou AY, Forthoffer N, Berger E, Moreau T, De Seze J, Morele E, Debouverie M. Memory improvement in multiple sclerosis after an extensive cognitive rehabilitation program in groups with a multicenter double-blind randomized trial. *Clin Rehabil.* 2020;34(6):754–763. doi: 10.1177/0269215520920333.
122. Lampit A, Heine J, Finke C, Barnett MH, Valenzuela M, Wolf A, Leung IHK, Hill NTM. Computerized Cognitive Training in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019;33(9):695–706. doi: 10.1177/1545968319860490.
123. Zackowski KM, Freeman J, Brichetto G, Centonze D, Dalgas U, DeLuca J, Ehde D, Elgott S, Fanning V, Feys P, Finlayson M, Gold SM, Inglesse M, Marrie RA, Ploughman M, Sang CN, Sastre-Garriga J, Sincock C, Strum J, van Beek J, Feinstein A. Prioritizing progressive MS rehabilitation research: A call from the International Progressive MS Alliance. *Mult Scler.* 2021;27(7):989–1001. doi: 10.1177/1352458521999970.
124. Motl RW. Exercise and Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:333–343. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_22.
125. Learmonth YC, Motl RW. Exercise Training for Multiple Sclerosis: A Narrative Review of History, Benefits, Safety, Guidelines, and Promotion. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(24):13245. doi: 10.3390/ijerph182413245.
126. Motl RW, Sandroff BM, DeLuca J. Exercise Training and Cognitive Rehabilitation: A Symbiotic Approach for Rehabilitating Walking and Cognitive Functions in Multiple Sclerosis? *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30(6):499–511. doi: 10.1177/1545968315606993.
127. Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, DeLuca J. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychol Rev.* 2016;26(3):271–294. doi: 10.1007/s11065-016-9324-2.
128. Sandroff BM, DeLuca J. Will behavioral treatments for cognitive impairment in multiple sclerosis become standards-of-care? *Int J Psychophysiol.* 2020;154:67–79. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2019.02.010.
129. Gharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A, Lampit A, Negaresh R, Kaviani M, Oberste M, Motl RW, Sandroff BM, Bansal J, Baker JS, Heesen C, Zimmer P, Javelle F. Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Mult Scler.* 2021;27(13):1977–1993. doi: 10.1177/1352458520917935.
130. Nasios G, Messinis L, Dardiotis E, Papathanasopoulos P. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Cognition, and Multiple Sclerosis: An Overview. *Behav Neurol.* 2018;2018:8584653. doi: 10.1155/2018/8584653.
131. Bikson M, Esmailpour Z, Adair D, Kronberg G, Tyler WJ, Antal A, Datta A, Sabel BA, Nitsche MA, Loo C, Edwards D, Ekhtiari H, Knotkova H, Woods AJ, Hampstead BM, Badran BW, Peterchev AV. Transcranial electrical stimulation nomenclature. *Brain Stimul.* 2019;12(6):1349–1366. doi: 10.1016/j.brs.2019.07.010.
132. Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *J ECT.* 2018;34(3):144–152. doi: 10.1097/YCT.0000000000000510.
133. Shin YI, Foerster Á, Nitsche MA. Transcranial direct current stimulation (tDCS) - application in neuropsychology. *Neuropsychologia.* 2015;69:154–175. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.002.
134. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Schecklmann M, Van Neste S, Ziemann U, Garcia-Larrea L, Paulus W. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017;128(1):56–92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
135. Mattioli F, Bellomi F, Stampatori C, Capra R, Miniussi C. Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(2):222–230. doi: 10.1177/1352458515587597.
136. Charvet L, Shaw M, Dobbs B, Frontario A, Sherman K, Bikson M, Datta A, Krupp L, Zeinapour E, Kasschau M. Remotely Supervised Transcranial Direct Current Stimulation Increases the Benefit of At-Home Cognitive Training in Multiple Sclerosis. *Neuromodulation.* 2018;21(4):383–389. doi: 10.1111/ner.12583.
137. Gholami M, Nami M, Shamsi F, Jaber KR, Kateb B, Rahimi Jaber A. Effects of transcranial direct current stimulation on cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurophysiol Clin.* 2021;51(4):319–328. doi: 10.1016/j.neucli.2021.05.003.
138. Grigorescu C, Chalah MA, Lefaucheur JP, Kümpfel T, Padberg F, Ayache SS, Palm U. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Information Processing Speed, Working Memory, Attention, and Social Cognition in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2020;11:545377. doi: 10.3389/fneur.2020.545377.
139. Ayache SS, Palm U, Chalah MA, Al-Ani T, Brignol A, Abdellaoui M, Dimitri D, Sorel M, Créange A, Lefaucheur JP. Prefrontal tDCS Decreases Pain in Patients with Multiple Sclerosis. *Front Neurosci.* 2016;10:147. doi: 10.3389/fnins.2016.00147.
140. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Mhalla A, Abdellaoui M, Créange A, Lefaucheur JP, Ayache SS. Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Sci.* 2017;372:131–137. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.015.
141. Kan RLD, Xu GXJ, Shu KT, Lai FHY, Kranz G, Kranz GS. Effects of non-invasive brain stimulation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223211069198. doi: 10.1177/20406223211069198.
142. Hsu WY, Cheng CH, Zanto TP, Gazzaley A, Bove RM. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Cognition, Mood, Pain, and Fatigue in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:626113. doi: 10.3389/fneur.2021.626113.
143. Palm U, Chalah MA, Padberg F, Al-Ani T, Abdellaoui M, Sorel M, Dimitri D, Créange A, Lefaucheur JP, Ayache SS. Effects of transcranial random noise stimulation (trNS) on affect, pain and attention in multiple sclerosis. *Restor Neurol Neurosci.* 2016;34(2):189–199. doi: 10.3233/RNN-150557.
144. Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handb Clin Neurol.* 2019;163:73–92. doi: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7.
145. Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:559–580. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00037-0.
146. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:303. doi: 10.3389/fnhum.2015.00303.
147. Beynel L, Powers JP, Appelbaum LG. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on resting-state connectivity: A systematic review. *Neuroimage.* 2020;211:116596. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116596.
148. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Langguth B, Leocani L, Londero A, Nardone R, Nguyen JP, Nyffeler T, Oliveira-Maia AJ, Oliviero A, Padberg F, Palm U, Paulus W, Poulet E, Quartarone A, Rachid F, Rektorová I, Rossi S, Sahlsten H, Schecklmann M, Szekely D, Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):474–528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
149. Begemann MJ, Brand BA, Čurčić-Blake B, Aleman A, Sommer IE. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2020;50(15):2465–2486. doi: 10.1017/S0033291720003670.
150. Cantone M, Lanza G, Fiscaro F, Pennisi M, Bella R, Di Lazzaro V, Di Pino G. Evaluation and Treatment of Vascular Cognitive Impairment by Transcranial Magnetic Stimula-



- tion. *Neural Plast.* 2020;2020:8820881. doi: 10.1155/2020/8820881.
151. Червяков АВ, Пирадов МА, Савицкая НГ, Черникова ЛА, Кремнева ЕИ. Новый шаг к персонализированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS eXimia Nexstim). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017;6(3):37–46. doi: 10.17816/psaic262. [Chervyakov AV, Piradov MA, Savitskaya NG, Chernikova LA, Kremneva EI. [New step to a personalized medicine. Navigation transcranial magnetic stimulation (NBS eXimia Nexstim)]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017;6(3):37–46. Russian. doi: 10.17816/psaic262.]
152. Goetz SM, Kozyrkov IC, Luber B, Lisanby SH, Murphy DLK, Grill WM, Peterchev AV. Accuracy of robotic coil positioning during transcranial magnetic stimulation. *J Neural Eng.* 2019;16(5):054003. doi: 10.1088/1741-2552/ab2953.
153. Hulst HE, Goldschmidt T, Nitsche MA, de Wit SJ, van den Heuvel OA, Barkhof F, Paulus W, van der Werf YD, Geurts JGG. rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(5):386–394. doi: 10.1136/jnnp-2016-314224.

Cognitive impairment and its treatment in patients with multiple sclerosis

A.Kh. Zabirova¹ • I.S. Bakulin¹ • A.G. Poydasheva¹ • M.N. Zakharova¹ • N.A. Suponeva¹

Cognitive impairment (CI) is a relatively common manifestation of multiple sclerosis (MS), which can occur with any type of the disease course and activity. The largest CI prevalence and severity are observed in progressive MS. In relapsing-remitting MS the most prominent deterioration of cognitive functions is seen during relapses; however, in some patients it can continue also throughout remission. In a small number of patients CI can be the most significant symptom of the disease; in addition, it sometimes can be the only clinical feature of the relapse. Despite this, in clinical practice CI remains out of the focus of attention, and is not evaluated when assessing the disease severity and/or activity, while CI is not included into EDSS. Nonetheless, a number of specialized neuropsychological tests and batteries has been developed recently, which can be used for both screening and detailed assessment of CI in MS, as well as for assessment of its changes over time.

CI has a negative impact on MS patients' quality of life, their social interactions, daily and occupational activities. The influence of disease-modifying agents on CI has been poorly investigated; however, there is evidence that they can reduce the degree of CI. The optimal choice of pathogenetic treatment in patients with CI remains

understudied. There is no convincing evidence of the effectiveness of symptomatic pharmacological treatment of CI in MS, and cognitive rehabilitation is the only approach with confirmed effectiveness. Considering the limitations of this technique (its availability, quite a big number of sessions), there is a need to search for other methods to increase its efficacy, including non-invasive neuromodulation (in particular, transcranial direct current stimulation or transcranial magnetic stimulation). This article is focused on a brief review of the main diagnostic methods of CI in MS, its pathogenetic and symptomatic treatment, and cognitive rehabilitation techniques, as well as on the results of the studies on non-invasive neuromodulation.

Key words: multiple sclerosis, cognitive dysfunction, cognitive rehabilitation, non-invasive neuromodulation

For citation: Zabirova AKh, Bakulin IS, Poydasheva AG, Zakharova MN, Suponeva NA. Cognitive impairment and its treatment in patients with multiple sclerosis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(2):110–125. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-009.

Received 28 April 2023; revised 10 May 2023; accepted 15 May 2023; published online 23 May 2023

Funding

The study was performed as a part of the Research Project "Rehabilitation and adaptation of patients with nervous system disorders: current opportunities of investigation into mechanism and practice oriented approaches" (State Registration No. 122041800162-9).

Conflict of interests

The authors declare no obvious or potential conflicts of interests related to the publication of this manuscript.

Authors' contribution

A.Kh. Zabirova, the paper concept, literature search and analysis, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; I.S. Bakulin, the paper concept, literature search and analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; A.G. Poydasheva, literature search and analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; M.N. Zakharova and N.A. Suponeva, literature analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately considered and resolved.

Alfiya Kh. Zabirova – Postgraduate Student, Neurologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

✉ Volokolamskoe shosse 80, Moscow, 125367, Russian Federation.
E-mail: alfijasabirowa@gmail.com

Ilya S. Bakulin – MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of Non-invasive Neuromodulation Group, Institute of Neurorehabilitation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>.
E-mail: bakulinilya@gmail.com

Alexandra G. Poydasheva – MD, PhD, Research Fellow, Non-invasive Neuromodulation Group, Institute of Neurorehabilitation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>.
E-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com

Mariya N. Zakharova – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Head of 6th Neurological Department, Institute of Clinical and Prophylactic Neurology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>. E-mail: zakharova@neurology.ru

Natalia A. Suponeva – MD, PhD, Corr. Member of Russ. Acad. Sci.; Director, Institute of Neurorehabilitation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>. E-mail: nasu2709@mail.ru

¹ Research Center of Neurology; Volokolamskoe shosse 80, Moscow, 125367, Russian Federation