

КОГНИТИВНЫЙ РЕЗЕРВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Пашковская Д.В., Алифиров В.М., Каменских Е.М.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Томск, Россия

Резюме

Одним из частых проявлений рассеянного склероза являются когнитивные нарушения, которые более выражены на поздних стадиях заболевания. Оценить вероятность развития когнитивного дефицита, как и спрогнозировать скорость его прогрессирования, достаточно сложно. Оценка неврологического статуса и данных магнитно-резонансной томографии при нейродегенеративных заболеваниях позволили обнаружить несоответствие между данными нейровизуализации, определяющими объем поражения головного мозга, и выраженностью когнитивных нарушений. Это послужило основой создания понятия когнитивного резерва, отражающего способность мозга компенсировать когнитивные нарушения, возникающие вследствие повреждения мозга. В процессе изучения когнитивного резерва было сформулировано несколько концепций. В настоящий момент эти концепции используются преимущественно в научных исследованиях, однако имеют большой потенциал для внедрения в клиническую практику. В обзоре собраны сведения о предполагаемых физиологических механизмах, лежащих в основе когнитивного резерва, его роли по отношению к развитию нарушений как в когнитивной, так и в двигательной сферах, методиках оценки за счет клинических параметров и ряда данных нейровизуализации, а также возможных способах увеличения когнитивного резерва.

Ключевые слова: когнитивный резерв; рассеянный склероз; когнитивные нарушения; нейропластичность

Для цитирования: Пашковская Д.В., Алифиров В.М., Каменских Е.М. Когнитивный резерв при рассеянном склерозе. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(2):14–21. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-14-21

Для корреспонденции: Дарья В. Пашковская — студент 6-го курса ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия; e-mail: daria.pash97@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Пашковская Д.В., <https://orcid.org/0000-0002-0471-5084>; e-mail: daria.pash97@gmail.com

Алифиров В.М., <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>; e-mail: v_alifirova@mail.ru

Каменских Е.М., <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>; e-mail: em_kamenskih@mail.ru

COGNITIVE RESERVE IN MULTIPLE SCLEROSIS

Pashkovskaya D.V., Alifirova V.M., Kamenskikh E.M.

Siberian State Medical University, SSMU, Tomsk, Russia

Abstract

One of the most common symptoms of multiple sclerosis is a cognitive impairment, which becomes severe in the late stage of disease. It is difficult to evaluate the probability of cognitive deficit development and the rate of its progression. Evaluation of neurological status and neuroimaging data in neurodegenerative diseases patients show an inconsistency in the severity of cognitive symptoms. This served as the basis for creating the concept of cognitive reserve, which reflects the brain's ability to compensate cognitive impairment resulting from damage to brain structures. The term "cognitive reserve" has acquired several "concepts". Despite these concepts are used only for scientific researches, it has a good potential for implementation in clinical practice. This review contains information about the supposed physiological mechanisms of the cognitive reserve, role for preventing of the development of cognitive and motor deficit, methods of cognitive reserve quantitative assessment by clinical and neuroimaging methods, and possible ways of increase.

Key words: cognitive reserve; multiple sclerosis; cognitive dysfunction; neuroplasticity

For citation: Pashkovskaya D.V., Alifirova V.M., Kamenskikh E.M. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(2):14–21. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-14-21

For correspondence: Daria V. Pashkovskaya — 6th year student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; e-mail: daria.pash97@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Pashkovskaya D.V., <https://orcid.org/0000-0002-0471-5084>; e-mail: daria.pash97@gmail.com

Alifirova V.M., <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>; e-mail: v_alifirova@mail.ru

Kamenskikh E.M., <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>; e-mail: em_kamenskih@mail.ru

Сокращения: БА — болезнь Альцгеймера; БП — болезнь Паркинсона; ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ГМ — головной мозг; КР — когнитивный резерв; КН — когнитивные нарушения; МРТ — магнитно-резонансная томография; РЕМ — резервная емкость мозга; РРС — ремиттирующий рассеянный склероз; РС — рассеянный склероз; фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография; АСР — Adaptive cognitive remediation — адаптивная когнитивная коррекция; ВВМТ-Р — Brief Visual Memory Test revised — краткий текст зрительной памяти; СRIq — Cognitive Reserve Index Questionnaire — опросник по индексу когнитивного резерва; CVLT-II — California Verbal Learning Test second edition — Калифорнийский тест на вербальное обучение II; EDSS — Expanded Disability Status Scale — расширенная шкала оценки степени инвалидизации; MoCA — Montreal Cognitive Assessment — Монреальская шкала оценки когнитивных функций; PASAT — Paced Auditory Serial Addition Task — слуховой тест на сложение чисел в заданном темпе; SDMT — Symbol Digit Modalities Test — символно-цифровой тест; SRT — Selective Reminding Test — тест на селективное запоминание; WAIS — Wechsler Adult Intelligence Scale — шкала интеллекта Векслера для взрослых.

Введение. В настоящее время признано, что около 40–65% больных рассеянным склерозом (РС) имеют снижение когнитивных функций [1, 2]. Первоначально считалось, что когнитивные расстройства при РС встречаются почти исключительно на поздних стадиях заболевания. Однако согласно современным научным исследованиям доказано, что когнитивные нарушения (КН) могут возникать как на поздних, так и на ранних этапах болезни. Более того, они выявляются даже при клинически и радиологически изолированных синдромах [3, 4]. Вместе с тем прослеживается связь КН с прогрессированием заболевания и увеличением степени инвалидизации [5–7].

Немаловажным является то, что дебют РС приходится на трудоспособный и репродуктивный возраст, поэтому возникновение КН приводит к значительным ограничениям во всех сферах жизни данных пациентов [8, 9].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) у пациентов с РС входит в стандарт оказания медицинской помощи и проводится обязательно. Это стало важным фактором для начала поиска закономерностей между клиническими данными когнитивного снижения и данными нейровизуализации. Еще в 1989 г. специалисты столкнулись с несоответствием между данными МРТ, определяющими объем поражения головного мозга (ГМ), и степенью нарушения когнитивных функций пациентов с РС [10]. Подобные несоответствия были обнаружены и при других нейродегенеративных заболеваниях [11]. Поиск объяснения возможных причин несоответствия степени повреждения ГМ и степени проявления КН привел к формулированию концепций когнитивного резерва (КР).

Само понятие КР введено У. Stern в 1989 г. Под данным термином понимается способность мозга использовать накопленные в течение жизни стратегии обработки информации и когнитивные ресурсы для компенсации клинических проявлений повреждения структур мозга [12]. К сожалению, КР является величиной, с трудом поддающейся количественной оценке. Сейчас в мире нет «золотого стандарта» определения уровня КР, поэтому применяются попытки использования различных методов и их комбинаций [2].

Концепции КР. Впервые отдельные гипотезы о существовании резервной способности мозга описал Р. Satz в 1993 г. Они были сформулированы на основе исследований ряда неврологических заболеваний, основными из которых явились болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), инсульт. В случае, к примеру, БП для появления клинических симптомов заболевания необходимо снижение примерно на 80% (без учета индивидуальных особенностей) концентрации дофамина в nigrostriарной системе [13]. Считается, что до достижения названного порога симптомы заболевания клинически не проявляются, благодаря резервной способности мозга [11]. В целом, гипотезы Р. Satz о мозговом резерве заключаются в том, что высокая резервная способность мозга выступает защитным фактором, а низкая — фактором риска быстрого прогрессирования заболевания, и порог у каждого человека индивидуальный.

На данный момент существуют две концепции КР: одна описывает его как пассивный процесс — резерв определяется с точки зрения размера ГМ, синаптической плотности, которые определяют условный индивидуальный порог повреждения [11, 14, 15]. Другая — активная концепция — предполагает, что ГМ способен компенсировать патологию путем функциональной реорганизации, лежащей в основе феномена нейропластичности [16, 17]. Есть доказательства как существования индивидуального критического порога повреждения ГМ, после которого отмечаются КН, так и повышения активности в областях мозга, не принимающих участия в решении аналогичных задач вне повреждения, по данным функциональной МРТ (фМРТ) на фоне очагов повреждения центральной нервной системы, поэтому активный и пассивный подходы не исключают друг друга [15].

Пассивная концепция КР. Переходя к более детальному рассмотрению каждой концепции, стоит отметить, что модель, описывающая пассивное формирование КР, предложенная Р. Satz, основана на резервной емкости мозга (РЕМ), определяемой фактическим объемом ГМ и нейронной плотностью, которая оценивается подсчетом синапсов на единицу площади поверхности клеток [11, 14]. По мнению автора, существует критический порог РЕМ, при переходе за который развивается когнитивный дефицит. В большинстве исследований РЕМ определяется методом МРТ только по показателю объема ГМ. Модель РЕМ послужила основой формирования

пассивной концепции КР, так как при подобном подсчете вероятность наступления КН обратно пропорциональна объему ГМ — относительно неизменной величине.

Показатель объема ГМ составляет сумму объемов непосредственно ГМ с оболочками и церебральной жидкостью. Условный нормативный показатель рассчитывается с учетом антропометрических данных пациента, пола и возраста [18]. По мнению большинства авторов, из суммарного подсчета показателя объема ГМ главную роль играют отдельные размеры корковых и подкорковых образований, так как именно их атрофия непосредственно связана с инвалидизацией пациентов при РС [19–22]. Главными причинами атрофии серого вещества при РС служат вторичная нейродегенерация, возникающая на фоне деафферентации, прямое повреждение провоспалительными агентами клеточной мембраны тел нейронов и поражение клеток неидентифицированными токсическими факторами [23]. Значимое уменьшение объема белого вещества при РС может происходить позднее, чем атрофия серого вещества, тем не менее это вносит существенный вклад в уменьшение показателя объема ГМ, являющегося основой пассивной концепции КР [19–22].

Пассивная концепция КР зачастую определяется как «мозговой резерв», но это понятие выделяют отдельно от КР [24, 25]. Термины «пассивная концепция КР» и «мозговой резерв» предлагается считать идентичными вследствие того, что оба понятия подразумевают существование РЕМ и наличие индивидуального порога повреждения ГМ, при пересечении которого будут отмечаться КН.

При изучении РС пассивная концепция КР нашла свое подтверждение [2, 26]. В исследовании J.F. Sumowski и соавт. изучалась взаимосвязь степени КН со степенью поражения ГМ по данным МРТ [27]. Авторы пытались узнать, предотвращает ли больший объем ГМ возникновение КН, связанных с РС. В исследовании приняли участие пациенты с ремиттирующим (РРС, $n = 41$) и вторично-прогрессирующим (ВППС, $n = 21$) типами течения РС, средний балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) составил $3,2 \pm 2,1$. Пациентам проводились МРТ для измерения объема ГМ, оценки церебральной атрофии, подсчета суммарного объема очагов демиелинизации, а также нейропсихологические тесты на определение скорости обработки информации, внимания и памяти: символьно-цифровой тест (Symbol Digit Modalities Test (SDMT)), слуховой тест на сложение чисел в заданном темпе (Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)), тест на селективное запоминание (Selective Reminding Test (SRT)) и тест для оценки пространственной памяти (Spatial Recall Test). По результатам исследования меньший объем ГМ, большая степень общей атрофии и объем очагов демиелинизации были связаны с более низкой скоростью обработки информации. Также отмечено, что больший объем ГМ ассоциирован с более низким коэффициентом корреляции между суммарным

объемом поражения мозга и снижением скорости обработки информации [27].

Другое исследование J.F. Sumowski и соавт. длилось 4,5 года и имело две контрольные точки измерения оцениваемых параметров [28]. Пациентам с РРС ($n = 17$), ВППС ($n = 6$) и первично-прогрессирующим РС (ППРС, $n = 12$) со средним баллом EDSS = 3,5 также проводилась МРТ для оценки ряда количественных показателей, таких как объем ГМ, объемы белого и серого вещества, общий объем очагов демиелинизации с последующим суммарным подсчетом такого интегрального показателя, как «процентное изменение объема мозга». Помимо этого, пациентам проводили нейропсихологические тесты (SDMT, PASAT, SRT, Spatial Recall Test). Исследователями было отмечено, что пациенты, обладающие более высокими значениями объема ГМ, имеют меньший коэффициент корреляции между объемом поражения ГМ и снижением скорости обработки информации даже с течением времени [28]. Вместе с тем в исследованиях J.F. Sumowski и соавт. не были определены качественные или количественные критерии возможности КР компенсировать возникающие нарушения. Дальнейшее изучение требует проведения клинического исследования с долгосрочным определением характеристик КР и выраженности КН с целью создания метрической системы оценки данного показателя.

Активная концепция КР. Недостаточность пассивной модели КР связана с тем, что она не учитывает структурную организацию передачи сигналов между нейронами, которая характеризует особенность функционального взаимодействия между нейронами разных отделов ЦНС и также способна объяснить влияние КР на устойчивость когнитивных функций к возникающим повреждениям.

Для более полного описания КР появилась активная концепция. Она включает как минимум две составляющие, первая из которых — «нейронный резерв», который представляет собой доступные, но на данный момент незадействованные нейронные связи. Второй составляющей этой концепции КР является «нейронная компенсация», реализующаяся при повреждении мозга и представляющая собой прежде всего образование новых синапсов [16, 17, 29].

В ряде научных исследований подсчет уровня КР, согласно активной концепции, осуществляется по данным анкет пациентов, включающих оценку факторов: образования, уровня активности (социальной и физической) образа жизни, характера профессиональной деятельности, вариантов проведения досуга, знания и регулярного использования иностранного языка [16]. Одной из анкет, позволяющих оценить КР, является опросник индекса КР (Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRIq)), разработанный M. Nucci и соавт. в 2012 г., оценивающий 3 главных области, формирующие КР: образование, профессиональную деятельность и досуг [30]. К сожалению, валидизированная версия анкеты в национальной клинической практике отсутствует, однако

есть исследование, показывающее, что Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)), свободно используемая в клинической практике, чувствительная даже к легким КН, может быть использована для предположительной оценки уровня КР [31].

Поиск более объективного метода определения КР привел к попыткам установления корреляций между анамнестическими данными и показателями фМРТ при исследовании БА. В исследовании С. Sole-Padulles и соавт. участвовали пациенты без неврологической и соматической патологии ($n = 16$), с легкими КН ($n = 12$), не страдающие БА и часть пациентов — с достоверным диагнозом БА ($n = 16$) [32]. Каждому исследуемому была проведена оценка КР в баллах по результатам теста интеллекта Векслера (Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)), уровню образования, профессиональной квалификации, качеству проведения досуга и участия в когнитивно-стимулирующей деятельности (чтение, письмо, занятие музыкой, живопись), физической (спорт и ежедневная ходьба) и социальной жизни (участие в общественных объединениях, ассоциациях), а также всем пациентам выполнялась фМРТ, использовавшаяся для анализа нейрональной активности мозга при выполнении заданий на запоминание предложенных картинок. У здоровых людей более высокие значения КР сочетались с более низкой активностью в нескольких корковых и подкорковых областях (включая лобные доли ($p = 0,035$) и левое полушарие мозжечка ($p = 0,041$)). Малое включение вышеперечисленных областей в работу и их низкую активацию связывают с меньшей потребностью ГМ включать компенсаторные механизмы. Для ведения активной жизни с высоким качеством здоровым людям с относительно высоким КР хватает функционирования только части имеющихся связей, подвергающихся постоянной активации в связи с возникающими задачами. У пациентов с умеренными КН и БА исследователи обнаружили положительные корреляции между показателем КР и активностью ГМ в правом полушарии мозжечка ($p = 0,017$) и левой языковой извилине ($p = 0,044$), что в свою очередь связывали с включением компенсаторных механизмов [33]. Вывод авторов о компенсаторном приспособлении, вероятнее всего, сделан, исходя из следующего: у правого полушария мозжечка и левой язычной извилины обнаружены функции анализа логической связи, обработки зрительных образов, письма и кодирования визуальных восприятий, но связи указанных структур с корой ГМ образуются и интенсивно используются лишь на этапе становления когнитивных функций [34–36]. Основываясь на этом, можно предположить, что в исследовании С. Sole-Padulles и соавт. положительные корреляции между показателем КР и активностью ГМ в правом полушарии мозжечка и левой язычной извилине у пациентов с умеренными КН и БА связаны с «нейронным резервом» и «нейронной компенсацией», описанными ранее.

В связи с этим предположением, проведение исследований относительно активной концепции КР

при РС методом оценки анамнестических данных и фМРТ может помочь в изучении особенностей развития КН и их компенсации при данном заболевании, учитывая также результаты исследований активной концепции КР при других нейродегенеративных заболеваниях [36].

Факторы модификации и эффекты КР. Одним из факторов, способствующих развитию КР, является физическая активность [37]. Для пациентов с РС регулярная физическая активность (к примеру, занятия спортом 3 и более раз в неделю на протяжении 6 лет), осуществляемая до начала заболевания, способствует формированию определенного резерва, защищающего от развития и прогрессирования двигательных нарушений [38]. Феномен протекторного эффекта КР на двигательную дисфункцию осуществляется за счет вовлечения компенсаторных возможностей смежных функциональных областей и примечателен для РС, так как эти нарушения являются характерными симптомами заболевания, лежащими в основе измерения оценки функциональной активности согласно шкале EDSS [39]. В исследовании R. Motl и соавт. было показано влияние физической активности на прогрессирование двигательных нарушений у 269 пациентов с PPC [38]. Наблюдение проводилось на протяжении 2 лет с первоначальной ретроспективной (в период с 12 до 18 лет) оценкой физической активности с помощью анкетирования и оценкой текущей физической активности, а также степени инвалидизации каждые 6 мес. По результатам исследования, степень физической активности до начала заболевания достоверно определяла прогрессирование показателей степени инвалидизации ($p < 0,005$) [38]. Тем не менее в настоящий момент нет исследований о том, может ли повышенная физическая активность до заболевания РС предотвратить КН, возникающие в результате повреждения ГМ при РС, как это было показано у здоровых пожилых людей в исследовании N. Scarmeas и Y. Stern [40].

При ряде заболеваний ГМ было доказано, что участие в когнитивно-стимулирующей деятельности на протяжении всей жизни и даже в пожилом возрасте увеличивает КР, а он в свою очередь оказывает благотворное влияние на когнитивные функции, показатели оценки которых снижаются с течением времени. Так, например, данный феномен исследован при деменции и БА [41]. В крупных исследованиях с участием пациентов с РС лица с высоким КР чаще сообщали о более низких уровнях субъективной оценки степени инвалидности (Patient-Determined Disease Steps, Performance Scales) и когнитивных расстройств, а также о более высоких уровнях восприятия собственного физического здоровья, психического здоровья и благополучия [42]. В связи с этим, КР при нейродегенеративных заболеваниях защищает не только от раннего возникновения когнитивной симптоматики, но и от моторной дисфункции и психических нарушений, что еще раз обосновывает необходимость многостороннего анализа роли КР при РС.

Современные подходы к улучшению когнитивных функций при РС. Исходя из комплексного изучения КР можно сделать вывод, что это модифицируемый показатель, в связи с чем разрабатываются методы влияния на него с целью улучшения прежде всего когнитивных функций.

Популярным направлением является реабилитация с применением современных программно-аппаратных комплексов [42–45]. L.E. Charvet и соавт. опубликовали исследование с участием 135 пациентов с РС [46]. Участники были поделены на две группы: первая группа занималась по специально разработанной программе адаптивной когнитивной реабилитации (Adaptive cognitive remediation (ACR)), второй группе были предложены простые компьютерные игры с познавательным компонентом (словесные загадки). ACR-программа представляла собой портал с набором из 15 упражнений, нацеленных на скорость обработки информации, внимание, память с помощью визуального и слухового воздействий. Обе группы занимались на протяжении 12 нед. по 1 ч в сутки 5 раз в неделю (всего 60 ч). В начале и конце исследования пациентам были проведены различные тесты для оценки когнитивных функций: SDMT и комплексный балл, состоящий из показателей других тестов (PASAT, SRT и др.). Согласно результатам исследования пациенты, занимающиеся на ACR-программе, показали достоверное улучшение когнитивных функций ($p = 0,03$) по данным шкал оценки в сравнении с пациентами группы активного контроля ($p = 0,06$). Однако достоверных различий между группами не обнаружено, что говорит об эффективности также методики компьютерных игр с познавательным компонентом [46].

Одним из перспективных направлений реабилитации при РС, помимо вышеуказанного, является когнитивно-моторная стимуляция [47, 48]. В целом понятие когнитивно-моторной связи возникает в результате некоторого «перекрытия» в ЦНС регуляций когнитивных и моторных функций. При РС исследования когнитивно-моторной стимуляции появились только в начале XXI века [49]. Наиболее актуальные результаты содержат исследования S. Briken и соавт. и V.M. Leavitt и соавт. [50, 51].

В работе S. Briken и соавт. изучалось влияние различных аэробных нагрузок (эргометрия рук, велоэргометрия, гребля) на когнитивно-моторную связь по сравнению с контрольной группой при участии 42 пациентов с РС. Нагрузки давались пациентам в течение 2 мес. 2–3 раза в неделю по 15 мин. По результатам исследования в отношении когнитивных функций наблюдалось достоверное улучшение показателей: тестов на память (Verbal Learning and Memory Test — тест на вербальное обучение и память) — $p < 0,011$ при каждом виде аэробной нагрузки и тестов на внимание (Test Battery of Attention, subtest «shift of attention» — батарея тестов на внимание, субтест «переключение внимания») — $p = 0,026$ [50].

В исследовании V.M. Leavitt и соавт. рассматривалось влияние аэробных и анаэробных нагрузок

на изменение исходных показателей объема гиппокампа, вербальной памяти (CVLT-II) и невербальной памяти (BVMТ-R) у двух пациентов с РС [51]. Исследуемый занимался на велоэргометре или растяжкой соответственно на протяжении 3 мес. 3 раза в неделю по 30 мин. По окончании исследования у пациента, подвергавшегося аэробным нагрузкам (велоэргометрии), наблюдалось увеличение объема гиппокампа на 16,5% (от исходного размера), увеличение показателя вербальной памяти согласно Калифорнийскому тесту на вербальное обучение (California Verbal Learning Test-second edition (CVLT-II)) на 55,9% и невербальной памяти по краткому тесту зрительной памяти (Brief Visual Memory Test revised (BVMТ-R)) на 53,7%. Воздействие анаэробных нагрузок не привело к значительному изменению показателей, наблюдалось лишь увеличение объема гиппокампа на 2,8% без изменения результатов тестов на память [51].

Успех приведенных исследований объясняется тем, что при аэробных нагрузках увеличивается аэробная емкость организма, активируются нейропластические процессы, что способствует улучшению когнитивных функций [52]. Также из экспериментов на крысах известно, что аэробные нагрузки способствуют увеличению объема, изменению структуры и функций гиппокампа — одной из основных областей мозга, важных для реализации обучения и памяти [53, 54]. Известны и взаимные эффекты когнитивной реабилитации на ходьбу, но только у здоровых пожилых людей [55–57]. При РС такие исследования не проводились. Для последующего более глубокого изучения когнитивной реабилитации у пациентов с РС можно предположить, что эффективность тренировок и, соответственно, когнитивной реабилитации будет зависеть от степени инвалидизации (EDSS). В частности, от степени нарушения функции как нижних, так и верхних конечностей, в связи с тем, что аэробная нагрузка преимущественно предполагает возможность активных движений в конечностях.

Немаловажным является то, что КН достаточно разнородны с учетом выделения таких когнитивных функций, как память, внимание, гнозис, праксис, мышление и речь. Только первые четыре из них при РС могут подвергаться коррекции. Возможность влияния на нарушения мышления и речи как когнитивной функции при РС до сих пор остаются *terra incognita*.

Закключение. Полученные сведения позволяют сделать вывод о том, что КР — это способность мозга использовать стратегии обработки информации для компенсации различных клинических проявлений, возникающих в результате повреждения клеток и структур мозга.

К настоящему моменту известно, что для интерпретации КР применяются активная и пассивная концепции, так как и структурная организация, и функциональная способность к реорганизации должны быть учтены для более полного описания данного феномена.

Немаловажным является то, что подходы к изучению КР включили в себя оценку образования, социальной и физической активности, высокоинтеллектуальной профессиональной деятельности, знания и регулярного использования иностранного языка, позволяя сделать подход к изучению вопроса более персонализированным, дать возможность очерчивать индивидуальную траекторию прогноза прогрессирования КН, выбирая стратегию по профилактике данной симптоматики [2, 26, 37, 38].

К настоящему моменту совершенно точно известно, что высокий уровень КР, помимо превентивного эффекта по отношению к ранней когнитивной дисфункции при РС, достоверно снижает скорость прогрессирования двигательных нарушений, повышает субъективную оценку собственного физического, психического здоровья, благополучия [38, 43].

Среди перспективных подходов к увеличению КР выделяют метод работы с программно-аппаратными комплексами и когнитивно-моторную стимуляцию посредством аэробных физических нагрузок [50, 51]. Особый интерес составляет изучение психологических, профессиональных и бытовых особенностей жизни, что помогло бы выделить модифицируемые факторы риска снижения КР при РС.

На данный момент существует много доказательств, подтверждающих концепции КР при РС [2, 26, 37, 38, 42, 43]. Большинство исследований ведется по всем видам когнитивной деятельности одновременно, но, возможно, сейчас целесообразно проводить дифференцировку КР и даже выделять понятия резерва по каждой отдельной когнитивной функции, к примеру «резерв внимания», «резерв памяти» и так далее. Это позволит более детально изучать и выявлять оптимальные мишени с целью формирования КР для предотвращения, уменьшения или устранения определенных клинических проявлений, возникающих вследствие дегенеративных и демиелинизирующих процессов в ЦНС при РС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Benedict R.H.B., Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2011;7(6):332–342. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.61>
2. Sandroff B.M., Schwartz C.E., DeLuca J. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2016;263(11):2158–2169. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8104-5>
3. Amato M.P., Hakiki B., Goretti B., Rossi F., Stromillo M.L., Giorgio A. et al. Italian RIS/MS Study Group. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*. 2012;78(5):309–314. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824528c9>
4. Planche V., Ruet A., Coupé P., Lamargue-Hamel D., Deleire M., Pereira B. et al. Hippocampal microstructural damage correlates with memory impairment in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2017;23(9):1214–1224. <https://doi.org/10.1177/1352458516675750>

5. Ruano L., Portaccio E., Goretti B., Nicolai C., Severo M., Patti F. et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2017;23(9):1258–1267. <https://doi.org/10.1177/1352458516674367>
6. Friesse M.A., Schattling B., Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2014;10(4):225–238. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.37>
7. Patti F., Amato M.P., Trojano M., Bastianello S., Tola M.R., Goretti B. et al., COGIMUS Study Group. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2009;15(7):779–788. <https://doi.org/10.1177/1352458509105544>
8. Ласков В.Б., Логачева Е.А., Третьякова Е.Е., Гриднев М.А. Клинико-эпидемиологические особенности больных рассеянным склерозом в Курской области. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):55–60. [Laskov V.B., Logacheva E.A., Tretyakova E.E., Gridnev M.A. Clinical and epidemiological features of patients with multiple sclerosis in the Kursk Region. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(1):55–60. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-55-60>
9. Langdon D.W. Cognition in multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 2011;24(3):244–249. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328346a43b>
10. Katzman R., Aronson M., Fuld P., Kawas C., Brown T., Morgenstern H. et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann. Neurol.* 1989;25(4):317–324. <https://doi.org/10.1002/ana.410250402>
11. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*. 1993;7(3):273–295. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.7.3.273>
12. Stern Y., Alexander G. E., Prohovnik I., Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1992;32(3):371–5. <https://doi.org/10.1002/ana.410320311>
13. Quinn N.P., Rossor M.N., Marsden C. D. Dementia and Parkinson's disease-pathological and neurochemical considerations. *Br. Med. Bull.* 1986;42(1):86–90. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072104>
14. Finnema S.J., Nabulsi N. B., Eid T., Detyniecki K., Lin S.-F., Chen M.-K. et al. Imaging synaptic density in the living human brain. *Sci. Transl. Med.* 2016;8:348ra96. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6667>
15. Коберская Н.Н., Табеева Г.Р. Современная концепция когнитивного резерва. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):96–102. [Koberskaya N.N., Tabeeva G.R. The modern concept of cognitive reserve. *Neurology, Neuropsychiatry*. 2019;11(1):96–102. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-1-96-102>
16. Еремина Д.А., Сидоровская Ю.М. Концепция когнитивного резерва в контексте изучения ишемической болезни сердца: современные представления и перспективы научных исследований. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Психология и педагогика*. 2019;16(1):20–38. [Eremina D.A., Sidorovskaya Yu.M. Concept of Cognitive Reserve in Context of Studying Coronary Heart Disease: Modern Views and Prospects of Scientific Research. *RUDN Journal of Psychology and Pedagogics*. 2019;16(1):20–38. (In Russian)]. <http://dx.doi.org/10.22363/2313-1683-2019-16-1-20-38>
17. Cabeza R., Albert M., Belleville S., Craik F., Duarte A., Grady C. et al. Maintenance, Reserve and Compensation: The Cognitive Neuroscience of Healthy Ageing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018;19(11):701–710. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>

18. Ifantopoulou P., Artemiadis A. K., Bakirtzis C., Zekiou K., Papadopoulos T.-S., Diakogiannis I. et al. Cognitive and brain reserve in multiple sclerosis-A cross-sectional study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019;35:128–134. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.07.027>
19. Tiberio M., Chard D. T., Altmann D. R., Davies G., Griffin C. M., Rashid W. et al. Gray and White Matter Volume Changes in Early RRMS: A 2-Year Longitudinal Study. *Neurology.* 2005;64(6):1001–1007. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000154526.22878.30>
20. Sanfilippo M. P., Benedict R. H. B., Sharma J., Weinstock-Guttman B., Bakshi R. The Relationship between Whole Brain Volume and Disability in Multiple Sclerosis: A Comparison of Normalized Gray vs. White Matter with Misclassification Correction. *NeuroImage.* 2005;26(4):1068–1077. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.008>
21. Fisniku L.K., Chard D.T., Jackson J.S., Anderson V.M., Altmann D.R., Miszkil K.A. et al. Gray Matter Atrophy Is Related to Long-Term Disability in Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* 2008;64(3):247–254. <https://doi.org/10.1002/ana.21423>
22. Mesaros S., Rovaris M., Pagani E., Pulizzi A., Caputo D., Ghezzi A. et al. A Magnetic Resonance Imaging Voxel-Based Morphometry Study of Regional Gray Matter Atrophy in Patients with Benign Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol.* 2008;65(9):1223–1230. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.9.1223>
23. Lucchinetti C.F., Popescu B.F.G., Bunyan R.F., Moll N.M., Roemer S.F., Lassmann H. et al. Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(23):2188–2197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100648>
24. Medaglia J.D., Pasqualetti F., Hamilton R.H., Thompson-Schill S.L., Bassett D.S. Brain and Cognitive Reserve: Translation via Network Control Theory. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;75:53–64. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.016>
25. van Loenhoud A.C., Groot C., Vogel J.W., van der Flier W.M., Ossenkoppele R. Is Intracranial Volume a Suitable Proxy for Brain Reserve? *Alzheimer's Res. Ther.* 2018;10(1):91. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0408-5>
26. Artemiadis A., Bakirtzis C., Ifantopoulou P., Zis P., Bargiotas P., Grigoriadis N., Hadjigeorgiou G. The Role of Cognitive Reserve in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study in 526 Patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;41:102047. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102047>
27. Sumowski J.F., Rocca M.A., Leavitt V.M., Riccitelli G., Comi G., DeLuca J., Filippi M. Brain Reserve and Cognitive Reserve in Multiple Sclerosis: What You've Got and How You Use It. *Neurology.* 2013;80(24):2186–2193. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318296e98b>
28. Sumowski J.F., Rocca M.A., Leavitt V.M., Dackovic J., Mesaros S., Drulovic J. et al. Brain Reserve and Cognitive Reserve Protect against Cognitive Decline over 4.5 Years in MS. *Neurology.* 2014;82(20):1776–1783. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000433>
29. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109(4):78. [Zhivolupov S.A., Samartsev I.N. Neuroplasticity: pathophysiological patterns and perspectives of therapeutic modulation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2009;109(4):78. (In Russian)]. URL:<https://www.researchgate.net/publication/260368097>
30. Nucci M., Mapelli D., Mondini S. Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRIq): A New Instrument for Measuring Cognitive Reserve. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2012;24(3):218–226. <https://doi.org/10.3275/7800>
31. Kang J.M., Cho Y.-S., Park S., Lee B.H., Sohn B.K., Choi C.H. et al. Montreal Cognitive Assessment Reflects Cognitive Reserve. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):261. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0951-8>
32. Solé-Padullés C., Bartrés-Faz D., Junqué C., Vendrell P., Rami L., Clemente I.C. et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2009;30(7):1114–1124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008>
33. Дайникова Е.И., Пизова Н.В. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(Спецвып.2):62–68. [Dainikova E.I., Pizova N.V. Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and non-drug treatments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(2S):62–68. (In Russian)]. <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68>
34. Литовченко А.И. Нарушения речи при опухолях мозжечка. *Украинский нейрохирургический журнал.* 2012;2:4–6. [Litovchenko A.I. Speech disorders in cerebellar tumors. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2012;2:4–6. (In Russian)]. <https://doi.org/10.616.22-008.5:616.831.71-006>
35. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танашян М.М. Изменения коннективности головного мозга у больных с нарушениями вербальной оперативной памяти при дисциркуляторной энцефалопатии. *Вестник РГМУ.* 2019;5. [Fokin V.F., Ponomareva N.V., Kononov R.N., Krotchenkova M.V., Medvedev R.B., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. Changes in brain connectivity in patients with impaired verbal memory in dyscirculatory encephalopathy. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2019;5. (In Russian)]. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.061>
36. Белопасова А.В., Кадыков А.С., Коновалов Р.Н., Кремнева Е.И. Организация нейрональной речевой системы у здоровых лиц и ее реорганизация у пациентов с постинсультной афазией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(1). [Belopasova A.V., Kadykov A.S., Kononov R.N., Kremneva E.I. Organization of the neuronal speech system in healthy individuals and its reorganization in patients with post-stroke aphasia. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2013;7(1). (In Russian)]. URL: <http://annaly-nevrologii.com/journal/index.php/pathID/article/view/247>
36. Solé-Padullés C., Bartrés-Faz D., Junqué C., Vendrell P., Rami L., Clemente I.C. et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2009;30(7):1114–1124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008>
37. Paterson D.H., Warburton D.E. Physical activity and functional limitations in older adults: a systematic review related to Canada's Physical Activity Guidelines. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2010;7:38. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-7-38>
38. Motl R.W., Dlugonski D., Pilutti L., Sandroff B., McAuley E. Pre-morbid Physical Activity Predicts Disability Progression in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2012;323(1–2):123–127. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.08.033>
39. Kurtzke J.F. Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444–1452. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
40. Scarmeas N., Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2003;25(5):625–633. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.625.14576>
41. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2012;11(11):1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
42. Schwartz C.E., Snook E., Quaranto B., Benedict R.H.B., Vollmer T. Cognitive Reserve and Patient-Reported Outcomes in Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2013;19(1):87–105. <https://doi.org/10.1177/1352458512444914>
43. Schwartz C.E., Quaranto B.R., Healy B.C., Benedict R.H., Vollmer T.L. Cognitive Reserve and Symptom Experience in Multiple Sclerosis: A Buffer to Disability Progression over Time?

- Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2013;94(10):1971–1981. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.05.009>
44. Chiaravalloti N.D., Moore N.B., Nickelshpur O.M., DeLuca J. An RCT to Treat Learning Impairment in Multiple Sclerosis: The MEMREHAB Trial. *Neurology*. 2013;81(24):2066–2072. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000437295.97946.a8>
 45. Mattioli F., Stampatori C., Scarpazza C., Parrinello G., Capra R. Persistence of the Effects of Attention and Executive Functions Intensive Rehabilitation in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2012;1(4):168–173. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.06.004>
 46. Charvet L.E., Yang J., Shaw M.T., Sherman K., Haider L., Xu J., Krupp L. B. Cognitive Function in Multiple Sclerosis Improves with Telerehabilitation: Results from a Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*. 2017;12(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177177>
 47. Motl R.W., Sandroff B.M., 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. <https://doi.org/10.1177/1545968315606993>
 48. McDonnell M.N., Smith A.E., Mackintosh S.F. Aerobic exercise to improve cognitive function in adults with neurological disorders: a systematic review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2011;92(7):1044–1052. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.01.021>
 49. Benedict R.H.B., Holtzer R., Motl R.W., Foley F.W., Kaur S., Hojnacki D., Weinstock-Guttman B. Upper and Lower Extremity Motor Function and Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2011;17(4):643–653. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000403>
 50. Briken S., Gold S. M., Patra S., Vettorazzi E., Harbs D., Tallner A. et al. Effects of Exercise on Fitness and Cognition in Progressive MS: A Randomized, Controlled Pilot Trial. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2014;20(3):382–390. <https://doi.org/10.1177/1352458513507358>
 51. Leavitt V.M., Cirmigliaro C., Cohen A., Farag A., Brooks M., Wecht J.M. et al. Aerobic Exercise Increases Hippocampal Volume and Improves Memory in Multiple Sclerosis: Preliminary Findings. *Neurocase*. 2014;20(6):695–697. <https://doi.org/10.1080/13554794.2013.841951>
 52. Токарева А.В., Миронова О.В., Москаленко И.С., Болотин А.Э., Ярчиковская Л.В. Формирование навыков организации самостоятельных аэробных тренировок у студентов вузов для успешной сдачи экзаменационной сессии. *Теория и практика физической культуры*. 2016;9. [Tokareva A.V., Mironova O.V., Moskalenko I.S., Bolotin A.E., Yarchikovskaya L.V. Formation of skills for organizing independent aerobic training for University students to successfully pass the examination session. *Theory and practice of physical culture*. 2016;9. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/formirovanie-navykov-organizatsii-samostoyatelnyh-aerobnyh-trenirovok-u-studentov-vuzov-dlya-uspeshnoy-sdachi-ekzamenatsionnoy-sessii/viewer>
 53. Nokia M.S., Lensu S., Ahtiaainen J.P., Johansson P.P., Koch L.G., Britton S.L., Kainulainen H. Physical Exercise Increases Adult Hippocampal Neurogenesis in Male Rats Provided It Is Aerobic and Sustained. *J. Physiol.* 2016;594(7):1855–1873. <https://doi.org/10.1113/JP271552>
 54. Cooper C., Moon H.Y., van Praag H. On the Run for Hippocampal Plasticity. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018;8:4. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029736>
 55. Smith-Ray R.L., Hughes S.L., Prohaska T.R., Little D.M., Jurivich D.A., Hedeker D. Impact of Cognitive Training on Balance and Gait in Older Adults. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2015;70(3):357–366. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbt097>
 56. Smith-Ray R.L., Makowski-Woidan B., Hughes S.L. A Randomized Trial to Measure the Impact of a Community-Based Cognitive Training Intervention on Balance and Gait in Cognitively Intact Black Older Adults. *Health Educ. Behav. Off. Publ. Soc. Public Health Educ.* 2014;41(1Suppl):62S–9S. <https://doi.org/10.1177/1090198114537068>
 57. Ball K., Berch D.B., Helmers K.F., Jobe J.B., Leveck M.D., Marsiske M. et al. Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly Study Group. Effects of Cognitive Training Interventions with Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288(18):2271–2281. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2271>

Поступила 21.09.2021
Принята к печати 13.02.2022