

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТЕСЛЕНКО ОЛЕКСАНДРА СЕРГІЇВНА

УДК: 616.832-004.2:616.89-008.46/.47]-092-07(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЛЬ НЕЙРОТРОФІЧНИХ ФАКТОРІВ ТА ФАКТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ У
ФОРМУВАННІ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА
РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ**

за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне

джерело _____ Тесленко О.С.

Науковий керівник - **Товажнянська Олена Леонідівна**, доктор медичних
наук, професор

м. Харків- 2024

АНОТАЦІЯ

Тесленко О.С. Роль нейротрофічних факторів та факторів запалення у формуванні когнітивної дисфункції у хворих на розсіяний склероз – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Харківський національний медичний університет – Харків, 2024. Дисертація захищається в Харківському національному медичному університеті – Харків, 2024.

Когнітивні порушення виявляються у 40-70% пацієнтів з розсіяним склерозом (РС) та можуть розвиватися на будь-якому етапі захворювання. Однак, особливості формування когнітивних порушень, їх рання діагностика потребують подальшого вивчення, особливо враховуючи той факт, що хворі на РС при наявності когнітивної дисфункції більш інвалідизовані та соціально дезадаптовані, ніж хворі на РС без когнітивних порушень. Наразі особлива увага дослідників зосереджена на ролі нейротрофічних факторів, таких як мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), та запальних процесів у патогенезі цих порушень.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та запропоновано нове науково-практичне вирішення проблеми розвитку когнітивних порушень у хворих на рецидивуючо-ремітуючий тип розсіяного склерозу (PPPC). На основі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейровізуалізаційного та біохімічного дослідження розроблена прогностична модель перебігу когнітивних розладів при PPPC.

Мета дослідження – оптимізація ранньої діагностики та прогнозування розвитку когнітивної дисфункції у хворих на рецидивуючо-ремітуючий тип розсіяного склерозу з урахуванням ролі нейротрофічних факторів та запальних процесів.

Завдання дослідження:

1. Дослідити частоту, структуру та клінічні особливості порушення когнітивного функціонування у пацієнтів з PPPC залежно від тривалості захворювання.

2. Оцінити характер нейропсихологічних розладів у пацієнтів з РРРС залежно від тяжкості стану пацієнтів та тривалості захворювання.

3. З'ясувати структуру морфологічних змін головного мозку у хворих на РРРС за даними нейровізуалізаційного дослідження та визначити наявність й вираженість когнітивних порушень з урахуванням локалізації вогнищ ураження головного мозку.

4. Дослідити вміст основних біохімічних маркерів нейротрофічного фактору BDNF та прозапального інтерлейкіну-6 у сироватці крові у хворих на РРРС залежно від тривалості захворювання та визначити їхню роль у формуванні когнітивних порушень.

5. Встановити за допомогою кореляційного аналізу зв'язки між вмістом BDNF, інтерлейкіну - 6 у сироватці крові пацієнтів з РРРС, тривалістю захворювання та тяжкістю когнітивних порушень за даними нейропсихологічного тестування.

6. Розробити прогностичну модель формування когнітивних порушень у хворих на РРРС та виділити предиктори погіршення стану хворих на РРРС.

Об'єкт дослідження: когнітивні порушення при РРРС.

Предмет дослідження: клініко-неврологічні, когнітивні, психоемоційні, нейровізуалізаційні, біохімічні показники.

Наукова новизна отриманих результатів:

Уперше виділено комплекс клінічних, нейропсихологічних, морфологічних та біохімічних чинників, що впливають на розвиток та прогресування когнітивних порушень у хворих на РРРС залежно від тривалості захворювання.

Розширено уявлення про частоту та структуру когнітивних порушень у хворих на РРРС залежно від тривалості захворювання. Ретельне опитування та нейропсихологічне тестування встановило, що відсоток когнітивних порушень становить 88,89 %; 91,31 %; 95,45 % в групах хворих із тривалістю РРРС до 5 років, від 5 до 10 років та понад 10 років відповідно. За результатами тестування встановлено, що у хворих із тривалістю РРРС до 5 років когнітивне зниження відбувається в доменах «зорово-конструктивні та виконавчі навички» (85,19%), «увага» (74,07%) та «вербальна швидкість» (48,15 %), у хворих з тривалістю РРРС

5-10 років – «зорово-конструктивні та виконавчі навички» (86,96 %), «увага» (82,61 %), «пам'ять» (73,91 %) та «вербальна швидкість» (65,21 %), у хворих з тривалістю захворювання більше ніж 10 років – «пам'ять» (90,91 %), «зорово-конструктивні та виконавчі навички» (86,36 %), «вербальна швидкість» (81,82 %), «увага» (72,73 %).

Подальшого розвитку дістав зв'язок між тяжкістю когнітивних порушень при РРРС та локалізацією вогнищ ураження головного мозку, а саме найнижчі середні значення за нейропсихологічним тестуванням спостерігалися у пацієнтів з локалізаціями вогнищ уражень: Мозолисте тіло+Ізольовані, Мозолисте тіло+Стовбур, Мозолисте тіло+Мозочок+Стовбур+Ізольовані у порівнянні з середнім значенням по групі обстежених ($p < 0,05$).

Встановлені кореляційні залежності між тривалістю захворювання, ступенем інвалідизації, когнітивними порушеннями та різними локалізаціями вогнищ головного мозку.

Поглиблено уявлення про роль зниження вмісту нейротрофічного фактору та підвищення рівня інтерлейкіну-6 у формуванні та розвитку когнітивної дисфункції у пацієнтів з РРРС.

Вперше були розроблені прогностичні моделі формування когнітивної дисфункції (за показниками тестів МоСА, SDMT та PASAT-3) при РРРС за допомогою дерев класифікації та визначені маркери мінімальної та максимально вираженої когнітивної дисфункції. Методом кластерного аналізу вперше визначені предиктори погіршення стану хворих на РРРС, а саме бали EDSS, МоСА, HADS («тривога») та тривалість захворювання.

Теоретична та практична цінність роботи

Отримані результати дослідження дозволили виділити частоту, структуру когнітивних порушень при РРРС та фактори, що впливають на їх розвиток та прогресування, на основі яких розроблено прогностичну модель формування когнітивної дисфункції та визначені маркери мінімальної та максимально вираженої когнітивної дисфункції, впровадження яких в клінічну практику збільшує ефективність лікувально-діагностичних алгоритмів для даної патології.

Обґрунтовано доцільність проведення поглибленої оцінки стану когнітивного функціонування, починаючи з ранніх етапів захворювання, на підставі ретельного опитування та нейропсихологічного тестування хворих на РППС. Доведена необхідність впровадження в схеми нейропсихологічного тестування пацієнтів з РППС оцінювання за шкалою МоСА, що дозволяє оцінити різні когнітивні домени з метою своєчасного виявлення та корекції когнітивних порушень, які є вкрай поширеними у даної категорії хворих.

Продемонстрована доцільність оцінки локалізації вогнищ ураження головного мозку при проведенні нейровізуалізаційного обстеження з метою прогнозування розвитку та перебігу когнітивної дисфункції при РППС.

Рекомендовано використовувати коефіцієнт співвідношення BDNF/ІЛ-6 для прогнозування вираженості когнітивної дисфункції у хворих з РППС: чим нижче коефіцієнт, тим значна когнітивна дисфункція може спостерігатися у пацієнтів з РППС.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у лікувально-діагностичний процес Комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня» Харківської міської ради, Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, Комунального некомерційного підприємства «Міська багатoproфільна лікарня № 18» Харківської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Чугуївська центральна лікарня ім. М.І. Кононенка», Комунального некомерційного підприємства «Зміївська центральна районна лікарня» Зміївської міської ради Харківської області, Комунального некомерційного підприємства «Дергачівська центральна лікарня» Дергачівської міської ради Харківської області, госпіталю Державної установи «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Харківській області», поліклініки Державної установи «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Харківській області».

У дослідження було включено 72 пацієнти з РППС та 30 практично здорових осіб. Пацієнтів було розподілено на 3 групи залежно від тривалості захворювання:

у 1-шу групу увійшли 27 пацієнти із тривалістю захворювання до 5 років (15 жінок та 12 чоловіків), у 2-гу групу – 23 пацієнти з тривалістю захворювання від 5 до 10 років (16 жінок та 7 чоловіків), у 3-тю групу увійшли 22 пацієнти із тривалістю захворювання понад 10 років (13 жінок та 9 чоловіків). Всім пацієнтам з PPPC та особам групи контролю було проведено комплексне дослідження, яке включало клініко-неврологічне обстеження з використанням розширеної шкали інвалідизації (Expanded Disability Status Scale - EDSS), нейропсихологічне дослідження (Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3), тест модальності цифрових символів (SDMT), госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS), нейровізуалізаційне обстеження (магнітно-резонансна томографія з контрастуванням), біохімічне дослідження. Отримані результати були статистично опрацьовані.

Основними клінічними синдромами, виявленими у пацієнтів з PPPC є моторні порушення (81,94%), сенсорні порушення (58,33%), мозочково-атактичний синдром (56,94%), зорові порушення (45,83%), порушення функції тазових органів (18,06%), психічні порушення (тривога, депресія) (18,06%) та порушення черепної іннервації (15,28%). У хворих з тривалістю захворювання до 5 років (1 група) клінічно когнітивні порушення виявляються у 55,56 % випадків; у хворих з тривалістю PPPC 5-10 років (2 група) – у 56,52 %; у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 10 років – у 63,64 % випадків. Нейропсихологічне тестування збільшує відсоток виявлення когнітивних порушень до 88,89 %; 91,31 %; 95,45 % в 1-й, 2-й та 3-й групах відповідно. Погіршення результатів тестування у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп за шкалами SDMT та PASAT-3 має зворотну кореляційну залежність від тяжкості стану пацієнтів за балом EDSS ($r = -0,61$ ($p < 0,05$) для тесту SDMT; $r = -0,37$ ($p < 0,05$) для тесту PASAT-3) та тривалості PPPC ($r = -0,29$; ($p < 0,05$) для тесту SDMT). Зв'язок між тривалістю захворювання та даними тестування за шкалою MoCA виявився менш тісним і мав лише зворотну тенденцію ($r = -0,12$, $p > 0,05$). Виявлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між балами тестування за шкалою MoCA та SDMT у всіх групах (в 1 групі $r = 0,61$, $p < 0,05$, у 2 групі $r = 0,89$, $p < 0,05$, в 3 групі $r = 0,64$, $p < 0,05$), а також прямий кореляційний зв'язок між

балами тестування за PASAT-3 та SDMT у всіх групах (в 1 групі $r = 0,54$, $p < 0,05$, у 2 групі $r = 0,73$, $p < 0,05$, в 3 групі $r = 0,47$, $p < 0,05$). Оцінка психоемоційного стану за шкалою HADS показала, що у пацієнтів з PPPC рівень тривоги та депресії зростає зі збільшенням тривалості захворювання. Кореляційний аналіз виявив позитивні кореляційні зв'язки між балом за шкалою EDSS та балом за шкалою HADS (підшкалами "тривога" та "депресія") - $r = 0,37$ ($p < 0,05$) і $r = 0,52$ ($p < 0,05$) відповідно. Це вказує на те, що зі збільшенням рівня інвалідності у хворих на РС спостерігається схильність до зростання рівня тривожності та депресивних симптомів.

Нейровізуалізаційне обстеження виявило значущі відмінності у кількості ушкоджень залежно від віку пацієнтів: після 45 років збільшується частота уражень у стовбурі головного мозку ($p=0,027$). Відмінності за статтю були значущими лише для стовбура та ізолюваних уражень: у чоловіків частіше виявлялися ураження у стовбурі ($p=0,027$), тоді як у жінок — ізолювані ураження ($p=0,022$). Зі збільшенням тривалості захворювання зростала кількість ушкоджень у мозолистому тілі ($p=0,041$) та комбінаціях уражень мозолистого тіла зі стовбуром ($p=0,03$). Було виявлено значущі відмінності у розподілі ушкоджень залежно від ступеня інвалідизації за шкалою EDSS: зі збільшенням інвалідизації зростала кількість ушкоджень у мозолистому тілі ($p=0,042$); у мозолистому тілі та стовбурі ($p=0,028$). Кореляційний аналіз виявив негативні кореляції між результатами нейропсихологічного тестування когнітивних функцій (MoCA, SDMT, PASAT-3) та вогнищевим ураженням різних структур мозку за даними МРТ. Так, для уражень у мозолистому тілі виявлені статистично значущі негативні кореляції із бальною оцінкою за тестом MoCA $r = -0.255$; результатами за тестом SDMT $r = -0.263$ та тестом PASAT-3: $r = -0.171$ ($p < 0.05$). Коефіцієнти кореляції для уражень у стовбурі мозку склали: для тесту MoCA — $r = -0.191$; тесту SDMT — $r = -0.209$; тесту PASAT — $r = -0.214$ ($p < 0.05$). Проведений аналіз показав також наявність негативних кореляцій між результатами тестів когнітивних функцій (MoCA, SDMT, PASAT-3) та вогнищевим ураженням мозочка, таламуса та ізолюваних уражень головного мозку за даними МРТ. Для мозочка коефіцієнти кореляції для кожного тесту

становили: MoCA: $r = -0.279$, SDMT: $r = -0.313$, PASAT-3: $r = -0.149$; для ізольованих уражень: MoCA: $r = -0.281$, SDMT: $r = -0.182$, PASAT-3: $r = -0.075$; для таламуса коефіцієнти кореляції склали: MoCA: $r = -0.007$, SDMT: $r = -0.013$, PASAT-3: $r = -0.086$. Однак жодна з цих кореляцій не досягла статистичної значущості ($p > 0.05$), що свідчить про відсутність достовірного зв'язку між результатами тестів та ураженнями в цих областях.

Дослідження вмісту BDNF встановило статистично значуще його зниження, тоді як рівень IL-6 у крові, навпаки, збільшувався у всіх групах пацієнтів ($p < 0,001$). Кореляційний аналіз довів наявність помірної негативної кореляції між рівнем BDNF та тривалістю захворювання (коефіцієнт Пірсона $r = -0,375$; $p = 0,0012$; коефіцієнт Спірмена $R_s = -0,235$; $p = 0,047$). Розрахунки показали, що співвідношення вмісту BDNF у пацієнтів з різним стажем захворювання до контролю становило: $k_1 = 0,38$, $k_2 = 0,36$, $k_3 = 0,25$, що вказує на найбільше зниження у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 10 років. Кореляційний аналіз показав помірну позитивну кореляцію між рівнем IL-6 та тривалістю захворювання (коефіцієнт Пірсона $r = 0,317$; $p = 0,007$; коефіцієнт Спірмена $R_s = 0,232$; $p = 0,049$). Співвідношення рівня IL-6 у пацієнтів з PPPC до контролю становило: $k_1 = 2,03$, $k_2 = 2,15$, $k_3 = 3,03$, що свідчить про найбільше підвищення у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 10 років. Зниження співвідношення BDNF/IL-6 у пацієнтів з PPPC порівняно з контролем становило: 5,24 разів для пацієнтів зі строком захворювання до 5 років, 5,85 разів для пацієнтів другої групи та 12,11 разів для пацієнтів третьої групи. Це свідчить про значне зниження рівня BDNF на кожну одиницю підвищення IL-6 у крові пацієнтів з PPPC. Кореляційний аналіз між вмістом BDNF та IL-6 у сироватці крові здорових людей і пацієнтів з PPPC, а також показниками когнітивної дисфункції за шкалами MoCA, PASAT-3 та SDMT показав значні кореляційні зв'язки: для MoCA $r = 0,61$ та $r = -0,417$ ($p = 0,000$), SDMT $r = 0,668$ та $r = -0,532$ ($p = 0,000$), для PASAT-3 $r = 0,634$ та $r = -0,415$ ($p = 0,000$). Когнітивна дисфункція була більш вираженою у пацієнтів зі строком захворювання понад 10 років, що свідчить про необхідність врахування цих маркерів у діагностиці та прогнозуванні у пацієнтів з PPPC.

За допомогою методу дерев класифікації була побудована прогностична модель розвитку когнітивних порушень за даними тестування за тестами MoCA, SDMT та PASAT-3 з урахуванням віку пацієнтів, балу EDSS, тривалості PPPC, рівнів BDNF та інтерлейкіну-6 у крові. Використовуючи цю модель, були прогнозовані умови для найменших та найтяжчих порушень когнітивних функцій у хворих на PPPC. За допомогою кластерного аналізу були визначені предиктори погіршення стану хворих на PPPC, а саме тривалість захворювання, бали за шкалами EDSS, MoCA та HADS. Використання розроблених моделей дає змогу покращити оцінку тяжкості стану пацієнтів з PPPC та оцінити прогноз щодо розвитку та прогресування когнітивних порушень у даній категорії хворих.

Ключові слова: розсіяний склероз, когнітивні порушення, нейропсихологічне тестування, тривога, депресія, морфологічне ураження, мозковий нейротрофічний фактор, запалення, інтерлейкін-6, прогноз

ABSTRACT

Teslenko O.S. The role of neurotrophic factors and inflammatory factors in the formation of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis - Qualifying research paper with manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care", specialty 222 "Medicine". - Kharkiv National Medical University - Kharkiv, 2024. The dissertation is defended at Kharkiv National Medical University - Kharkiv, 2024.

Cognitive impairment is found in 40-70% of patients with multiple sclerosis (MS) and can develop at any stage of the disease. However, the specifics of the formation of cognitive disorders and their early diagnosis need further study, especially considering the fact that MS patients with cognitive dysfunction are more disabled and socially maladjusted than MS patients without cognitive disorders. Currently, the special attention of researchers is focused on the role of neurotrophic factors, such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and inflammatory processes in the pathogenesis of these disorders.

The dissertation provides a theoretical generalization and offers a new scientific and practical solution to the problem of the development of cognitive disorders in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Based on complex clinical-neurological, neuropsychological, neuroimaging, and biochemical research, a prognostic model of the course of cognitive disorders in RRMS was developed.

The purpose of the study is to optimize early diagnosis and predict the development of cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, taking into account the role of neurotrophic factors and inflammatory processes.

Objectives of the study:

1. To investigate the frequency, structure, and clinical features of impaired cognitive functioning in patients with RRMS depending on the duration of the disease.
2. To evaluate the nature of neuropsychological disorders in patients with RRMS depending on the severity of the patients' condition and the duration of the disease.

3. To find out the structure of morphological changes of the brain in patients with RRMS according to the data of a neuroimaging study and to determine the presence and severity of cognitive disorders, taking into account the localization of brain lesions.

4. To investigate the content of the main biochemical markers of the neurotrophic factor BDNF and pro-inflammatory interleukin-6 in the blood serum of patients with RRMS, depending on the duration of the disease, and to determine their role in the formation of cognitive disorders.

5. To establish, with the help of correlation analysis, the relationship between the content of BDNF and interleukin-6 in the blood serum of patients with RRMS, the duration of the disease, and the severity of cognitive impairment according to the data of neuropsychological testing.

6. To develop a prognostic model of the formation of cognitive disorders in patients with RRMS and to identify predictors of the worsening of the condition of patients with RRMS.

The object of the study: cognitive disorders in RRMS.

Subjects of research: clinical-neurological, cognitive, psycho-emotional, neuroimaging, biochemical indicators.

The scientific novelty of the obtained results:

For the first time, a complex of clinical, neuropsychological, morphological, and biochemical factors affecting the development and progression of cognitive disorders in patients with RRMS, depending on the duration of the disease, was identified.

The idea of the frequency and structure of cognitive disorders in patients with RRMS, depending on the duration of the disease, has been expanded. A thorough survey and neuropsychological testing established that the percentage of cognitive impairment is 88.89%; 91.31%; and 95.45% in groups of patients with a duration of RRMS up to 5 years, from 5 to 10 years and more than 10 years, respectively. For the first time, according to the results of testing, it was established that in patients with RRMS lasting up to 5 years, cognitive decline occurs in the domains of "visual-constructive and executive skills" (85.19%), "attention" (74.07%) and "verbal speed" (48.15%); in patients with a duration of RRMS of 5–10 years - "visual-constructive and executive skills"

(86.96%), "attention" (82.61%), "memory" (73.91 %) and "verbal speed" (65.21%); in patients with a disease duration of more than 10 years - "memory" (90.91%), "visual, constructive and executive skills" (86.36%), "verbal speed" (81.82%), "attention" (72.73%).

The relationship between the severity of cognitive impairment in RRMS and the localization of brain lesions was further developed, namely, the lowest average values according to neuropsychological testing were observed in patients with lesion localizations: Corpus callosum+Isolated, Corpus callosum + Brainstem, Corpus callosum +Cerebellum+ Brainstem+Isolated in compared with the average value for the group of examinees ($p < 0.05$).

Correlational dependencies were established between the disease duration, the degree of disability, cognitive impairments, and different localizations of brain foci.

An in-depth understanding of the role of the reduction in the neurotrophic factor content and the increase in the level of interleukin-6 in the formation and development of cognitive dysfunction in patients with RRMS.

For the first time, prognostic models of the formation of cognitive dysfunction (according to the indicators of the MoCA, SDMT, and PASAT-3 tests) in RRMS were developed using classification trees, and markers of minimal and maximal cognitive dysfunction were determined. Using the method of cluster analysis, the predictors of worsening of the condition of patients with RRMS were determined for the first time, namely the EDSS, MoCA, HADS «anxiety» scores, and the duration of the disease.

Theoretical and practical value of work

The obtained results of the study made it possible to identify the frequency and structure of cognitive disorders in RRMS and factors affecting their development and progression, based on which a prognostic model of the formation of cognitive dysfunction was developed and markers of minimal and maximal expressed cognitive dysfunction were determined, the introduction of which into clinical practice increases the effectiveness of treatment-diagnostic algorithms for this pathology.

The expediency of conducting an in-depth assessment of the state of cognitive functioning, starting from the early stages of the disease, based on a thorough survey and

neuropsychological testing of patients with RRMS, is substantiated. The need to introduce the MoCA scale into the neuropsychological testing schemes of patients with RRMS has been proven, which allows for the assessment of various cognitive domains to timely identify and correct cognitive disorders, which are extremely common in this category of patients.

The feasibility of assessing the localization of brain lesions during a neuroimaging examination to predict the development and course of cognitive dysfunction in RRMS has been demonstrated.

It is recommended to use the ratio of BDNF/IL-6 to predict the severity of cognitive dysfunction in patients with RRMS: the lower the ratio, the more significant cognitive dysfunction may be observed in patients with RRMS.

The materials of the dissertation work were incorporated into the treatment and diagnostic process of the Municipal Non-profit Enterprise "Regional Clinical Hospital" of the Kharkiv City Council, the Educational and Scientific Medical Center "University Clinic" of the Kharkiv National Medical University, the Municipal Non-profit Enterprise "City Multiprofile Hospital № 18" of the Kharkiv City Council, Municipal Non-profit Enterprise "Chuguyiv Central Hospital named after E. Kononenko", Municipal Non-profit Enterprise "Zmiyiv Central District Hospital" of Zmiyiv City Council of Kharkiv Region, Municipal Non-profit Enterprise "Dergachiv Central Hospital" of Dergachiv City Council of Kharkiv Region, Hospital of the State Institution "Territorial Medical Association of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in the Kharkiv Region" Polyclinic of the State Institution "Territorial Medical Association of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in the Kharkiv Region".

72 patients with RRMS and 30 practically healthy individuals were included in the study. The patients were divided into 3 groups depending on the duration of the disease: the 1st group included 27 patients with the duration of the disease up to 5 years (15 women and 12 men); the 2nd group included 23 patients with the duration of the disease from 5 to 10 years (16 women and 7 men); and the 3rd group included 22 patients with a disease duration of more than 10 years (13 women and 9 men). All patients with RRMS and individuals in the control group underwent a comprehensive examination, which included

a clinical and neurological examination using the Expanded Disability Status Scale (EDSS), a neuropsychological examination (Montreal Scale of Cognitive Function Assessment (MoCA)), the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3), digital symbol modality test (SDMT), the Hospital Anxiety and Depression scale (HADS), neuroimaging examination (magnetic resonance imaging with contrast), and a biochemical study.

The main clinical syndromes detected in patients with RRMS are motor disorders (81.94%), sensory disorders (58.33%), cerebellar ataxic syndrome (56.94%), visual disorders (45.83%), functional disorders of pelvic organs (18.06%), mental disorders (anxiety, depression) (18.06%), and disorders of cranial innervation (15.28%). In patients with a disease duration of up to 5 years (group 1), clinical cognitive disorders are found in 55.56% of cases; in patients with a duration of RRMS of 5–10 years (group 2) – in 56.52%; and in patients with a disease duration of more than 10 years – in 63.64% of cases. Neuropsychological testing increases the percentage of detection of cognitive disorders to 88.89%; 91.31%; and 95.45% in the 1st, 2nd, and 3rd groups, respectively. Deterioration of test results in patients of the 1st, 2nd and 3rd groups according to the SDMT and PASAT-3 scales is inversely correlated with the severity of the patients' condition according to the EDSS score ($r = -0.61$ ($p < 0.05$) for the SDMT test; $r = -0.37$ ($p < 0.05$) for the PASAT-3 test) and the duration of PPRS ($r = -0.29$; ($p < 0.05$) for the SDMT test). The relationship between the duration of the disease and the test data on the MoCA scale was less close and had only an inverse trend ($r = -0.12$, $p > 0.05$). A probable direct correlation between test scores on the MoCA scale and SDMT was revealed in all groups (in group 1 $r = 0.61$, $p < 0.05$, in group 2 $r = 0.89$, $p < 0.05$, in group 3 $r = 0.64$, $p < 0.05$), as well as a direct correlation between PASAT-3 test scores and SDMT in all groups (in group 1 $r = 0.54$, $p < 0.05$, in group 2 $r = 0.73$, $p < 0.05$, in group 3 $r = 0.47$, $p < 0.05$). Assessment of the psycho-emotional state using the HADS scale showed that the level of anxiety and depression increases with the duration of the disease in patients with PPRS. Correlation analysis revealed positive correlations between the score on the EDSS scale and the score on the HADS scale ("anxiety" and "depression" subscales) - $r = 0.37$ ($p < 0.05$) and $r = 0.52$ ($p < 0.05$), respectively. This indicates that as the level of

disability increases in MS patients, there is a tendency to increase the level of anxiety and depressive symptoms.

Neuroimaging examination revealed significant differences in the number of lesions depending on the age of the patients: after 45 years, the frequency of lesions in the brain stem increases ($p = 0.027$). Gender differences were significant only for trunk and isolated lesions, with males having more trunk lesions ($p = 0.027$), while females had isolated lesions ($p = 0.022$). As the duration of the disease increased, the number of lesions in the corpus callosum ($p = 0.041$) and combinations of corpus callosum lesions with the trunk ($p = 0.03$) increased. Significant differences were found in the distribution of injuries depending on the degree of disability according to the EDSS scale: with increasing disability, the number of injuries in the corpus callosum increased ($p = 0.042$); in the corpus callosum and trunk ($p = 0.028$). Correlation analysis revealed negative correlations between the results of neuropsychological testing of cognitive functions (MoCA, SDMT, and PASAT-3) and focal lesions of various brain structures according to MRI data. For example, for lesions in the corpus callosum, statistically significant negative correlations were found with the MoCA score $r = -0.255$, the results of the SDMT test $r = -0.263$, and the PASAT-3 test $r = -0.171$ ($p < 0.05$). Correlation coefficients for lesions in the brain stem were: for the MoCA test $r = -0.191$; for the SDMT test $r = -0.209$; and for the PASAT test $r = -0.214$ ($p < 0.05$). The analysis also showed the presence of negative correlations between the results of cognitive function tests (MoCA, SDMT, and PASAT-3) and focal lesions of the cerebellum, thalamus, and isolated brain lesions according to MRI data. For the cerebellum, the correlation coefficients for each test were: MoCA: $r = -0.279$, SDMT: $r = -0.313$, PASAT-3: $r = -0.149$; for isolated lesions: MoCA: $r = -0.281$, SDMT: $r = -0.182$, PASAT-3: $r = -0.075$; for the thalamus, the correlation coefficients were: MoCA: $r = -0.007$, SDMT: $r = -0.013$, PASAT-3: $r = -0.086$. However, none of these correlations reached statistical significance ($p > 0.05$), which indicates the absence of a reliable relationship between test results and lesions in these areas.

The study of the content of BDNF established a statistically significant decrease, while the level of IL-6 in the blood, on the contrary, increased in all groups of patients ($p < 0.001$). Correlation analysis proved the existence of a moderate negative correlation

between the level of BDNF and the duration of the disease (Pearson's coefficient $r = -0.375$; $p = 0.0012$; Spearman's coefficient $RS = -0.235$; $p = 0.047$). Calculations showed that the ratio of BDNF content in patients with different durations of the disease to the control was: $k_1 = 0.38$, $k_2 = 0.36$, and $k_3 = 0.25$, indicating the greatest decrease in patients with a disease duration of more than 10 years. Correlation analysis showed a moderate positive correlation between the level of IL-6 and the duration of the disease (Pearson's coefficient $r = 0.317$; $p = 0.007$; Spearman's coefficient $RS = -0.232$; $p = 0.049$). The ratio of IL-6 levels in patients with RRMS to controls was: $k_1 = 2.03$, $k_2 = 2.15$, $k_3 = 3.03$, indicating the greatest increase in patients with a disease duration of more than 10 years. The decrease in the ratio of BDNF/IL-6 in patients with RRMS compared to controls was: 5.24 times for patients with a disease duration of up to 5 years, 5.85 times for patients of the second group, and 12.11 times for patients of the third group. This indicates a significant decrease in the level of BDNF for each unit increase in IL-6 in the blood of patients with RRMS. Correlation analysis between the content of BDNF and IL-6 in the blood serum of healthy people and patients with RRMS, as well as indicators of cognitive dysfunction according to the MoCA, PASAT-3, and SDMT scales showed significant correlations: for MoCA $r = 0.61$ and $r = -0.417$ ($p = 0.000$), SDMT $r = 0.668$ and $r = -0.532$ ($p = 0.000$), and for PASAT-3 $r = 0.634$ and $r = -0.415$ ($p = 0.000$). Cognitive dysfunction was more pronounced in patients with a disease duration of more than 10 years, which indicates the need to consider these markers in the diagnosis and prognosis of patients with RRMS.

Using the method of classification trees, a prognostic model of the development of cognitive disorders was built based on the data from the MoCA, SDMT, and PASAT-3 tests, taking into account the age of the patients, the EDSS score, the duration of RRMS, and the levels of BDNF and interleukin-6 in the blood. Using this model, the conditions for the least and most severe impairments of cognitive functions in patients with RRMS were predicted. With the help of cluster analysis, predictors of deterioration in the condition of patients with RRMS were determined, namely, the duration of the disease and scores on the EDSS, MoCA, and HADS scales. The use of the developed models makes it possible to improve the assessment of the severity of the condition of patients

with RRMS and to evaluate the prognosis for the development and progression of cognitive disorders in this category of patients.

Keywords: multiple sclerosis, cognitive disorders, neuropsychological testing, anxiety, depression, morphological lesion, brain-derived neurotrophic factor, inflammation, interleukin-6, prognosis

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Тесленко ОС, Товажнянська ОЛ. Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивно- ремітуючим типом розсіяного склерозу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. № 1(48). С. 28–39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>
2. Тесленко ОС, Товажнянська ОЛ, Каук ОІ, Марковська ОВ, Шапкін АС. Структурно-функціональні зіставлення при когнітивних порушеннях у хворих на розсіяний склероз. *Int Neurol J*. 2024;20(3):137-142. doi: 10.22141/2224-0713.20.3.2024.1067.
3. Тесленко ОС, Товажнянська ОЛ. Удосконалення оцінки стану пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом з урахуванням когнітивних аспектів. *Перспективи та інновації науки*. 2024;6(40):1326-1336. doi:10.52058/2786-4952-2024-6(40)-1326-1336.
4. Тесленко ОС, Товажнянська ОЛ. Роль мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну-6 у формуванні когнітивних порушень у пацієнтів з розсіяним склерозом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2024;2(173):263-273. doi: 10.2954/2077-4214-2024-2-173-263-273.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Тесленко О.С. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз. Науково-практичний симпозиум «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги», 7-8 жовтня 2021; Харків.
6. Тесленко О.С. Динаміка когнітивних порушень у пацієнтів з розсіяним склерозом на тлі лікування. VI Національний конгрес неврологів, психіатрів та

- наркологів України. «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку»; 6-8 жовтня 2022; Харків.
7. Тесленко О.С. Рівень нейротрофічного фактору BDNF у пацієнтів з розсіяним склерозом. Науково-практичний симпозиум «Моделі надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги населенню в період війни», 24-25 листопада 2023; Харків.
 8. Teslenko O. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. International scientific interdisciplinary conference; Харків. Харків: ХНМУ, 2020. с. 156-158.
 9. Teslenko O. Beneficial effect of disease-modifying therapy on cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. International scientific interdisciplinary conference; Харків. Харків: ХНМУ, 2022. с. 139-140.
 10. Teslenko O. Особливості когнітивних порушень у пацієнтів з розсіяним склерозом. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2023 лют. 13-15; Харків. Харків: ХНМУ, 2023. с. 269-271.
 11. Teslenko O. Neuropsychological testing of cognitive impairments in patients with multiple sclerosis. V International Scientific and Practical Conference SCIENTIFIC PRACTICE: MODERN AND CLASSICAL RESEARCH METHOD, 22 December 2023, Boston, USA, p. 356. DOI: 10.36074/logos-22.12.2023.099
 12. Тесленко О.С. «Оцінка локалізації уражень на магнітно-резонансній томографії у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом», Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2024 січня 15-17; Харків. Харків: ХНМУ, 2024. с. 121.
 13. Teslenko O. BDNF as a potential biomarker of disease activity in patients with multiple sclerosis. II Correspondence International Scientific and Practical Conference «SCIENCE IN MOTION: CLASSIC AND MODERN TOOLS AND METHODS IN SCIENTIFIC INVESTIGATIONS», 19.01.2024, Vinnytsia, Ukraine, Vienna, Austria, p. 528 - 529. DOI: 10.36074/grail-of-science.19.01.2024.095

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертаційної роботи:

14. Teslenko O, Tovazhnyanska O. New markers for diagnosis and prognosis of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis (review). Inter Collegas. 2022;9(1):14-18. doi: 10.35339/ic.9.1.14-18.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.	33
1.1. Епідеміологія, клінічна характеристика та перебіг розсіяного склерозу.	33
1.2. Сучасний погляд на патогенез розвитку розсіяного склерозу.	41
1.3. Сучасні дані про роль нейротрофічних факторів та факторів запалення у формуванні клініко-структурних порушень у хворих на розсіяний склероз.	44
1.4. Принципи сучасної діагностики та лікування різних форм розсіяного склерозу.....	46
РОЗДІЛ 2.ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	53
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих на рецидивуючо-ремітуючий тип розсіяного склерозу	53
2.2. Методи та методики дослідження.....	56
2.2.1. Клініко-неврологічні методи.....	56
2.2.2. Методики нейропсихологічного обстеження.....	59
2.2.3. Біохімічні обстеження	64
2.2.4. Нейровізуалізаційне обстеження	65
2.2.5. Статистична обробка даних	66
РОЗДІЛ 3.КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ-РЕМІТУЮЧИЙ ТИП РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ.	69
3.1. Провідні клінічні синдроми у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом.....	69

3.2. Особливості когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом.....	72
3.3. Особливості психоемоційних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом.....	85
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ТА СТРУКТУРНІ СПІВСТАВЛЕННЯ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ-РЕМІТУЮЧИЙ ТИП РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ.....	
91	
4.1. Стан структури головного мозку у хворих на рецидивуючий-ремітуючий тип розсіяного склерозу за даними магнітно-резонансної томографії з контрастуванням з урахуванням тривалості захворювання.	91
4.2. Клініко-нейропсихологічні та структурні співставлення у хворих на рецидивуючий-ремітуючий тип розсіяного склерозу.....	99
РОЗДІЛ 5. ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ (НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРУ BDNF ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6) У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ	
107	
5.1. Визначення основних біохімічних маркерів нейротрофічних процесів – мозкового нейротрофічного фактору та запальних процесів – інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих на розсіяний склероз залежно від тривалості захворювання	107
5.2. Кореляційний аналіз між вмістом мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну -6 у сироватці крові здорових людей та пацієнтів з розсіяним склерозом залежно від тривалості захворювання та показниками стану когнітивної дисфункції за шкалами оцінки нейропсихологічного статусу.....	116
РОЗДІЛ 6. ДІАГНОСТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ-РЕМІТУЮЧИЙ ТИП РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ З УРАХУВАННЯМ ТРИВАЛОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ.....	
123	

6.1. Основні діагностичні та прогностичні маркери розвитку когнітивної дисфункції у хворих на розсіяний склероз залежно від тривалості захворювання	123
6.2. Шкала статусу інвалідизації (EDSS) та ступінь тяжкості захворювання у хворих на розсіяний склероз. Основні діагностичні та прогностичні маркери стану хворих на розсіяний склероз.	134
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	143
ВИСНОВКИ.....	160
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	163
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	164
ДОДАТКИ	184

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

ВПРС - вторинно-прогресуючий розсіяний склероз

КІС – клінічно ізольований синдром

МКПК - мононуклеарні клітини периферичної крові

МРТ - магнітно-резонансна томографія

МТ – мозолисте тіло

ППРС - первинно-прогресуючий розсіяний склероз

РРРС – рецидивно-ремітуючий розсіяний склероз

РС – розсіяний склероз

ЦНС – центральна нервова система

ХМТ – хворобо-модифікуюча терапія

BDNF – мозковий нейротрофічний фактор

EDSS – розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації

HADS – Госпітальна шкала тривоги та депресії

IL-6 – інтерлейкін - 6

MoCA – Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій

PASAT-3 - Тест послідовного аудіального серійного додавання

SDMT - тест модальності цифрових символів

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне прогресуюче нейродегенеративне, демієлінізуюче, запальне захворювання центральної нервової системи, що характеризується появою в спинному та головному мозку дисемінованих вогнищ ураження [1, 2]. РС уражує осіб переважно молодого віку, супроводжується тимчасовою та стійкою втратою працездатності, зниженням якості життя, що обумовлює високу медико-соціальну значущість проблеми [3, 4].

Згідно з даними літератури кількість людей у світі, які страждають на РС, зростає з приблизно 2,3 мільйона у 2013 році до приблизно 2,9 мільйона у 2023 році [5]. Факт значного розповсюдження РС у світі підтверджується даними ВООЗ, які свідчать, що понад 1,8 мільйона людей у всьому світі страждають на РС [6, 7].

У 80 % випадків розвиток захворювання починається з рецидивуючо-ремітуючого типу перебігу (PPPC), для якого характерне чергування періодів загострення і ремісії [8]. Але у разі високої частоти загострень (42-57%) функції нервової системи повністю не відновлюються, що призводить до формування перманентних порушень, порушення всіх видів активності пацієнтів та якості їх життя [9].

У розвитку РС головну роль відіграє імунна аутоагресія, яка пошкоджує мієлін та аксони, що призводить до демієлінізації та аксонального розриву, спричиняючи формування незворотного неврологічного дефіциту та зростаючої інвалідності [4, 8, 10]. Важливу роль у патогенезі захворювання також відіграють запальні процеси, які порушують імунну толерантність та сприяють сенсibiliзації аутореактивних Т-клітин до мієлінових антигенів. Це призводить до їх міграції через гематоенцефалічний бар'єр і запуску запальних реакцій у мозковій тканині, що пошкоджує мієлін та олігодендроцити, які його синтезують [10, 11].

Характерною особливістю РС є одночасне ураження декількох різних відділів ЦНС, що призводить до появи у хворих різноманітних неврологічних симптомів: зорових, мозочкових, моторних, сенсорних розладів [12, 13]. Останніми роками дослідники та клініцисти приділяють особливу увагу вивченню

когнітивних розладів у пацієнтів з РС, враховуючи значний вплив цих порушень на якість життя хворих та необхідність їх терапевтичного корегування [14].

В ряді досліджень було показано, що когнітивні порушення в тій чи іншій мірі виявляються у приблизно 40-70% хворих на РС, а найбільше страждають домени швидкості обробки інформації та пам'яті. [15]. З часом тягар когнітивних порушень прогресує і може стати одним з основних чинників погіршення якості життя пацієнтів [16]. Однак, особливості формування когнітивних порушень, рання їх діагностика потребують подальшого вивчення, враховуючи негативний вплив когнітивної дисфункції на рівень інвалідизації й соціальної дезадаптації хворих.

З точки зору патогенезу, формування когнітивних порушень при нейродегенеративних захворюваннях тісно пов'язане процесами нейропластичності [17]. Вважається, що саме нейропластичність лежить в основі ключових аспектів розвитку людини та її навчання, особливостей пам'яті й можливостей психічного відновлення після пошкодження мозку, а нейротрофічні фактори, зокрема мозковий нейротрофічний фактор (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), відіграють суттєву роль у регулюванні цього процесу [18].

Роль нейротрофічних факторів у формуванні когнітивного функціонування надзвичайно важлива. Відомо, що вони впливають на механізми нейропластичності, регулюючи формування нових синапсів, стимулюють виживання, міграцію, проліферацію, регенерацію нейронів, забезпечують пластичність синапсів, активність іонних каналів і рецепторів нейромедіаторів [19]. Крім цього, нейротрофічні фактори впливають на мієлінізацію і ремієлінізацію, регулюють як швидкість, так і вираженість апоптозу, контролюють розвиток й виживання холінергічних та ГАМК-ергічних нейронів мозку, які відіграють важливу роль у процесах навчання і пам'яті [20].

В літературі існують поодинокі дані щодо зв'язку між запальною активністю РС та утворенням BDNF. Було простежено позитивну кореляцію між кількістю вогнищ в головному мозку, що накопичують гадоліній при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ), у хворих на РС та рівнем BDNF в супернатанті стимульованих мононуклеарних клітин периферичної крові (МКПК) [21]. В ряді

досліджень були отримані дані про значне збільшення продукції BDNF в стадії рецидиву РС, що пов'язане зі збільшенням прозапальних цитокінів TNF- α і ІФН- γ [22], а також було відмічене, що BDNF може відігравати нейропротективну роль в відношенні когнітивних функцій, головним чином щодо уваги та швидкості обробки інформації [23].

Не зважаючи на існуючі літературні дані, роль нейротрофічного фактору BDNF та запальних цитокінів у розвитку когнітивних порушень при РС потребує подальшого вивчення, що дасть змогу поглибити уявлення про патогенез цих порушень та розробити алгоритми ранньої діагностики та прогнозування перебігу когнітивної дисфункції у хворих на РРРС.

Таким чином, подальше вивчення клініко-нейропсихологічних особливостей, морфоструктурного підґрунтя порушення когнітивного функціонування хворих на РРРС з урахуванням ролі нейротрофічних факторів та запальних процесів, буде сприяти ранній діагностиці цих порушень, покращенню стратегій лікування, що зрештою покращить якість життя хворих.

Мета дослідження:

Оптимізація ранньої діагностики та прогнозування розвитку когнітивної дисфункції у хворих на рецидивуючо-ремітуючий тип розсіяного склерозу з урахуванням ролі нейротрофічних факторів та запальних процесів.

Завдання дослідження:

1. Дослідити частоту, структуру та клінічні особливості порушення когнітивного функціонування у пацієнтів з РРРС залежно від тривалості захворювання.

2. Оцінити характер нейропсихологічних розладів у пацієнтів з РРРС залежно від тяжкості стану пацієнтів та тривалості захворювання.

3. З'ясувати структуру морфологічних змін ГМ у хворих на РРРС за даними нейровізуалізаційного дослідження та визначити наявність й вираженість когнітивних порушень з урахуванням локалізації вогнищ ураження головного мозку.

4. Дослідити вміст основних біохімічних маркерів нейротрофічного фактору BDNF та прозапального інтерлейкіну-6 у сироватці крові у хворих на РРРС залежно від тривалості захворювання та визначити їхню роль у формуванні когнітивних порушень.

5. Встановити за допомогою кореляційного аналізу зв'язки між вмістом BDNF, інтерлейкіну - 6 у сироватці крові пацієнтів з РРРС, тривалістю захворювання та тяжкістю когнітивних порушень за даними нейропсихологічного тестування.

6. Розробити прогностичну модель формування когнітивних порушень у хворих на РРРС та виділити предиктори погіршення стану хворих на РРРС.

Об'єкт дослідження: Когнітивні порушення при РРРС.

Предмет дослідження: клініко-неврологічні, когнітивні, психоемоційні, нейровізуалізаційні, біохімічні показники.

Методи дослідження: клініко-неврологічне обстеження з використанням розширеної шкали інвалідизації (Expanded Disability Status Scale - EDSS), нейропсихологічне дослідження (Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3), тест модальності цифрових символів (SDMT), госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS), нейровізуалізаційне обстеження (магнітно-резонансна томографія з контрастуванням), біохімічне дослідження, статистичний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів:

Уперше виділено комплекс клінічних, нейропсихологічних, морфологічних та біохімічних чинників, що впливають на розвиток та прогресування когнітивних порушень у хворих на РРРС залежно від тривалості захворювання.

Розширено уявлення про частоту та структуру когнітивних порушень у хворих на РРРС залежно від тривалості захворювання. Ретельне опитування та нейропсихологічне тестування встановило, що відсоток когнітивних порушень становить 88,89 %; 91,31 %; 95,45 % в групах хворих із тривалістю РРРС до 5 років, від 5 до 10 років та понад 10 років відповідно. За результатами тестування встановлено, що у хворих із тривалістю РРРС до 5 років когнітивне зниження відбувається в доменах «зорово-конструктивні та виконавчі навички» (85,19%),

«увага» (74,07%) та «вербальна швидкість» (48,15 %), у хворих з тривалістю РРРС 5-10 років – «зорово-конструктивні та виконавчі навички» (86,96 %), «увага» (82,61 %), «пам'ять» (73,91 %) та «вербальна швидкість» (65,21 %), у хворих з тривалістю захворювання більше ніж 10 років – «пам'ять» (90,91 %), «зорово-конструктивні та виконавчі навички» (86,36 %), «вербальна швидкість» (81,82 %), «увага» (72,73 %).

Подальшого розвитку дістав зв'язок між тяжкістю когнітивних порушень при РРРС та локалізацією вогнищ ураження головного мозку, а саме найнижчі середні значення за нейропсихологічним тестуванням спостерігалися у пацієнтів з локалізаціями вогнищ уражень: Мозолисте тіло+Ізольовані, Мозолисте тіло+Стовбур, Мозолисте тіло+Мозочок+Стовбур+Ізольовані у порівнянні з середнім значенням по групі обстежених ($p < 0,05$).

Встановлені кореляційні залежності між тривалістю захворювання, ступенем інвалідизації, когнітивними порушеннями та різними локалізаціями вогнищ головного мозку.

Поглиблене уявлення про роль зниження вмісту нейротрофічного фактору та підвищення рівня інтерлейкіну-6 у формуванні та розвитку когнітивної дисфункції у пацієнтів з РРРС.

Вперше були розроблені прогностичні моделі формування когнітивної дисфункції (за показниками тестів МоСА, SDMT та PASAT-3) при РРРС за допомогою дерев класифікації та визначені маркери мінімальної та максимально вираженої когнітивної дисфункції. Методом кластерного аналізу вперше визначені предиктори погіршення стану хворих на РРРС, а саме бали EDSS, МоСА, HADS («тривога») та тривалість захворювання.

Теоретична та практична значимість отриманих результатів:

Отримані результати дослідження дозволили виділити частоту, структуру когнітивних порушень при РРРС та фактори, що впливають на їх розвиток та прогресування, на основі яких розроблено прогностичну модель формування когнітивної дисфункції та визначені маркери мінімальної та максимально вираженої когнітивної дисфункції, впровадження яких в клінічну практику збільшує ефективність лікувально-діагностичних алгоритмів для даної патології.

Обґрунтовано доцільність проведення поглибленої оцінки стану когнітивного функціонування, починаючи з ранніх етапів захворювання, на підставі ретельного опитування та нейропсихологічного тестування хворих на РРРС. Доведена необхідність впровадження в схеми нейропсихологічного тестування пацієнтів з РРРС оцінювання за шкалою МоСА, що дозволяє оцінити різні когнітивні домени з метою своєчасного виявлення та корекції когнітивних порушень, які є вкрай поширеними у даної категорії хворих.

Продемонстрована доцільність оцінки локалізації вогнищ ураження головного мозку при проведенні нейровізуалізаційного обстеження з метою прогнозування розвитку та перебігу когнітивної дисфункції при РРРС.

Рекомендовано використовувати коефіцієнт співвідношення BDNF/ІЛ-6 для прогнозування вираженості когнітивної дисфункції у хворих з РРРС: чим нижче коефіцієнт, тим значна когнітивна дисфункція може спостерігатися у пацієнтів з РРРС.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у лікувально-діагностичний процес Комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня» Харківської міської ради, Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, Комунального некомерційного підприємства «Міська багатoproфільна лікарня № 18» Харківської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Чугуївська центральна лікарня ім. М.І. Кононенка», Комунального некомерційного підприємства «Зміївська центральна районна лікарня» Зміївської міської ради Харківської області, Комунального некомерційного підприємства «Дергачівська центральна лікарня» Дергачівської міської ради Харківської області, госпіталю Державної установи «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Харківській області», поліклініки Державної установи «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Харківській області».

Особистий внесок здобувача

Дана дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням здобувача. Дисертантом спільно з науковим керівником, професором Товажнрянською О.Л. була визначена тема дисертації, метата задачі для виконання поставленої мети, були визначені групи хворих для проведення досліджень. Самостійно був проведений інформаційний пошук, збір та обробка отриманого матеріалу, сформовано первинну базу даних у програмі Microsoft Excel, проведено статистичний аналіз з використанням програми TIBCO® Data Science/ Statistica™. Дисертантом самостійно проведено комплексне клініко-неврологічне та нейропсихологічне дослідження. Автор особисто провела аналіз результатів дослідження, статистичну обробку даних із застосуванням сучасного програмного забезпечення, узагальнила отримані результати, сформулювала основні положення та висновки, підготувала та опублікувала результати дослідження.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на науково-практичних конференціях та симпозіумах: науково-практичний симпозіум «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги» (Харків, 7-8 жовтня 2021 року). VI Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку» (Харків, 6-8 жовтня 2022 року). Науково-практичний симпозіум «Моделі надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги населенню в період війни» (Харків, 24-25 листопада 2023 року).

Зв'язок роботи з науковою програмою, планами, темами

Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри неврології Харківського національного медичного університету "Клініко-імунологічні аспекти ураження нервової системи у осіб молодого віку", шифр теми 14.01.15, № держреєстрації 0119U002894, термін виконання 2018 – 2022 рр. та науково-дослідної роботи кафедри неврології «Динаміка когнітивних та психоемоційних розладів у пацієнтів з демієлінізуючими захворюваннями в умовах дії хронічного

стресу», шифр теми 39, № держреєстрації 0123U104329, термін виконання 2023 - 2027 рр.

Публікації за темою дисертації

За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 1 стаття у періодичних наукових виданнях SCOPUS (Source Normalized Impact per Paper), 4 у наукових фахових виданнях України та 6 публікацій в матеріалах всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 195 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу про загальну характеристику пацієнтів, методи їх обстеження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 188 джерел, з них 1 кирилицею, 187 латиницею. Роботу ілюстровано 15 таблицями, 51 рисунками та додатками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

1.1. Епідеміологія, клінічна характеристика та перебіг розсіяного склерозу.

Розсіяний склероз (РС) — хронічне запальне демієлінізуюче та нейродегенеративне захворювання, що призводить до пошкодження як білої, так і сірої речовини центральної нервової системи (ЦНС) [1, 2, 24]. РС переважно вражає молодих людей (від 18 до 40 років) і є однією з основних причин неврологічних порушень у цій віковій групі [24, 25]. Особливістю захворювання є одночасне ураження декількох різних відділів нервової системи, що призводить до широкого спектра різноманітних порушень, вираженість яких залежить від локалізації демієлінізуючого процесу [12].

Епідеміологія РС є результатом взаємодії між генетичними факторами, факторами навколишнього середовища та способом життя [26]. Поширеність РС збільшилась за останні десятиліття, а витрати на лікування пацієнтів з РС різко зросли [26].

РС рідко зустрічається в екваторіальному кліматі, і його поширеність зростає з віддаленням від екватора. Найчастіше захворюваність на РС спостерігається в Сполучених Штатах, Європі, Японії, Австралії та Новій Зеландії, що додатково свідчить про екологічний фактор ризику, пов'язаний з екваторіальною відстанню [27]. Більш високі широти призводять до меншого впливу ультрафіолетового випромінювання і, як наслідок, до нижчого рівня вітаміну D [26].

Дослідження показують, що низькі рівні вітаміну D можуть бути фактором ризику РС, оскільки пацієнти з цим захворюванням часто мають нижчі рівні вітаміну D порівняно з контрольними групами [13, 24, 26].

Крім того, існують додаткові докази впливу інфекційного агента (зокрема, вірусу Епштейна-Барра) у пацієнтів з РС. Спостереження свідчать про те, що практично всі пацієнти з РС піддавалися впливу вірусу Епштейна-Барра та розвивали високий титр антитіл до нього [13, 24, 26].

Ризик розсіяного склерозу значно вищий у популяції північноєвропейського походження, ніж в інших етнічних груп, які проживають на тих же широтах. Така підвищена сприйнятливність може бути наслідком генетичних відмінностей між етнічними групами. РС набагато рідше зустрічається як у корінних японців, так і в американців японського походження (5 на 100 000) порівняно з населенням Північної Європи та Північної Америки (від 100 до 150 на 100 000) [27, 28].

Поширеність РС в Україні станом на 2020 рік становила 48 випадків на 100 тис. населення, що порівняно з даними США (111 випадків на 100 тис. населення) та країн Європи (131 випадок на 100 тис. населення) є помірним показником, проте це може свідчити про недостатній рівень діагностики цієї патології в нашій країні [29].

Розсіяний склероз частіше зустрічається у жінок, у два-три рази частіше, ніж чоловіків, співвідношення статей неухильно зростає та наближається до 3:1 (Ж: Ч) [30]. Ризик РС неухильно зростає з підліткового віку до 35 років, а потім поступово знижується. РС рідко діагностується після 65 років [31, 32].

Середній вік встановлення діагнозу в Україні — близько 31–34 роки. Проте, РС може виникнути в будь-якому віці, але середній вік діагностики відносно однаковий у різних регіонах світу (30–33 років) [29].

РРРС є найпоширенішим типом РС та зустрічається приблизно у 85% пацієнтів. РРРС характеризується появою рецидивів (загострень) та супроводжується періодами ремісії, коли симптоми можуть зникати або зменшуватися [33]. Ремісії можуть тривати від декількох тижнів до місяців або років, після чого може відбутися часткове або повне відновлення функцій [34]. Хоча повне відновлення неврологічної функції може відбутися після гострих нападів, пацієнти можуть страждати від стійкого неврологічного дефіциту внаслідок незворотного пошкодження аксонів і мієліну [35].

Клінічно ізольований синдром (КІС) відноситься до першого епізоду неврологічних симптомів, викликаних запаленням і демієлінізацією в центральній нервовій системі [36]. Щоб відповідати визначенню КІС, епізод має тривати щонайменше 24 години. Хоча подібний епізод є типовим для РС, не у всіх пацієнтів

з КІС, розвивається РС. Такі пацієнти вважаються групою ризику для розвитку РС та мають високу ймовірність другого епізоду неврологічних симптомів [37]. Важко передбачити, чи розвинеться у даної людини РС після появи симптомів; проте дослідження показують, що ризик повторного нападу після 14 років спостереження становить 88%, якщо на первинній МРТ головного мозку є будь-які ураження, і лише 19%, якщо МРТ головного мозку була нормальна [38].

Вторинно-прогресуючий тип РС. У більш ніж половини пацієнтів з РРРС з часом розвивається вторинно-прогресуючий тип РС (ВПРС) [39]. Рецидиви все ще можуть виникати, однак частота рецидивів знижується під час ВПРС. Цей тип РС не має характерних ремісій, загострень або плато, як у РРРС, натомість характеризується повільним погіршенням симптомів і неврологічних функцій [40]. Без лікування приблизно половина осіб із РРРС переходить у ВПРС протягом 10-20 років. У пацієнтів розвивається прогресуюча амбулаторна нездатність, зрештою вони стають прикутими до ліжка. Згідно з дослідженнями, середній час від діагностики РРРС до ВПРС становить 15–19 років, а час від початку захворювання до необхідності ходити з палицею становить 15–22 роки [41].

Первинно-прогресуючий розсіяний склероз (ППРС) виникає приблизно у 10% пацієнтів [42]. На відміну від пацієнтів із РРРС та ВПРС, чоловіки хворіють приблизно так само часто, як і жінки. Середній вік початку захворювання старший та складає 40 років для ППРС, тоді як для РРРС середній вік складає приблизно 30 років. Пацієнти з діагнозом ППРС мають симптоми, які постійно погіршуються без періодів ремісії та загострень [43].

Характеристика перебігу РС:

1. Загострення/рецидив (гостра атака) – поява нового симптому або групи симптомів або погіршення вже існуючих симптомів, після того, як неврологічний стан хворого був стабільним. Тривалість загострення коливається від 24 годин до 3 тижнів.
2. Ремісія – це поліпшення стану хворого у вигляді зменшення вираженості або зникнення симптомів (симптомів), що триває

не менш 24 годин. При тривалості ремісії більше місяця вона може бути визначена як стійка.

3. Хронічне прогресування – збільшення в важкості симптомів захворювання протягом не менш як 2 місяців без стабілізації або поліпшення.

4. Стабілізація – відсутність загострень, ремісії, або хронічного прогресування протягом принаймні одного місяця [33, 44].

Клінічні прояви РС мають різноманітний характер та можуть варіювати залежно від локалізації демієлінізуючого процесу, ступеня активності та типу перебігу захворювання [12]. Зазвичай, ураження розташовуються в декількох різних відділах нервової системи, тому пацієнти з РС мають широкий спектр різноманітних клінічних симптомів [13].

Клінічні симптоми та прояви, які найчастіше спостерігаються у пацієнтів з РС такі як:

Сенсорні порушення, які є найбільш поширеними проявами РС та можуть проявлятися парестезією, дизестезією або гіпестезією (зниження/втрата чутливості або оніміння) [13, 45, 46]. Ці симптоми можуть бути періодичними або постійними. Також, характерним є симптом Лермітта, коли при згинанні шиї у пацієнта з'являється відчуття «електричного удару» або подібне до нього, яке поширюється вниз по хребту та в одну або кілька кінцівок. Наявність симптому Лермітта вказує на локалізацію патологічного процесу у шийному відділі спинного мозку. Сенсорні розлади які пов'язані із загостренням РС, зазвичай зникають, але іноді можуть переростати у хронічний нейропатичний біль [46, 47].

Рухові, моторні розлади характеризуються слабкістю кінцівок, яка може проявлятися монопарезом, геміпарезом або парапарезом [13, 48, 49]. Іноді слабкість стає помітною лише під час навантаження та часто супроводжується спастичністю. На додаток до спастичності виникає гіперрефлексія та патологічні рефлекси, такі як симптом Бабінського. Іноді глибокі сухожильні рефлекси можуть бути ослаблені або відсутні, якщо вогнища демієлінізації локалізуються у спинному мозку та перешкоджають передачі аферентних сигналів від рецепторів

розтягування до нижніх моторних нейронів, тим самим симулюючи пошкодження периферичних нервів [13, 48, 49].

Зорові порушення, які виникають через неврит зорового нерва, є поширеним симптомом у пацієнтів з РС [50-52]. Вони характеризуються втратою зору, яка може бути повною або частковою. Втрата зору може бути повною або частковою, а пацієнти часто описують появу "скотоми", ділянки ослабленого або розмитого зору в монокулярному полі зору. Розміри скотоми можуть варіюватися, а втрата зору може проявлятися незначним зниженням зору, переважно впливаючи на кольоровий зір. Неврит зорового нерва досить часто супроводжується болем під час рухів очей та зазвичай спричинений запаленням та демієлінізацією зорового нерва [51, 52]. При відносній блідості диска зорового нерва на фоні втрати мієліну поблизу сітківки може спостерігатися папіліт головки нерва (легкий набряк) та венозна оболонка судин сітківки, що виникає внаслідок трансендотеліальної міграції лімфоцитів [51, 52].

При окорухових розладах як правило страждають окоруховий, трійчастий, відвідний та лицьовий черепно-мозкові нерви, а також нерви бульбарної групи [50-52].

Статико-координаторні порушення можуть проявлятися у формі атаксії, тремору та запаморочення [53-55]. Атаксія, яка характеризується порушенням координації рухів та рівноваги під час ходіння може бути спричинена ураженнями, що впливають на аферентні або еферентні шляхи мозочка [53-55]. Тремор може бути легким та проявляючись лише під час тестів на координацію кінцівок, або навіть важким та інвалідизуючим. Запаморочення у пацієнтів з РС може виникнути в будь-який момент захворювання та бути короткочасним або тривати декілька днів або навіть тижнів. Іноді, запаморочення асоціюється з іншими ознаками патології стовбура мозку, такими як втрата чутливості обличчя або диплопія [55].

Диплопія є поширеним симптомом та виникає через недостатність окорухових нервів [51, 52, 56].

Синдром "постійної втоми" є одним з типових проявів РС, який може виникати з різних причин [57-59]. Він може спровокуватися фізичними

навантаженнями, коли слабкість виникає внаслідок нервово-м'язової втоми. Також, цей синдром може проявлятися як наслідок вегетативних симптомів депресії або виникнути у зв'язку з безсонням, що призводить до денної сонливості [58]. Нерідко втома може виникати пізно вдень або супроводжувати пацієнта після пробудження, а потім залишатися присутньою протягом усього дня, надаючи відчуття загальної млявості [57-59].

Порушення функції тазових органів (затримка та/або нетримання сечовипускання та/або дефекації) пацієнти часто описують симптоми як позиви до сечовипускання, почастішання або нерегулярне сечовипускання, а також проблеми з утриманням сечі [60-62]. Ці ознаки, як правило, вказують на наявність спастичного сечового міхура, коли міхур тонічно скорочений та не може повністю видаляти сечу, або на денервованій сечовий міхур, який не скорочується належним чином і може переповнюватися. Порушення дефекації часто спостерігається при РС та може бути викликано ураженнями спинного мозку [60-62].

Дизартрія проявляється порушенням артикуляції та мовленнєвого ритму. Це порушення може бути результатом ураження нервово-м'язового контролю, що відбувається внаслідок демієлінізації нервових волокон у мозкових структурах, відповідальних за мовлення [63, 64].

Дисфагія характеризується утрудненням ковтання їжі або рідини, деякі пацієнти можуть мати порушення глоткового рефлексу, яке може призвести до аспірації. Дисфагія виникає частіше на пізніх стадіях захворювання [65, 66].

Когнітивні порушення при РС виникають приблизно від 40 до 70% пацієнтів протягом життя, й можуть спостерігатися як на пізніх, так і ранніх стадіях захворювання [16, 67, 68]. Існують дані, що когнітивні порушення можуть навіть випереджати інші симптоми більше ніж на рік та бути одними з основних проявів захворювання [68, 69].

Когнітивні порушення є досить розповсюдженими при РС та можуть бути основною причиною інвалідності, зниження функціональності хворих та погіршення якості їх життя. Пацієнти з РС при наявності когнітивної дисфункції

більш інвалідизовані та соціально дезадаптовані, ніж хворі на РС без когнітивних порушень [15, 16, 70].

Когнітивні порушення при розсіяному склерозі можуть проявлятися: зниженням інтелекту, швидкості обробки інформації, короткочасної (оперативної) пам'яті (включаючи труднощі з навчанням, забудькуватість, особливо пригадування нещодавно запам'ятованої інформації), зорово-просторових навичок, виконавчих функцій, словесного володіння та плавності мовлення, дефіциту комплексної уваги, порушенням поведінки, сповільненістю пізнавальних та емоційних функцій [15, 16, 70].

Існують дані про те, що на ранніх стадіях РС найбільший дефіцит спостерігається у швидкості обробки інформації та виконавчих функціях та/або уваги, а в подальшому, з прогресуванням захворювання, страждають домени пам'яті [68, 71]. Також, в деяких дослідженнях повідомлялось, що зниження швидкості обробки інформації може бути виявлено, навіть у пацієнтів яких вперше діагностовано РРРС [72, 73].

Саме уповільнена швидкість обробки інформації є характерною ознакою когнітивного дефіциту при РС. Порушення в області обробки інформації, включає підвищене відволікання та уповільнення розумового функціонування, що впливає на звичну діяльність пацієнтів та участь у повсякденному житті [68, 74].

Як і всі симптоми РС, когнітивні порушення можуть бути дуже різноманітними та відрізнятися за тяжкістю та ступенем прогресування. У деяких пацієнтів когнітивна дисфункція може прогресувати повільно, а в інших може спостерігатися значне зниження когнітивних функцій. Інколи, когнітивні порушення можуть бути відносно помірними та легко компенсуватися, тоді як інші можуть впливати на функціонування в основних сферах повсякденного життя [72].

Однак, не всі пацієнти з РС мають когнітивні порушення, навіть за наявності ураження сірої та білої речовини. Зростає кількість даних про існування когнітивного резерву, який захищає від прогресування когнітивної дисфункції та може відтермінувати її. Дослідники вважають, що на когнітивний резерв можуть

впливати генетичні фактори, преморбідні особливості, рівень освіти, мовні здібності та професійна діяльність [75].

В дослідженні Ralph H. B. Benedict, Sarah A. Morrow, Bianca Weinstock Guttman та співавторів протестували 91 пацієнта з РС двічі, з інтервалом приблизно в 5 років. Тестування за Symbol Digit Modalities Test (SDMT) не показали суттєвих змін у когнітивних функціях у пацієнтів з освітою більше ніж 14 років, тоді як у пацієнтів з освітою менше ніж 14 років вони значно знизились. Таким чином, більший когнітивний резерв, може бути пов'язаний з рівнем освіти та більшою кількістю років навчання [76].

Вплив тривалості захворювання на когнітивні порушення у пацієнтів з РС залишається суперечливим. В деяких дослідженнях повідомляється про відсутність кореляції між тривалістю захворювання та когнітивними функціями [77], проте тенденція до збільшення частоти когнітивних порушень була виявлена у пацієнтів з більшою тривалістю захворювання [73].

Багато досліджень свідчать про те, що тривалість захворювання може бути основним фактором, що сприяє погіршенню когнітивних функцій при РС. Існує переконлива думка, що когнітивні порушення виникають у пацієнтів протягом тривалого часу (10–20 років), проте втрата обсягу мозку відбувається навіть на ранніх стадіях розсіяного склерозу і може прогресувати протягом короткого проміжку часу [73, 78].

В одному з досліджень було показано, що зниження когнітивних здібностей протягом перших 10 років при РРРС було значною мірою пов'язане з появою нових уражень головного мозку у лобній, скроневій та тім'яній частках. Когнітивні порушення були виявлені у пацієнтів з РРРС із тривалістю захворювання менше трьох років і балами EDSS нижче 3,0 та ймовірно пов'язані зі зменшення об'єму таламуса [79].

За результатами проспективного дослідження Euphrosyna Koutsouraki, Thaleia Kalatha та співавторів у більшості пацієнтів з РС були виявили легкі когнітивні порушення з легким впливом на повсякденну діяльність. Було виявлено кореляцію між когнітивним дефіцитом і тривалістю РС, а також між когнітивними

порушеннями та типом захворювання. За висновками авторів, оцінка когнітивних функцій повинна бути включена в регулярний скринінг пацієнтів з РС, оскільки вони суттєво корелюють із прогресуванням захворювання [80].

В іншому дослідженні було оцінено вплив інвалідності, тривалості та типу захворювання на когнітивні функції у пацієнтів з РС. Було обстежено 60 пацієнтів з РС, когнітивні функції оцінювали за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA). За результатами у 84,2 % пацієнтів з балом $\leq 4,5$ за розширеною шкалою інвалідизації (EDSS) мали когнітивну дисфункцію. Було виявлено, що більша тривалість захворювання та інвалідизація, прогресуючий тип РС достовірно корелювали зі зниженням когнітивних функцій. Частіше, когнітивні порушення були виявлені у пацієнтів з прогресуючим типом перебігу РС та більш тривалим стажем захворювання, особливо у сферах виконавчих функцій та мови [81].

1.2. Сучасний погляд на патогенез розвитку розсіяного склерозу.

Патогенез РС є складним механізмом, який включає в себе імунні реакції, демієлінізацію та пошкодження нейронів, та залишається предметом подальших досліджень для детального розуміння цього захворювання [8, 10-12].

Відомо, що ураження можуть виникати в будь-якій ділянці центральної нервової системи з залученням перивентрикулярної білої речовини, мозолистого тіла, зорових нервів та дорсального відділу спинного мозку. Ураження складаються з ділянок втрати мієліну та олігодендроцитів, що супроводжується інфільтраціями запальних клітин, включаючи лімфоцити та макрофаги. Вогнищева втрата мієліну вказує на високоспецифічний процес демієлінізації. Відносне збереження аксонів і нейронів у цих ураженнях допомагає відрізнити РС від інших деструктивних патологічних процесів, які супроводжуються вогнищевим запаленням. Хоча відносне збереження аксонів у вогнищах РС є визначальною ознакою захворювання, перетин аксонів відбувається, і є незворотним та ймовірно, призводить до загибелі нейронів через валлерівську дегенерацію [8, 10, 11, 82-85].

Усі активні або гострі ураження РС мають ознаки вогнищового запального процесу з інфільтратами Т-клітин, плазматичних клітин і макрофагів, заповнених мієліновими уламками. Як і хронічні, активні ураження характеризуються демієлінізацією з відносним збереженням аксонів. Деякі вогнища містять відкладення антитіл і комплекменту, що свідчить про активацію гуморальної імунної системи. Інші вогнища характеризуються значною втратою олігодендрогліальних клітин [8, 10, 11, 82-85].

Основну роль в розвитку захворювання відіграє імунна аутоагресія з пошкодженням мієліну та аксонів (демієлінізація та аксональний розрив). Це припущення ґрунтується на виявленні зниженої кількості та активності циркулюючих Т-клітин, що корелює із загостренням симптомів захворювання. В багатьох дослідженнях показано, що кількість Т-клітин знижується під час рецидиву та відновлюється під час ремісії у пацієнтів з РС. Роль імунних механізмів у патогенезі РС також була підтверджена гістологічними дослідженнями, які вказують на наявність лейкоцитарного інфільтрату в бляшках у ЦНС [8, 10, 11, 82-85].

Одним із найбільш суттєвих доказів, що підтверджують імунні механізми захворювання, є виявлення антитіл лейкоцитів, специфічних до мозкових антигенів. Ці аутоагресивні Т-лімфоцити можуть долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і ініціювати руйнування мієліну в ЦНС [8, 10, 11, 82-85].

Порушення цілісності ГЕБ є одним із початкових етапів у патогенезі РС, який необхідний для аутореактивної Т-клітинної інфільтрації ЦНС. Як тільки цілісність ГЕБ порушується, це може призвести до інфільтрації ЦНС активованими лімфоцитами, чому сприяє підвищена експресія молекул адгезії на ендотеліальних клітинах та запальних цитокінів [8, 10, 11, 82-85].

CD4+Т-лімфоцити відіграють ключову роль в ініціації та підтримці аутоімунної відповіді при РС. CD8+ Т-клітин відіграють важливу роль у пошкодженні мієліну та запаленні. Загальноприйнято, що цитокіни, що виділяються клітинами Th1, такі як IFN- γ і TNF- β , можуть активувати макрофаги, що призводить до пошкодження олігодендроцитів та до патологічної мієлінізації.

Інгібування клітин Th1 і/або Th17 і збільшення кількості циркулюючих Treg може пригнічувати прогресування РС. Саме, CD8+Т-клітини, а не CD4+-лімфоцити, були більш характерними для бляшок РС [23, 86-89].

На додаток до міграції аутореактивних лімфоцитів через ГЕБ, було показано, що знижена регуляторна функція Т-клітин сприяє аутоімунній відповіді при РС. Гіперактивація клітин Th1 може призвести до пошкодження тканин і хронічного запалення, яке часто зустрічається при аутоімунних захворюваннях. Відомо, що клітини Th17 секретують високі рівні інтерлейкінів (IL) 17A, IL-17F, IL-21 і низьку продукцію інтерферону γ (IFN- γ). Цитокини, такі як TGF- β , IL-6, IL-1 β та IL-23, беруть участь у розвитку та підтримці Th17. Відомо, що підвищення рівня прозапальних цитокінів у крові та спинномозковій рідині прискорює демієлінізацію та пошкодження аксонів у ЦНС [23, 86-89].

IL-6 є багатофункціональним цитокином, що виробляється широким спектром імунних клітин і відіграє важливу роль у регуляції імунної системи. Він незамінний у розвитку клітин Th17, антигенспецифічних цитотоксичних Т-клітин і моноцитів [88]. Було виявлено, що для підтримки клітин Th17 потрібна постійна передача сигналів IL-6. Таким чином, вищий рівень IL-6 може означати гірший перебіг захворювання через гіперактивацію шляху Th17 [87-89].

В деяких дослідженнях, у хворих на РС імуногістохімічними методами було продемонстровано наявність і переважне розташування IL-6 у гострих і хронічних активних бляшках. Рівні IL-6 у сироватці та спинномозковій рідині були значно вищі у хворих на РС порівняно з групою контролю [89].

В іншому дослідженні, вищі значення IL-6 спинномозкової рідини на момент встановлення діагнозу (середня тривалість захворювання шість місяців) корелювали із більшою кількістю рецидивів, вищим ступенем активності за даними MPT та більшим балом за шкалою EDSS [88].

1.3. Сучасні дані про роль нейротрофічних факторів та факторів запалення у формуванні клініко-структурних порушень у хворих на розсіяний склероз.

Мозковий нейротрофічний фактор (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) – це білок з класу цитокінів, сімейства факторів росту і підродини нейротрофінів, що виявляється в гліальних і переважно в нейрональних клітинах. BDNF синтезується у вигляді білка-попередника з молекулярною масою 32-35 кДа (pro-BDNF), який піддається редагуванню в комплексі Гольджі до утворення біологічно активного зрілого BDNF (mBDNF) з молекулярною масою 13 кДа. Зрілий BDNF іннервує тирозінкіназний B рецептор (TrkB), що запускає каскади фосфорилування і призводить до синтезу білка, росту аксонів, дозріванню дендритів і підвищенню синаптичної пластичності. TrkB і BDNF запускають внутрішньоклітинні каскади, які керують розвитком та пластичністю нейронів, клітинним циклом і апоптозом [90-96].

З точки зору патогенезу, формування когнітивних порушень при нейродегенеративних захворюваннях тісно пов'язане з такими процесами, як нейрогенез та нейропластичність [90-95].

Відомо, що BDNF впливає на механізми нейропластичності, регулюючи формування нових синапсів, стимулюють виживання, міграцію, проліферацію, регенерацію нейронів, арборизацію (розгалуження дендритів) і спраутінг (зростання аксонів) в напрямку клітин мішеней, забезпечують пластичність синапсів, активність іонних каналів і рецепторів нейромедіаторів. Крім цього, BDNF впливає на мієлінізацію і ремієлінізацію, регулюючи як швидкість, так і вираженість апоптозу, контролює розвиток й виживання холінергічних та ГАМК-ергічних нейронів мозку, які відіграють важливу роль у процесах навчання і пам'яті. Встановлено, що вміст BDNF в сироватці крові відображає його концентрацію в мозковій тканині [90-96].

BDNF грає важливу роль в нейропластичності дорослого мозку, а також бере участь в регуляції росту та виживанні нейронів центральної та периферичної нервової системи. Нейропластичність – це здатність нервової тканини створювати нові зв'язки, спрямовані на перебудову, адаптацію, мінливість і самовідновлення.

Саме нейропластичність є основою розвитку людини, її навчання та особливостей пам'яті [93-95].

Одним з головних процесів нейропластичності є нейроногенез - постійна генерація нервових клітин в зубчастій звивині гіпокампа, нюховій цибулині та смугастому тілі. Щодня в гіпокампі людини утворюється близько 700 нервових клітин (що становить 1,75% від загального числа клітин в гіпокампі). Існують деякі чинники, що призводять до активації нейрогенезу, зокрема фізична активність, продовження навчання, дієта, утворення деяких речовин (ГАМК, глутамат, нейротрофічні фактори) [95].

Сучасні дослідження зосереджені на пошуку біомаркерів РС для прогнозування швидкості прогресування захворювання та оцінки ефективності терапії. Перспективним маркером може слугувати мозковий нейротрофічний фактор (BDNF) [97-99].

В літературі існують поодинокі дані щодо можливості використання BDNF як маркеру РС. Sarchielli P. та співавтори обстежили 35 пацієнтів, хворих на РС, 20 з рецидивуючо-ремітуючим типом і 15 з вторинно-прогресуючим. У контрольну групу увійшли 20 пацієнтів зіставні за віком та статтю. Було встановлено, що рівень BDNF в супернатанті стимульованих МКПК був вище під час рецидиву при рецидивуючо-ремітуючому типі РС, ніж під час фази клінічної стабільності. Також, авторами отримані дані про зниження концентрації BDNF в стимульованих МКПК при вторинно-прогресуючому типі РС, порівняно з контрольною групою [21, 100].

Azoulay D. та співавтори виявили знижений рівень BDNF в сироватці крові та лікворі у пацієнтів з PPPC. Автори зазначили, що BDNF може чинити нейропротекторну дію при РС, а імуномодулююча терапія, може посилити дію цього механізму [101].

Yoshimura S. та співавтори вимірювали рівень BDNF у сироватці крові 74 хворих на РС та 86 пацієнтів з іншими неврологічними захворюваннями. У групу контролю увійшли 32 пацієнти. Були отримані дані про значне збільшення продукції BDNF у пацієнтів з РС в порівнянні із контрольною групою та пацієнтами, що страждають іншими неврологічними захворюваннями. Найбільш

високі показники BDNF мали хворі на РС молодого віку. Була виявлена тенденція до збільшення BDNF з віком у здорових осіб, у пацієнтів з РС такої закономірності не виявлено. Також, авторами висловлено припущення про взаємозв'язок даного фактору з тяжкістю захворювання, оскільки були отримані дані про високу концентрацію BDNF у пацієнтів з великою кількістю загострень [102].

Comini-Frota E.R. та співавтори визначали рівень BDNF у сироватці крові 28 хворих на РС та 28 здорових осіб. Рівень BDNF вимірювали методом імуноферментного аналізу. Був встановлений зв'язок між сироватковою концентрацією BDNF у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом РС та кількістю вогнищ в головному мозку, що накопичують гадоліній при проведенні МРТ в режимі T2/ FLAIR. На підставі цих даних автори вважають, що концентрація BDNF в сироватці крові може розглядатися як перспективний біомаркер у пацієнтів розсіяним склерозом, що відображає тяжкість ураження ЦНС [103, 104].

В останні роки зростає інтерес до висновків методів нейровізуалізації та пошуку біомаркерів для діагностики когнітивних порушень при РС. Перспективним маркером може бути мозковий нейротрофічний фактор (BDNF) [97-99]. Проте, можливість використання BDNF потребує подальшого вивчення, що дасть змогу розробити алгоритми ранньої діагностики та прогнозування швидкості прогресування захворювання, а також поглибити уявлення про місце BDNF у патоморфологічному ланцюгу ураження нервової системи при РС.

1.4. Принципи сучасної діагностики та лікування різних форм розсіяного склерозу.

Основним методом у стандартах діагностики та ведення хворих на РС є нейровізуалізаційне обстеження за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) з контрастним підсиленням [142-144]. Результати МРТ використовуються для підтвердження наявності та поширення структурних пошкоджень речовини головного та спинного мозку в просторі та часі уражень, характерних для запальної демієлінізації, та оцінки структури вогнищ [142, 143, 145], що відіграє значну роль

для ранньої діагностики, моніторингу прогресування захворювання та ефективності лікування у пацієнтів з РС.

Для підтвердження наявності поширення в просторі та часі уражень за даними МРТ використовуються діагностичні критерії McDonald 2018 та MAGNIMS 2016 [146-148]. Дисемінація в просторі включає наступні критерії:

1. Об'єктивні клінічні ознаки ≥ 2 уражень або об'єктивні клінічні ознаки 1 ураження з обґрунтованими даними анамнезу попереднього нападу, що включав іншу ділянку ЦНС або 2. ураження ≥ 1 T2 принаймні у 2 із 4 типових для РС ділянок ЦНС (перивентрикулярна, юкстакортикальна, інфратенторіальна, спинний мозок).

Дисемінація у часі: 1. ≥ 2 напади між якими пройшов мінімум 1 місяць або

2. одночасна наявність безсимптомних уражень, що підсилюють і не підсилюють гадоліній, у будь-який час або 3. нове ураження, що посилює T2 та/або гадоліній, на контрольній МРТ незалежно від часу її проведення з посиленням на попередні сканування.

МРТ є найбільш чутливим методом виявлення навіть безсимптомної дисемінації уражень. Чутливість даного методу діагностики РС протягом першого року після одноразового нападу становить 94%, специфічність – 83% [149].

МРТ з контрастуванням гадолінієм, що включає T1 та T2-зважену візуалізацію, використовується для виявлення вогнищ демієлінізації, визначення активності нових вогнищ та кількісної оцінки атрофії тканин [143]. Більшість активних вогнищ ураження при РС, що посилюються контрастною речовиною, є гіперінтенсивними на T2-зваженому зображенні. T2-гіперінтенсивні вогнища виникають у різних відділах ЦНС, з типовим розподілом у перивентрикулярній білій речовині більше, ніж у периферичній білій речовині, але вони зазвичай зустрічаються в обох областях [142, 143]. У білій речовині T2-ураження можуть бути дискретними (відокремленими від поверхні шлуночка) або периферичними, коли вогнища торкаються сірої речовини (юкстакортикально). Ураження можуть поширюватися на сіру та білу речовину (прилеглу до кори), або рідше, за даними МРТ, можуть повністю знаходитись всередині.

Ряд досліджень продемонстрували, що запальна демієлінізація та пошкодження аксонів мозолистого тіла є характерними ознаками РС і можуть частково пояснити погіршення когнітивних функцій [150]. При цьому ураження мозолистого тіла призводить до зниження швидкості обробки інформації, пам'яті, виконавчих та вербальних функцій [151].

В деяких дослідженнях було визначено, що ділянка мозолистого тіла була найбільш чутливим МРТ-маркером порушення пам'яті та швидкості обробки інформації [152]. Атрофія мозолистого тіла передбачає клінічно значуще зниження когнітивних функцій, що впливає на якість життя пацієнтів з РС та їх працездатність [151, 153].

Лікування РС охоплює широкий спектр методів, які варіюють в залежності від типу перебігу захворювання та індивідуальних особливостей пацієнта. В цілому лікування РС можна розділити на три категорії:

- лікування гострого рецидиву
- лікування, що препаратами, що змінюють перебіг РС.
- симптоматичні методи лікування.

Якщо рецидив призводить до помірних або тяжких функціональних порушень, слід розглянути терапію високими дозами кортикостероїдів (метилпреднізолону) в дозі 500–1000 мг на добу протягом 3–5 днів згідно з рекомендаціями. Деякі дослідження продемонстрували не меншу ефективність перорального метилпреднізолону порівняно з внутрішньовенним за умови достатньо високої дози (1 г/день протягом 3 днів). Хоча кортикостероїди не впливають на перебіг захворювання, проте вони мають тенденцію скорочувати тривалість рецидиву. Інколи використовується плазмообмін, як допоміжна терапія або окремо, якщо рецидив швидко прогресує або є важким [33, 105, 107].

Хворобо-модифікуюча терапія (ХМТ) є важливим аспектом для ведення пацієнтів з РРРС. Ця терапія призначена для зміни або сповільнення перебігу захворювання, запобігання нових рецидивів, зменшення активності хвороби (зниження кількості уражень у головному та спинному мозку), а також покращення якості життя пацієнтів [34, 107].

ХМТ включає в себе широке різноманіття лікарських засобів, що мають різні механізми дії та ефективності. Механізми дії ХМТ можуть впливати на різні аспекти імунної системи, запобігаючи запаленню та демієлінізації аби сповільнювати перехід між рецидивами та ремісіями. Препарати для ХМТ можуть бути призначені для перорального прийому, внутрішньовенного введення або навіть для створення імплантів, які вивільняють активні речовини протягом тривалого часу. Кожен препарат має свою ефективність та побічні ефекти, які слід враховувати при виборі терапії [108-110].

Вибір конкретного препарату для ХМТ часто залежить від індивідуальних характеристик пацієнта, таких як тип та активність хвороби, наявність інших (супутніх) захворювань та побічних ефектів. Це важливо враховувати при розробці індивідуалізованих планів лікування для пацієнтів з РС [107].

Вибір ХМТ є складним процесом, який вимагає уважного розгляду багатьох факторів. Ось деякі ключові аспекти, які слід враховувати при виборі ХМТ:

- Тип РС. Терапія може відрізнитися залежно від типу хвороби, тому важливо правильно класифікувати тип перебігу РС перед вибором ХМТ.
- Ступінь активності хвороби. Активність РС може бути визначена за допомогою клінічних симптомів, результатів обстежень (наприклад, МРТ головного та спинного мозку), а також історії рецидивів. ХМТ може бути призначена для зменшення активності хвороби та запобігання подальшого загострення.
- Індивідуальні характеристики пацієнта. Враховується вік, стать, загальний стан здоров'я, скарги пацієнта, анамнез захворювання та життя.
- Побічні ефекти. Різні ХМТ можуть мати різні побічні ефекти. Важливо прораховувати можливі ризики та користь кожного препарату для пацієнта [107, 108].

Враховуючи ці аспекти, лікар може рекомендувати конкретні ХМТ, які найбільше відповідають потребам та характеристикам конкретного пацієнта.

Найбільш поширеними ХМТ для РС є препарати, які впливають на імунну систему, серед них можна виділити: бета-інтерферони (знижують активність

імунної системи та зменшують кількість рецидивів у хворих на РС) [111-113], Глатірамеру ацетат (модифікує імунну відповідь та сповільнює прогресування хвороби) [114-116], Фінголімод (перешкоджає виходу лімфоцитів з лімфатичних вузлів, що зменшує їх кількість в крові та в тканинах) [109, 117, 118], Наталізумаб (запобігає міграції лейкоцитів в центральну нервову систему, тим самим знижуючи кількість уражень) [119-121], Алемтузумаб (має імуномодулюючу дію та призначається для лікування РППС) [122, 123], Окрелізумаб (містить моноклональні антитіла проти CD20 та впливає на В-клітини, що може зменшити кількість рецидивів та уражень) [124, 125].

Ці препарати можуть бути призначені як монотерапія або в комбінації з іншими ХМТ залежно від відповіді на лікування та індивідуальних особливостей пацієнта. Важливо враховувати потенційні побічні ефекти цих препаратів та регулярно проводити моніторинг стану пацієнта під час лікування [108, 110].

Деякі дослідження показали значне зниження частоти рецидивів та втрати працездатності у лікування інтерфероном β 1-b (IFN β 1-b) пацієнтів з ВППС. IFN β 1-b може знижувати частоту рецидивів та інвалідизацію у пацієнтів, які нещодавно перейшли з РППС на ВППС і все ще мають рецидиви. IFN β 1-b, ймовірно, не принесе покращення пацієнтам у яких хвороба прогресує без рецидивів. Мітоксантрон також показаний пацієнтам із ВППС, у яких спостерігаються рецидиви [41, 113].

Для лікування ПППС рекомендовано використання окрелізумабу, який був схвалений FDA (Food and Drug Administration) для цього типу перебігу РС. В одному мультицентровому контрольованому дослідженні, окрелізумаб показав зменшення прогресування інвалідизації на 24% порівняно з плацебо. Додатково позитивний терапевтичний ефект був показаний для тестів 25-Foot Walk Test (показник амбулаторної функції), 9-hole Peg Test (використовується для вимірювання спритності пальців) та на МРТ дослідженні [126].

Існує дві основні напрями щодо того, як слід використовувати ХМТ: Індукція – коли високоефективні препарати використовуються на ранніх стадіях захворювання, щоб, можливо, запобігти наростанню інвалідності, незважаючи на появу побічних ефектів.

Ескалація – починаючи з менш ефективної, але потенційно безпечнішої терапії з подальшим збільшенням дозування, якщо лікування не дало значного ефекту [127, 128].

Клінічний моніторинг і МРТ дослідження мають першорядне значення для вимірювання відповіді від призначеного лікування, але наразі відсутні довгострокові дані щодо режимів індукції проти ескалації. Крім того, при розгляді ХМТ слід зауважити, що було проведено лише кілька прямих порівняльних випробувань, і тому результати між дослідженнями слід інтерпретувати з деякою обережністю [127-129].

Симптоматичне лікування РС має на меті полегшити симптоми та покращити якість життя пацієнтів [130-132]. Воно може включати використання міорелаксантів, фізіотерапії, реабілітаційних програм та ортопедичних виробів для м'язової спастичності [131]; фізичну терапію, вправи, планування активності та відпочинку для лікування втоми [132]; антидепресанти, анксиолітики, психотерапію та підтримуючі групи для боротьби з депресією та тривогою [133]; анальгетики, антиконвульсанти, фізіотерапію, масаж та дозовану активність для зменшення болю [134]; а також ліки для полегшення засинання, когнітивну поведінкову терапію, управління стресом та релаксаційні техніки для вирішення проблем зі сном [135].

При виборі методу лікування важливо враховувати індивідуальні потреби та особливості симптомів кожного пацієнта при розробці плану лікування.

Висновки до розділу 1

Отже, розсіяний склероз – це хронічне аутоімунне захворювання центральної нервової системи, яке призводить до демієлінізації та пошкодження аксонів, викликаючи широкий спектр симптомів, включаючи когнітивні порушення. Епідеміологічні дослідження останніх років доводять невідпинне зростання кількості хворих на РС у світі, що підтверджує епідеміологічну значущість цього захворювання.

Когнітивні порушення є одним із найважливіших аспектів клінічної картини РС, які суттєво впливають на якість життя пацієнтів. За даними літератури,

когнітивні розлади виявляються у 40-70% хворих на РС та проявляються зниженням швидкості обробки інформації, пам'яті, уваги та виконавчих функцій. Високий відсоток виникнення когнітивних порушень підкреслює необхідність удосконалення методів ранньої діагностики, що дозволить своєчасно виявляти та коригувати ці порушення.

Незважаючи на численні дослідження, багато аспектів когнітивних порушень при РС залишаються недостатньо вивченими. Зокрема, роль нейротрофічних факторів, таких як BDNF, у підтримці нейропластичності та когнітивних функцій, а також механізми дії запальних процесів та їхній вплив на різні аспекти когнітивного функціонування потребують подальшого вивчення.

Таким чином, подальше дослідження когнітивних порушень при РС, оптимізація методів прогнозування та удосконалення ранньої діагностики цих порушень допоможе розробити ефективні стратегії лікування, що сприятиме покращенню якості життя хворих на РС, зменшенню рівня інвалідизації та соціальної дезадаптації.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

1. Teslenko O. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. International scientific interdisciplinary conference; Харків. Харків: ХНМУ, 2020. с. 156-158.
2. Teslenko O. Beneficial effect of disease-modifying therapy on cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. International scientific interdisciplinary conference; Харків. Харків: ХНМУ, 2022. с. 139-140.
3. Teslenko O, Tovazhnyanska O. New markers for diagnosis and prognosis of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis (review). Inter Collegas. 2022;9(1):14-18. doi: 10.35339/ic.9.1.14-18.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дане комплексне клініко-неврологічне, нейропсихологічне, інструментальне та біохімічне дослідження було проведено із забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki) Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та дотримання стандартів належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку із використанням досягнень біології та медицини. Комісією з питань етики та біоетики при Харківському національному медичному університеті протокол № 4 від 15 вересня 2020 року. Збір персональної інформації та всі процедури, передбачені дослідженням, проводились лише після отримання інформованої згоди пацієнта.

Критеріями включення у дослідження були:

1. Пацієнти з встановленим за даними клініко-комп'ютерно-томографічного дослідження діагнозом рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз.
2. Вік пацієнтів від 20 до 65 років.
3. Підписана інформована згода на участь у дослідженні.

До дослідження не включались пацієнти:

1. Пацієнти з наявністю іншої неврологічної патології, психічних захворювань, важкої соматичної патології.
2. Пацієнти віком до 18 років та старше 65 років.
3. Вагітні жінки та представники незахищених груп населення.
4. Відмова пацієнта приймати участь у дослідженні на будь-якому етапі та небажання підписати інформовану згоду на участь у ньому.

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих на рецидивуючо-ремітуючий тип розсіяного склерозу

Було обстежено 72 пацієнти (жителів Харківської області), які перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні № 1 Комунального

некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» та спостерігалися в Навчально-науковому медичному центрі «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету зі встановленим діагнозом РС рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу відповідно до критеріїв McDonald (2018 рік). Вік хворих коливався в межах від 20 до 59 років. Всі обстежені хворі на РС після підписання інформованої згоди на участь у даному дослідженні пройшли ретельне неврологічне, нейропсихологічне, інструментальне та лабораторне обстеження. Ступінь тяжкості РРРС встановлювався відповідно до шкали інвалідизації за J. Kurtzke (EDSS).

Групу контролю склали 30 практично здорових осіб 15 чоловіків віком від 25 до 56 років (середній вік - $39,87 \pm 2,2$) та 15 жінок віком від 28 до 53 років (середній вік - $37,87 \pm 2,1$).

Пацієнтів було розподілене на 3 групи залежно від тривалості захворювання: у 1-шу групу увійшли 27 пацієнтів із тривалістю захворювання до 5 років (15 жінок та 12 чоловіків), середній вік пацієнтів – $36,5 \pm 2,1$ роки (діапазон 20- 54 роки), у 2-гу групу – 23 пацієнти з тривалістю захворювання від 5 до 10 років (16 жінок та 7 чоловіків), середній вік пацієнтів – $40,4 \pm 1,1$ роки (діапазон 33–54 роки), у 3-тю групу увійшли 22 пацієнти із тривалістю захворювання понад 10 років (13 жінок та 9 чоловіків), середній вік пацієнтів – $48,2 \pm 1,8$ роки (діапазон 32–59 років) (рис. 2.1).

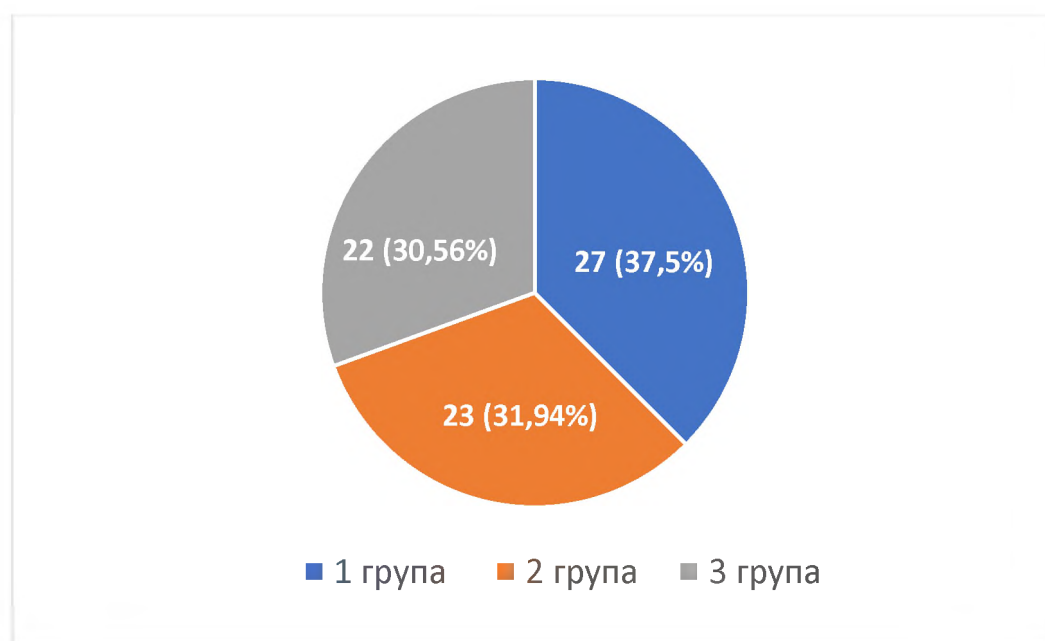


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів на групи в залежності від тривалості захворювання

Таблиця 2.1.

Розподіл пацієнтів з РРРС по групах за статтю

Стать	Групи						Всього (n, %)
	1 група		2 група		3 група		
	n	%	n	%	n	%	
Чоловіча	12	16,67 %	7	9,72 %	9	12,50 %	28 (38,89 %)
Жіноча	15	20,83 %	16	22,22 %	13	18,06 %	44 (61,11 %)
Всього:	27	37,50 %	23	31,94 %	22	30,56 %	100 %)

Як свідчать дані таблиці 2.1, в усіх групах обстежених пацієнтів, як й по групі в цілому, превалювали пацієнти жіночої статі, що збігається з численними епідеміологічними даними, що РС вдвічі частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків [29].

Середня тривалість захворювання у 1-й групі складала 2,17 роки (діапазон від 1 місяця до 4 років). Середня тривалість захворювання у 2-й групі складала 6,83 роки (діапазон від 5 до 10 років). У 3-й групі середня тривалість захворювання складала 16,86 роки (діапазон від 11 до 35 років).

Ступінь інвалідизації згідно із розширеною шкалою інвалідизації EDSS у пацієнтів 1-шої групи був в діапазоні від 1 до 5 балів, а середній бал складав $2,42 \pm 1,26$; у хворих 2-гої групи – діапазон був від 1,5 до 7 балів, середній бал складав $3,47 \pm 1,29$; у пацієнтів 3-ої групи – діапазон був від 2,5 до 6 балів, середній бал за EDSS – $4,36 \pm 1,28$.

Середня кількість загострень за останній рік у пацієнтів в 1-шій групі складала $1,59 \pm 1,34$, у 2-гій групі – $1,96 \pm 1,35$, у 3-тій групі – $2,91 \pm 1,35$.

При зборі анамнезу приділялась увага наявності інших факторів ризику розвитку когнітивних порушень (паління, надмірна вага, спадковість, серцево-судинна та ендокринна патологія, вплив екзогенних або ендогенних токсичних факторів, вживання алкоголю тощо).

Зі слів хворих, згідно з даними медичної документації та додаткового обстеження серед інших факторів ризику були визначені: паління – у 21 хворого (29,17 %), артеріальна гіпертонія – у 9 випадках (12,50 %), надмірна вага – у 7 пацієнтів (9,72 %). Слід зазначити, що у всіх обстежених хворих в жодному випадку не було визначено клінічних та лабораторних ознак цукрового діабету, інтоксикацій різного генезу, а також первинної патології нервової системи (травми, інфекції, спадкова патологія тощо).

Отже, узагальнюючи дані про розподіл хворих за статтю, віком, ступенем тяжкості захворювання можливо зробити висновок, що обрана група пацієнтів є репрезентативною, адекватно підбраною та відповідає статистичним показникам в популяції, а отримані в процесі дослідження дані є адекватними та можуть бути використаними при дослідженні контингенту хворих на РППС в цілому.

2.2. Методи та методики дослідження

Для вирішення визначених мети та завдань було використано комплекс сучасних досліджень – клінічні (клініко-неврологічні, нейропсихологічні дослідження (тестування за шкалами MoCA, SDMT, PASAT-3, HADS), інструментальні (МРТ головного мозку з контрастуванням), біохімічні (визначення рівня BDNF та інтерлейкіна-6) та статистичні методи.

2.2.1. Клініко-неврологічні методи

Перед участю в даному дослідженні від кожного пацієнта була отримана письмова інформована згода (Додаток Г). Клініко-неврологічне обстеження пацієнтів проводилося за спеціально розробленим протоколом. При проведенні обстеження хворих ми використовували формалізовані карти пацієнтів.

До клініко-неврологічного обстеження входили ретельне вивчення скарг (особливо детальний збір скарг з боку когнітивних функцій), анамнезу захворювання та життя (фіксувалися дата першого симптому та рік дебюту РС, а також вік пацієнта на момент початку захворювання, кількість загострень за останній рік, наявності супутньої патології в анамнезі), даних медичної

документації та попередніх інструментальних обстежень.

При оцінці неврологічного статусу приділяли увагу дослідженню функції черепно-мозкових нервів, виявленню ознак патології пірамідної системи: визначення м'язової сили та м'язового тону з верхніх та нижніх кінцівок, сухожильних, періостальних та черевних рефлексів, появу патологічних стопних знаків. Перевіряли стан статико-координаторної та чутливої систем. Визначали наявність бульбарних, псевдобульбарних розладів, порушення сфінктерних функцій.

Ступінь інвалідизації у пацієнтів з РС визначали за допомогою шкали EDSS (Expanded Disability Status Scale) – шкали оцінки функціональних систем ЦНС, яка використовується для оцінки тяжкості захворювання (ступеня інвалідизації), прогресування захворювання у пацієнтів з РС та ефективності лікування [136, 137].

В основу методики покладено оцінку ступеня неврологічних порушень з визначенням певного балу за шкалою функційних систем (FS): зорової функції (відсутність або зниження зору), стовбура мозку (порушення мови, ковтання, ністагм та інші), пірамідної (оцінюють м'язову слабкість або утруднену рухливість кінцівок), мозочкової (атаксія, втрата рівноваги, координації або тремор), сенсорної (оніміння або втрата чутливості), тазових органів (функції кишківника та/або сечового міхура), церебральної (проблеми з мисленням і пам'яттю). Також оцінюється дистанція ходьби та використання допоміжних засобів при ходьбі.

Загальний бал за шкалою EDSS складається з бальної системи з діапазоном від 0 (нормальний неврологічний статус) до 10 (смерть пацієнта внаслідок РС) та інтервалом 0,5 балів [31].

0 – норма, відсутні ознаки неврологічного дефіциту в будь-якій з функціональних систем, збережена амбулаторність;

1,0 – мінімальні ознаки в одній з функціональних систем, ознаки інвалідизації відсутні, збережена амбулаторність;

1,5 – мінімальні ознаки в більш ніж одній функціональній системі, ознаки інвалідизації відсутні, збережена амбулаторність;

2,0 – мінімальні ознаки інвалідизації в одній з функціональних систем, збережена амбулаторність;

2,5 – легка інвалідизація в одній з функціональних систем або мінімальна інвалідність у двох з функціональних системах;

3,0 – помірні ознаки інвалідизації в одній функціональній системі або легкі ознаки інвалідизації у трьох або чотирьох функціональних системах, збережена амбулаторність;

3,5 – помірні ознаки інвалідизації в одній функціональній системі та більш ніж мінімальна інвалідність у кількох інших функціональних системах, збережена амбулаторність;

4,0 – відносно виражені ознаки інвалідизації, самообслуговування збережене; пацієнт здатний пройти без сторонньої допомоги та відпочинку 500 м;

4,5 – відносно виражені ознаки інвалідизації, пацієнт може мати деякі обмеження повної активності або потребувати мінімальної допомоги. Пацієнт здатний пройти без сторонньої допомоги та відпочинку 300 м;

5,0 – виражені ознаки інвалідизації, яка заважає повноцінній повсякденній діяльності та здатності працювати повний день без спеціальних засобів. Пацієнт здатний пройти без сторонньої допомоги та відпочинку 200 м;

5,5 – виражені ознаки інвалідизації, що перешкоджають повноцінній повсякденній діяльності, пацієнт здатний пройти без сторонньої допомоги та відпочинку 100 м;

6,0 – пацієнт може пройти близько 100 м з відпочинком або без нього, проте потрібен допоміжний засіб для ходьби (палиця або милиця);

6,5 – пацієнту потрібна двобічна підтримка для ходьби (пара тростин, милиці), щоб пройти близько 20 м без відпочинку;

7,0 – пацієнт не може пройти понад 5 м, навіть зі сторонньою допомогою. використовує інвалідний візок; в інвалідному візку може самостійно пересуватися близько 12 годин на день;

7,5 – пацієнт не може зробити більш ніж кілька кроків, пересувається в інвалідному візку й може потребувати допомоги при пересуванні. Пацієнт може їздити самостійно в інвалідному візку;

8,0 – пацієнт прикутий до ліжка чи крісла, може бути не в ліжку більшу частину дня, зберігаються багато функцій самообслуговування;

8,5 – пацієнт практично обмежений у ліжку більшу частину дня, зберігаються деякі функції самообслуговування;

9,0 – пацієнт прикутий до ліжка, може спілкуватися та їсти/ковтати;

9,5 – пацієнт прикутий до ліжка, повністю потребує сторонньої допомоги, неможливо ефективно спілкуватися або їсти/ковтати.

2.2.2. Методики нейропсихологічного обстеження

Для дослідження рівня та особливостей функціонування когнітивних функцій використовувались наступні нейропсихологічні методики.

Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA) є швидким та надійним інструментом для визначення когнітивної дисфункції. Час виконання тесту MoCA приблизно 10 хвилин. Максимальний результат за цим тестом – 30 балів. Сума балів 26 та більше оцінюється як норма. Якщо обстежуваний набирає 25-19 балів це свідчить про наявність помірних когнітивних порушень, а 18 балів та менше вказує на наявність тяжких порушень когнітивної сфери. MoCA оцінює різні когнітивні домени: увагу, концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок і орієнтацію [138].

1. Зорово-конструктивні навички та виконавчі функції.

Альтернативний взаємозв'язок: Випробуваному необхідно намалювати лінію, що йде від цифри до літери у висхідному порядку (тобто починаючи від цифри «1» до літери «А», потім до цифри «2» і так далі).

Зараховується один бал, якщо обстежуваний успішно намалював наступний с: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д, без пересічних ліній. Бал не зараховується, якщо є будь-яка помилка, що не була негайно самостійно виправлена.

Куб: Випробуваному необхідно скопіювати малюнок (куб) настільки точно, наскільки це можливо. Зараховується один бал за точно виконаний малюнок.

Критерії оцінювання: малюнок повинен бути трьохмірно-просторовий, усі лінії повинні бути скопійовані, не повинно бути зайвих ліній, лінії повинні бути відносно паралельні й однакової довжини. Бал не зараховується, якщо не виконаний будь-який із перерахованих вище критеріїв.

Годинник: Обстежуваному необхідно намалювати годинник, поставити на циферблаті усі цифри та вказати час (10 хвилин на дванадцяті). Зараховується один бал за кожний із наступних трьох критеріїв:

- Контур (1 бал): циферблат повинен виглядати як коло, припустимі тільки незначні викривлення (наприклад, незначний дефект змикання кола);

- Цифри (1 бал): повинні бути присутні усі цифри циферблата, не повинно бути додаткових цифр; цифри повинні розташовуватися в правильному порядку й у відповідних квадрантах на циферблаті; римські цифри прийнятні; цифри можуть бути розташовані за межами контуру циферблата.

- Стрілки (1 бал): повинно бути дві стрілки, що спільно вказують на вірний час; годинна стрілка повинна бути чітко коротшою, аніж хвилинна; стрілки повинні розміщуватися в центрі циферблата і їх з'єднання повинне бути близько до центру годинника. Бал не зараховується за даний пункт, якщо будь-який із перерахованих вище критеріїв не дотримано.

2. Називання. Випробуваному необхідно по черзі назвати тварин починаючи зліва, вказуючи на кожний малюнок. Оцінювання: Один бал присуджується за кожну правильну відповідь: (1) верблюд, (2) лев, (3) носоріг.

3. Пам'ять. Обстежуваному зачитується список з 5 слів із частотою одне слово за секунду. Обстежуваному необхідно запам'ятати та повторити стільки слів, скільки він запам'ятав. Для оцінювання не має значення, у якому порядку пацієнт називає слова, для виконання завдання дається дві спроби. Другу спробу проводять через 5 хвилин. Необхідно позначити у відповідному полі названі пацієнтом слова в цій першій та другій спробі. Бали не присуджуються ні за першу, ні за другу спробу.

4. Увага. Повторення цифр у прямому порядку. Необхідно повторити цифри в тому ж порядку як вони були названі.

Повторення цифр у зворотному порядку. Необхідно повторити цифри у зворотному порядку. Додається один бал за кожне вірно виконане завдання.

Список літер: Випробуваному зачитується ряд літер із частотою одна літера за секунду після. Щоразу, як буде названа літера "А" пацієнту треба вдарити долонею по столу один раз, якщо буде названа інша літера вдаряти долонею не треба. Додається один бал, якщо немає помилок або є тільки одна помилка (помилкою вважається удар долонею при називанні іншої літери або відсутність удару при проголошенні літери "А").

Послідовне віднімання. Випробуваному необхідно відняти 7 від 100, потім від отриманого числа відняти ще 7 та продовжувати віднімати до п'яти разів. За правильно виконане завдання може бути максимально отримано три бали. Бали не присуджуються, якщо не було надано жодної правильної відповіді. Один бал присуджується за одну правильну відповідь, два бали – за дві або три правильні відповіді та три бали, якщо пацієнт дав чотири або п'ять правильних відповідей. Кожне віднімання оцінюється незалежно; якщо обстежуваний відповів неправильно, але потім правильно відняв 7 від неправильної відповіді, надається 1 бал за кожну правильну відповідь.

5. Повторення речень. Обстежуваному необхідно точно відтворити названі речення. Оцінювання: Додається 1 бал за кожне точно повторене речення. Не повинно бути пропусків, заміни /додавання слів.

Вербальна швидкість. Випробуваному необхідно назвати максимальну кількість слів на певну літеру за 1 хвилину. Можна називати будь-які слова, крім власних імен, чисел і слів, які мають однаковий корінь, але різні суфікси. Додається один бал, якщо обстежуваний назвав за одну хвилину 11 або більше слів.

6. Абстракція. Випробуваному необхідно пояснити, що спільне між двома словами: поїздом і велосипедом, лінійкою та годинником.

Оцінювання: Додається 1 бал за кожну правильну відповідь. Прийнятні наступні відповіді: Поїзд – велосипед, мається на увазі транспорт, засоби пересування, на обох можна їздити. Лінійка – годинник, вимірювальні інструменти, використовуються для виміру. Інші відповідні не можуть бути зараховані.

7. Відкладене повторювання. Обстежуваному необхідно назвати стільки слів, скільки він запам'ятав з попереднього завдання 3.

Оцінювання. Додається 1 бал за кожне назване слово без будь-яких підказок. Якщо обстежуваний не зміг згадати слова, йому надаються категоріальні підказки та/або множинний вибір. За відповіді з підказками бали не надаються. Підказки використовуються тільки для одержання клінічної інформації й можуть надати додаткову інформацію про тип розладу пам'яті. При розладі пам'яті, що характеризується утрудненням відтворення інформації, результат може бути покращений за допомогою підказок. При розладі пам'яті, що характеризується утрудненням запам'ятовування й зберігання інформації, результат не покращується за допомогою підказок.

8. Орієнтація. Випробуваному необхідно назвати точну дату, день тижня, місяць, рік, назву місця, де знаходиться пацієнт та назву міста. Додається один бал за кожну правильну відповідь.

Також, додається 1 бал, якщо обстежуваний здобув освіту 12 років або менше.

Symbol Digit Modalities Test (SDMT) є швидким тестом, який вимірює швидкість обробки інформації, пам'ять та увагу. У цьому тесті обстежуваному пропонується зіставити числа з відповідними символами в межах визначеного часу [139].

Загальна методика проведення тесту: Безпосередньо перед самим тестуванням пацієнту надається декілька тренувальних прикладів, що допомагає зрозуміти завдання та звикнути до нього. Випробуваний отримує аркуш з рядками символів, кожен з яких має відповідну цифру. Він повинен якнайшвидше перевести кожен символ у відповідну цифру. Час на виконання обмежений та складає 90 секунд.

Інтерпретація результатів: Після завершення тесту результати оцінюються, зазвичай за кількістю правильних відповідей. Оцінка результатів виконується порівняно з нормативними даними для вікової групи. Низький бал може свідчити про порушення когнітивних функцій, таких як увага, швидкість обробки та робоча пам'ять.

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) визначає швидкість обробки інформації та робочу пам'ять шляхом послідовного додавання чисел. PASAT-3 вимагає від пацієнта концентрації уваги та здатності вирішувати завдання за обмежений час [140].

Для проведення тестування відтворюється аудіозапис на якому звучить серія однозначних чисел, які відображаються із частотою одна кожні 3 секунди. Обстежуваному необхідно послухавши перші два числа, скласти їх і сказати свою відповідь, далі почувши наступне число, додати його до того, яке було на запису перед ним. Далі продовжувати додавати наступне число до кожного попереднього. Обстежуваному треба назвати не проміжну суму, а суму останніх двох чисел, які були озвучені на аудіозапису. Якщо він пропустив числа, необхідно послухати два наступні числа, скласти їх і продовжувати далі.

Перед початком проведенням самого тесту, проводиться хоча б одна тренувальну вправу. Як тільки пацієнт буде мати достатнє розуміння завдання, надасть дві або більше правильні відповіді (послідовні чи ні), можна переходити до тесту PASAT-3.

Під час тестування слід уникати розмов та усних обчислень під час тесту; вголос слід озвучувати лише відповіді пацієнта. Після п'яти послідовних «ні відповідей» слід швидко перенаправити пацієнта, сказавши «Продовжуй далі», але не зупиняти запис. Максимальна кількість правильних відповідей 60 балів.

Тест госпітальної тривожності та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) є надійним інструментом для визначення рівня тривожності та депресії у пацієнтів з РС [141]. Шкала HADS складається з двох підшкал: підшкали «тривога» («anxiety») і підшкали «депресія» («depression»). Загалом шкалу складають 14 тверджень, для кожного з яких запропоновані 4 варіанти відповіді. Варіанти відповідей відображають градації вираженості ознаки та кодуються відповідно збільшенню тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 4-х (максимальна виразність).

Загальна методика проведення тесту: Випробуваний самостійно заповнює тестування HADS, відповідаючи на ряд питань про свій емоційний стан. Питання

оцінюються за шкалою від 0 до 3, де 0 означає "ніколи", 1- "інколи", 2- "досить часто", 3 - "часто". Пацієнт обирає відповідь, яка найкраще відображає його стан на момент тестування.

Оцінка результатів: Після заповнення анкети результати оцінюються окремо для рівня тривожності та депресії, шляхом підсумовування балів, отриманих за відповідні питання. Результати оцінюються з використанням попередньо визначених порогових значень. Результат від 0 до 7 свідчить про відсутність у пацієнта тривоги або депресії, від 8 до 10 балів – субклінічно виражена тривога або депресія, від 11 балів та більше – клінічно виражена тривога або депресія.

2.2.3. Біохімічні обстеження

Забір біологічного матеріалу, а саме крові, для біохімічного дослідження проводили в стерильних умовах. Натщесерце вранці виконували пункцію ліктьової вени будь-якої руки обстежуваних групи контролю та пацієнтів з PPPC групи дослідження. Отримували венозну кров у кількості 5 мл та відразу збирали у стерильні пробірки K2 EDTA VACUTAINER (BD Vacutainer, Китай).

Для отримання сироватки кров відстоювали та центрифугували при 3000 обертах/хв протягом 10 хвилин з використанням центрифуги Universal 320R.

Сироватку крові обстежуваних групи контролю та пацієнтів з PPPC поділяли та вносили в декілька мікропробірок (eppendorf, об'ємом 1,5 мл) для уникнення ефекту неодноразових циклів розморожування.

Сироватку крові, зібрану від пацієнтів з PPPC, та обстежуваних груп контролю зберігали в мікропробірках - епіндорфах при -51°C в низькотемпературній морозильній камері Haier (Китай) на кафедрі біологічної хімії Харківського національного медичного університету. Розморожування зразків крові проводили безпосередньо перед виконанням імуноферментного дослідження.

У ході біохімічного дослідження проводили визначення вмісту у сироватці крові наступних показників: нейротрофічного фактору головного мозку - BDNF та прозапального інтерлейкіну – 6 (ІЛ-6).

Біохімічні маркери у сироватці крові визначали з використанням діагностичних тест - систем. Для цього використовували метод твердофазного імуоферментного аналізу. Вміст показників у сироватці крові проводили з використанням відповідних інструкцій до тест-систем. Для визначення вмісту прозапального інтерлейкіну-6 у сироватці крові здорових лиць та пацієнтів з розсіяним склерозом використовували ІФА - набір «Labor Diagnostika Nord», Німеччина.

Вміст BDNF у сироватці крові практично здорових людей та пацієнтів з розсіяним склерозом визначали за допомогою діагностичної тест-системи «Human BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) Elisa Kit» (Elabscience, США).

Для визначення оптичної щільності отриманих зразків крові використовували імуоферментний аналізатор «Awareness Technology Stat Fax 303 Plus» (США). Шляхом побудови калібрувального графіку проводили кількісну оцінку отриманих у ході дослідження результатів. На калібрувальній кривій відображали залежність оптичної щільності розчинів від вмісту стандарту та проводили порівняння досліджуваних зразків сироватки крові.

2.2.4. Нейровізуалізаційне обстеження

Всім пацієнтам було проведено МРТ головного мозку на апараті Signa HD 1,5T з індукцією магнітного поля 1,5 Тесла. У якості контрастної речовини (КР) використовувався «Дотавіст» (Dotavist «Farmac» 10 ml, 20 ml) з застосуванням автоматичного ін'єктора Medrad Spectris Solaris EP.

МРТ головного мозку включала в себе: стандартні режими T2 dark-fluid (FLAIR) і T2-зважені зображення (T2-BI) для оцінки осередкового ураження речовини мозку і виключення іншої патології, дослідження в режимі 3D-T1 градієнтне відлуння (3D T1-MPR) з можливістю подальшої реконструкції зображень в будь-яких проекціях.

Стандартний режим T2 dark-fluid (FLAIR) виконувався в аксіальній площині, з паралельними зрізами між нижнім краєм гіпофіза та дном четвертого шлуночка. Цей режим використовувався для підрахунку загального обсягу осередкового

ураження головного мозку і доповнювався режимом T2-VI для кращої візуалізації та зіставлення вогнищ у структурах задньої черепної ямки. Імпульсна послідовність T2-VI також виконувалася в аксіальній площині, аналогічно до площини сканування режиму T2 dark-fluid.

Дослідження в режимі 3D-T1 градієнтного відлуння (3D T1-MPR) виконувалось для отримання високоякісних тривимірних зображень головного мозку та детального аналізу анатомічних даних. Цей режим використовувався для створення зображень з високою роздільною здатністю, що дозволяло чітко бачити межі між різними тканинами, а також виявляти зміни в структурі та об'ємі мозкової речовини. Під час дослідження отримували набір з 176 сагітальних зрізів, що покривають весь обсяг речовини головного мозку, з можливістю подальшої реконструкції зображень у будь-яких проекціях та об'ємної реконструкції речовини головного мозку.

2.2.5. Статистична обробка даних

Для статистичної обробки результатів дослідження була використана прикладна програма «TIBCO® Data Science/ Statistica™».

1. Для оцінки центральних тенденцій у групах використовувалися середні значення та оцінки середніх.
2. Значимість відмінностей між середніми значеннями у двох групах визначалася за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. Значущими вважалися відмінності при $p < 0,05$.
3. При оцінці рівня статистичних зв'язків між показниками використовували лінійні коефіцієнти кореляції Пірсона або Спірмена. До уваги бралися тільки ті значення коефіцієнтів кореляції, у котрих рівень значимості був $p < 0,05$.
4. Аналіз дисперсії (ANOVA) використовувався для порівняння середніх значень між трьома чи більше групами. ANOVA використовувався для перевірки статистичної значущості різниці у середніх значеннях балів за нейропсихологічним тестуванням між різними локалізаціями уражень за даними МРТ дослідження.

5. Для виявлення прогностичних маркерів розвитку когнітивної дисфункції у хворих на РС використовувався метод дерев класифікації.

6. Для отримання моделі, що уточнює та доповнює шкалу оцінки інвалідизації EDSS, яка традиційно використовується для визначення ступеня тяжкості пацієнта при РС, використовувалися багатовимірні методи статистичного аналізу: кластерний і дискримінантний аналізи.

Висновки до розділу 2

Дослідження проводилося за спеціально розробленим протоколом, який включав клініко-неврологічне, нейропсихологічне, інструментальне та біохімічне обстеження хворих на РППС та обстежуваних групи контролю, які були включені до дослідження після підписання інформованої згоди на участь у ньому та аналізу критеріїв включення/виключення.

У дослідження взяли участь 72 пацієнти із встановленим діагнозом РППС віком від 19 до 65 років, серед яких було 44 жінки (61,11 %) та 28 чоловіків (38,89 %). За розподілом за статтю спостерігалися закономірності, що характерні для досліджуваної патології із переважанням у структурі хворих жіночої статі.

Розподіл хворих на групи відбувався залежно від тривалості захворювання: у 1-шу групу увійшли 27 пацієнти із тривалістю захворювання до 5 років (1 місяць – 4 роки), у 2-гу групу – 23 пацієнти з тривалістю захворювання від 5 до 10 років (5 – 10 років), у 3-тю групу увійшли 22 пацієнти із тривалістю захворювання понад 10 років (11– 35 років).

Проведене зіставлення основних груп дослідження показало, що вони істотно не відрізняються між собою за статевими характеристиками ($p > 0,05$), що підтверджує їхню зіставність для коректного порівняння протягом дослідження. Поступове збільшення вікового діапазону від 1-ї групи до 3-ї пов'язане із критерієм розподілу на групи, а саме тривалістю захворювання, яке безпосередньо пов'язано зі віком хворих.

Розроблений план дослідження, чіткі критерії відбору та розподілу пацієнтів на групи, обраний комплекс обстежень та статистичні методи обробки отриманих

даних дали змогу виконати всі поставлені у дослідженні завдання та досягти мети дослідження, а отримані результати є репрезентативними та вірогідними.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ-РЕМІТУЮЧИЙ ТИП РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ.

3.1. Провідні клінічні синдроми у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом

Клініко-неврологічне обстеження хворих на РС було проведено за допомогою шкал FS та EDSS (Definitions for a standardized, quantified neurological examination and assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis, 1983) [136, 137].

Узагальнення отриманих даних дозволило визначити основні клінічні синдроми у обстежених хворих на РППС, які представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Клініко-неврологічна характеристика обстежених хворих на РППС в залежності від тривалості захворювання.

Ознака	1 група (n = 27)	2 група (n = 23)	3 група (n = 22)	Всього (n = 72)
Моторні порушення	20 (74,07%)	18 (78,26%)	21 (95,46%)	59 (81,94%)
Мозочково-атактичний синдром	10 (37,04%)	15 (65,22%)	16 (72,73%)	41 (56,94%)
Порушення функції тазових органів	3 (11,11%)	4 (17,39%)	6 (27,27%)	13 (18,06%)
Сенсорні порушення	17 (62,96%)	12 (52,17%)	13 (59,09%)	42 (58,33%)
Зорові порушення	12 (44,44%)	13 (56,52%)	8 (36,36%)	33 (45,83%)

Порушення черепної іннервації (стовбурові порушення)	3 (11,11%)	4 (17,39%)	4 (18,18%)	11 (15,28%)
Психічні порушення (тривога, депресія)	2 (7,4%)	5 (21,74%)	6 (27,27%)	13 (18,06%)

Як видно з даної таблиці, в групі обстежених пацієнтів з РРРС в цілому провідними неврологічними синдромами були:

1. Моторні порушення, які були виявлені у 59 пацієнтів (81,94%) й характеризувалися гіперрефлексією (посилення сухожильних рефлексів) – 74,58%, зниженням черевних рефлексів – 52,54%, наявністю патологічних рефлексів – 32,2%, підвищенням м'язового тону (спастичність) – 27,12%, зниженням м'язової сили (61,02%) у вигляді: монопарезу (18,64%), нижнього парапарезу (16,95%), геміпарезу (20,33%) та тетрапарезу (5,08%). Середній бал за шкалою FS склав $2,25 \pm 1,25$ балів.

2. Сенсорні порушення, які були визначені у 42 пацієнтів (58,33%) та проявлялися відчуттям оніміння або поколювання в різних частинах тіла (23,8%), зниженням поверхневої чутливості (42,86%) та порушенням глибоких (переважно вібраційної) видів чутливості (14,29%). Середній бал за шкалою FS склав $1,69 \pm 0,95$ балів.

3. Мозочково-атактичний синдром, що спостерігався у 41 пацієнта (56,94%) у вигляді порушення координації рухів (36,56%), хиткістю під час ходьби (48,78%), тремором кінцівок (12,2%) або голови (2,44%). Середній бал за шкалою FS склав $1,85 \pm 1,06$ бали.

4. Зорові порушення, що були виявлені у 33 пацієнтів (45,83%) та проявлялися зниженням гостроти зору (72,73%), порушенням полів зору (21,21%) та скотоמוю (6,06%). Середній бал за шкалою FS склав $1,67 \pm 1,05$ бали.

5. Порушення функції тазових органів, які були виявлені у 13 пацієнтів (18,06%) у вигляді нетримання сечі (38,46%) або затримка сечовипускання

(30,77%), нетримання калу (7,69%) або запори (23,08%). Середній бал за шкалою FS склав $1,53 \pm 0,66$ бали.

6. Психічні порушення (тривога, депресія), що спостерігалися у 13 пацієнтів (18,06%) й проявлялися у вигляді тривоги (38,46%) та депресії (15,38%), емоційної лабільності (23,08%), дратівливості (23,08%).

7. Порушення черепної іннервації (стовбурові порушення), які були виявлені у 11 пацієнтів (15,28%) у вигляді горизонтального (63,64%) і вертикального (27,27%) ністагму, порушення окорухових функцій, диплопії (72,73%), ураження трійчастого нерва (9,09%), ураження лицьового нерва (18,18%). Бульбарних порушень виявлено не було в жодному випадку. Середній бал за шкалою FS склав $1,64 \pm 0,67$ бали.

Крім основних неврологічних синдромів, пацієнти з PPPC скаржилися на головний біль – 41,67% (постійні або епізодичний), порушення сну – 16,67%, хронічну втомлюваність – 9,72%.

Аналіз частоти зустрічальності різних неврологічних синдромів у хворих на PPPC з різною тривалістю захворювання наведений на рисунку 3.1.

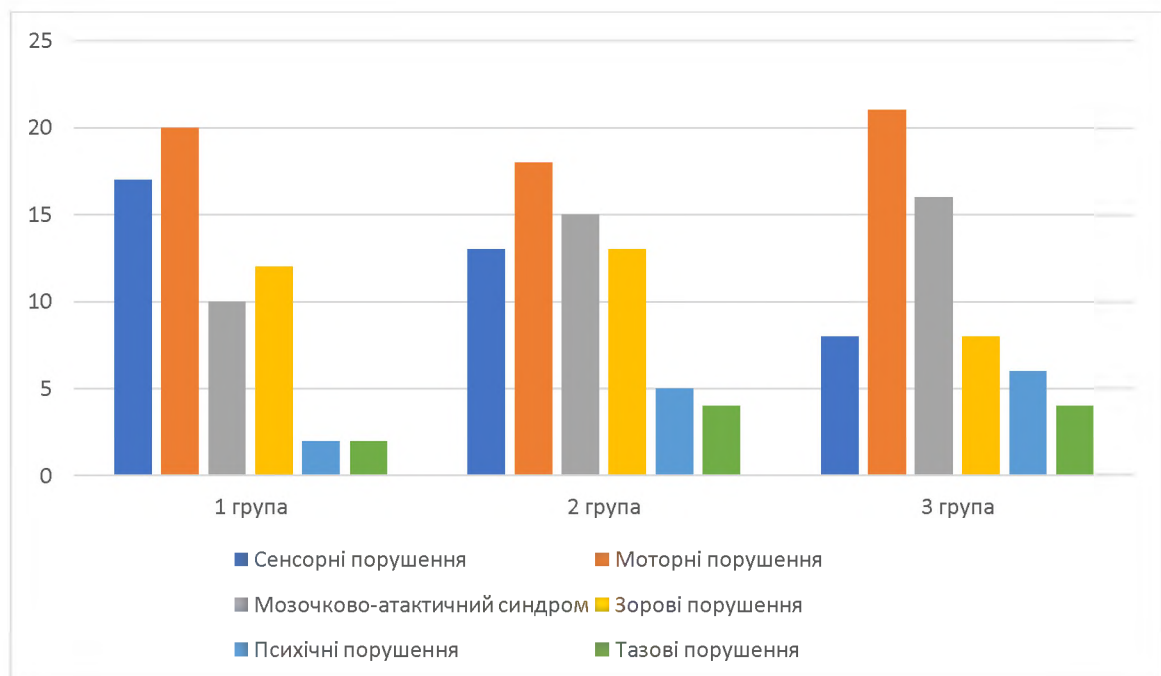


Рис. 3.1. Клінічні синдроми для пацієнтів з РС залежно від тривалості захворювання

У пацієнтів з РРРС 1-ї групи з тривалістю захворювання до 5 років в клінічній картині превалювали моторні (у 20 пацієнтів; 74,07 %), сенсорні (у 17 пацієнтів; 62,96%) та зорові порушення (у 12 пацієнтів; 44,44%).

У хворих 2-ї групи з тривалістю захворювання від 5 до 10 років найбільш часто спостерігалися моторні (у 18 хворих; 78,26 %), мозочково-атактичні (у 15 пацієнтів; 65,22%), зорові порушення (у 13 пацієнтів; 56,52%).

У пацієнтів 3-ї групи з тривалістю РРРС більше ніж 10 років провідними клінічними синдромами були: моторні порушення – у 21 пацієнтів (95,46 %), мозочково-атактичний синдром – 16 пацієнтів (72,73%), сенсорні порушення – 13 пацієнтів (59,09%).

Отримані результати збігаються з даними літератури про збільшення частоти та вираженості різних клінічних синдромів зі зростанням тривалості РРРС. У групі обстежених пацієнтів з РРРС із тривалістю захворювання до 5 років переважали моторні, сенсорні та зорові порушення, у хворих із тривалістю РРРС 5-10 років – моторні, мозочкові та зорові порушення, у хворих на РРРС з тривалістю захворювання понад 10 років домінували в клінічній картині моторні, мозочкові та сенсорні порушення.

3.2. Особливості когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом

Під час клініко-неврологічного обстеження було визначено, що основними скаргами пацієнтів були скарги на рухові порушення, роздали статичні й координаційні, зорові й сенсорні порушення. В той час, як на когнітивні порушення скаржилася лише невелика частина обстежених пацієнтів. Це можна пояснити більш вагомих впливом рухових, мозочкових, зорових та сенсорних порушень на всі види функціонування пацієнтів з РРРС. Отже, когнітивна дисфункція в цьому випадку відходила «на другий план». Тому була приділена особлива увага до ретельного опитування обстежених пацієнтів щодо стану їх когнітивного функціонування. В результаті були отримані наступні дані: в 1-ї групі скарги на когнітивне зниження активно висували 9 пацієнтів (33,33 %), при ретельному опитуванні когнітивні порушення виявлялися вже у 15 пацієнтів (55,56 %). В 2-ій групі активно

скаржилися – 8 хворих на РРРС (34,78 %), при ретельному опитуванні – 13 пацієнтів (56,52 %). Така ж динаміка була отримана й в 3-й групі пацієнтів: активно скаржилися – 7 пацієнтів (31,82 %), при ретельному опитуванні про когнітивні порушення повідомляли вже 14 хворих на РРРС (63,64 %). Отже, когнітивні порушення є одним з найпоширеніших синдромів в структурі РРРС, якому хворі приділяють недостатню увагу. Тому вкрай важливим є ретельне розпитування пацієнтів про всі аспекти стану їх когнітивної сфери для своєчасного виявлення цих порушень та оцінки їх впливу на загальний стан пацієнта, його функціональність та якість життя.

Було проаналізовано дані щодо частоти та структури когнітивних порушень на підставі скарг, які пацієнти активно висували, а також скарг, які визначалися при активному опитуванні пацієнтів (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2.

Частота та структура когнітивні порушення у пацієнтів на РРРС за даними опитування

Ознака	1 група n = 27	2 група n = 23	3 група n = 22	Всього n = 72
Порушення пам'яті (самостійно від пацієнтів)	1 (3,7%)	4 (17,39%)	5 (22,73%)	10 (13,89%)
- при активному розпитуванні	5 (18,52 %)	6 (26,09 %)	7 (31,82 %)	18 (25 %)
Всього	6	10	12	28
Зниження концентрації уваги (самостійно від пацієнтів)	1 (3,7%)	2 (8,7%)	1 (4,56%)	4 (5,56%)
- при активному розпитуванні	3 (11,11%)	3 (13,04%)	4 (18,18%)	10 (13,89%)
Всього	4	5	5	14

Забудькуватість (самостійно від пацієнтів)	4 (14,81%)	1 (4,35%)	-	5 (6,94%)
- при активному розпитуванні	7 (25,93%)	1 (4,35%)	-	8 (11,11%)
Всього	11	2	-	13
Швидка втомлюваність при розумовій діяльності	2 (7,41%)	1 (4,35%)	1 (4,56%)	4 (5,56%)
- при активному розпитуванні	4 (14,81%)	3 (13,04%)	3 (13,64%)	10 (13,89%)
Всього	6	4	4	14
Сприйняття інформації (самостійно від пацієнтів)	-	-	1 (4,56%)	1 (1,39%)
- при активному розпитуванні	6 (22,22%)	8 (33,33%)	11 (50%)	25 (34,72%)
Всього	6	8	12	26
Планування та контроль пізнавальної діяльності	-	-	3 (13,64%)	3 (4,17%)
- при активному розпитуванні	5 (18,52%)	7 (29,17%)	7 (31,82%)	19 (26,39%)
Всього	5	7	10	22
Швидкість мовлення	-	-	-	-
- при активному розпитуванні	5 (18,52%)	6 (25%)	8 (36,36%)	19 (26,39%)
Всього	5	6	8	19
Рухові навички	-	-	-	-
- при активному розпитуванні	3 (11,11%)	7 (29,17%)	9 (40,91%)	19 (26,39%)
Всього	3	7	9	19

Як видно з таблиці 3.2 у пацієнтів з РРРС були наявні клінічні ознаки порушення в усіх доменах когнітивного функціонування. Проте, хворі самостійно висували скарги на порушення пам'яті, уваги та швидку втомлюваність при розумовій діяльності. В той самий час при активному розпитуванні виявлялися порушення й в доменах «мовлення», «гнозис», «праксис» та «керуючі функції» в усіх досліджуваних групах.

Для об'єктивізації стану когнітивних функцій у пацієнтів з РРРС було проведене нейропсихологічне тестування з використанням тестів SDMT, MoCA та PASAT-3.

Результати тестування за SDMT для групи контролю виявились наступними: середня кількість опрацьованих знаків складала $57,1 \pm 0,9$, з них правильних відповідей $56,7 \pm 0,9$.

Середній показник в групі обстежених за тестом SDMT становив $32,6 \pm 1,6$ знаків, з них правильних відповідей $31,8 \pm 1,7$, що було на 42,91 % та 43,92 % нижче за показники в групі контролю відповідно.

Отримані дані за тестом SDMT у хворих на РРРС з різним стажем захворювання у порівнянні з групою контролю представлено у графічному зображенні (графік розмаху) на рис. 3.2. Аналізуючи отримані результати по 3-х групах було виявлено прогресуюче зниження кількості опрацьованих знаків та правильних відповідей у міру збільшення тривалості захворювання.

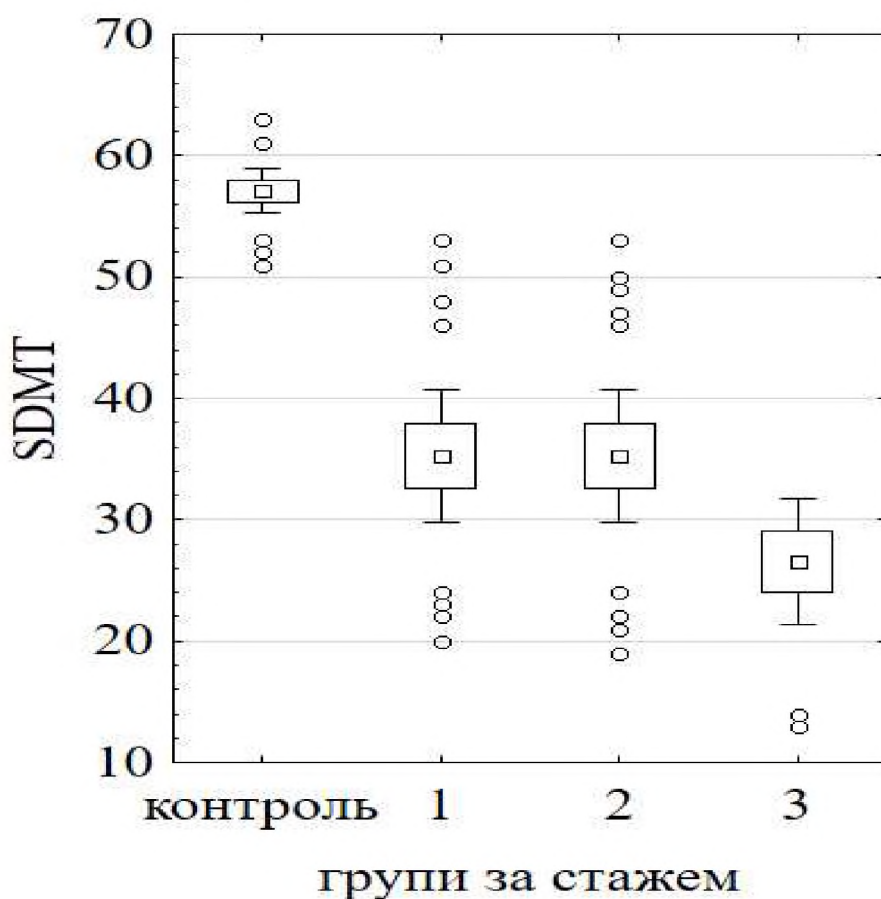


Рис. 3.2. Графічне зображення отриманих когнітивних показників за шкалою SDMT у групи контролю та хворих на РРС з різною тривалістю захворювання

Проаналізувавши результати тестування за допомогою тесту SDMT у пацієнтів з РРРС залежно від тривалості захворювання визначило, що у хворих 1-ї групи зниження середньої кількості опрацьованих знаків за тестом SDMT $35,2 \pm 2,7$ (на 38,35 % нижче показнику в контрольній групі), з них правильних відповідей було $34,3 \pm 2,7$ (на 39,51 % нижче показнику в контрольній групі). У 2-й групі середня кількість опрацьованих знаків за тестом SDMT склала $35,3 \pm 2,6$. З них правильних відповідей було надано $34,1 \pm 2,6$. Ці показники були вірогідно нижчими у порівнянні з контролем на 38,18 % та 39,86 % відповідно, але майже не відрізнялися від даних отриманих у хворих 1-ї групи.

У хворих на РРРС 3-ї групи середня кількість опрацьованих знаків за тестом SDMT складала $26,5 \pm 2,5$, з яких правильно опрацьованих було $25,3 \pm 2,5$ знаків, що нижче як у порівнянні з контролем (на 53,59 % та 55,38 % відповідно), так й показниками у хворих на РРРС 1-ї та 2-ї груп (на 27,72 % та 26,24 % відповідно).

Слід відмітити, що продуктивність виконання тесту, тобто відношення правильно опрацьованих знаків / загальна кількість опрацьованих знаків за 90 секунд, також поступово знижувалася у міру збільшення тривалості захворювання (в контролі $0,99 \pm 0,01$; в 1-ї групі $0,98 \pm 0,01$; в 2-ї групі $0,97 \pm 0,02$; в 3-й групі $0,95 \pm 0,01$). Таким чином, у хворих на РРРС з тривалістю захворювання до 5 років та від 5 до 10 років вірогідно зменшувалася швидкість опрацювання знаків, проте якість виконання тесту мала лише тенденцію до зниження. Тобто, хворі намагалися якісно опрацьовувати знаки, але витрачали на це більше часу ніж особи контрольної групи. В той самий час у хворих на РРРС із тривалістю захворювання більше ніж 10 років погіршувалися як швидкість виконання тесту, так й уважність (якість) його виконання. Проведений кореляційний аналіз підтвердив наявність зворотної кореляційної залежності між результатом за тестом SDMT та тривалістю захворювання ($r=-0,29$; $p<0,05$) (рис. 3.3).

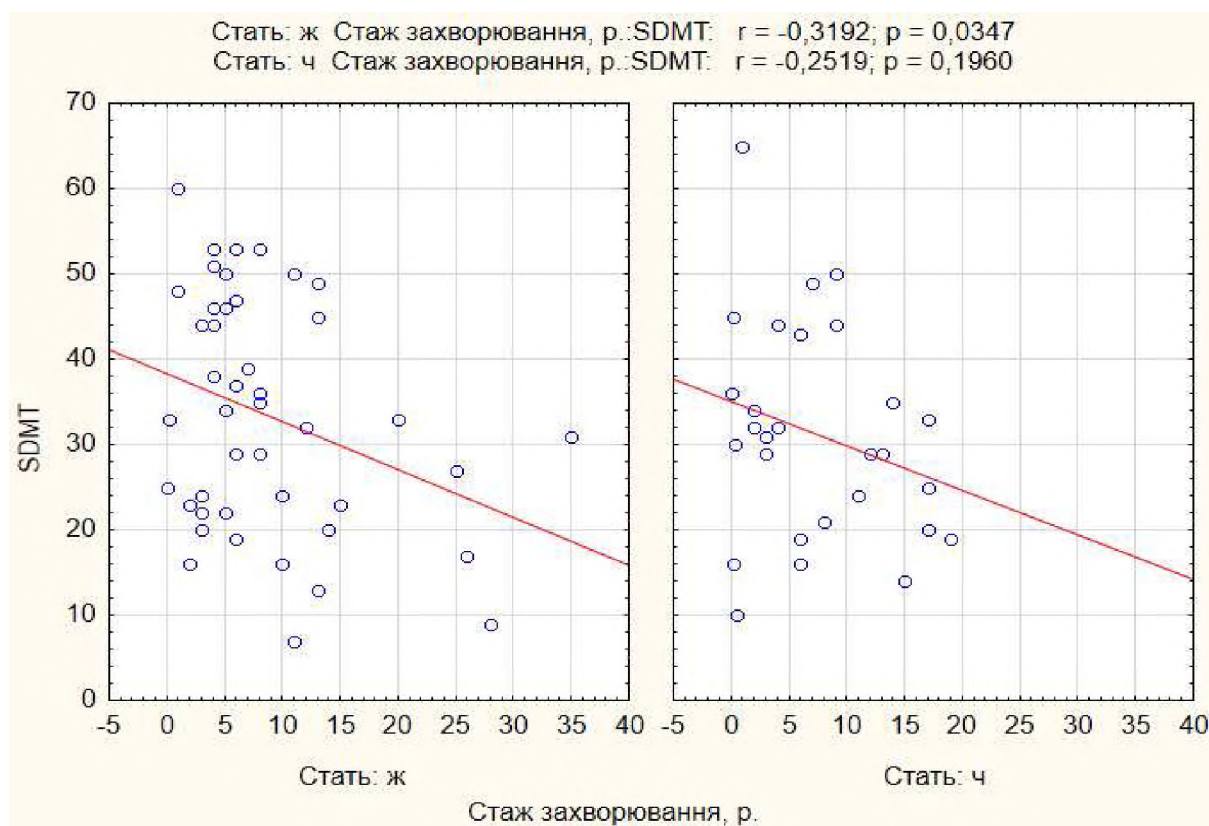


Рис. 3.3. Кореляційна залежність між результатами тесту SDMT від тривалості захворювання.

Також, згідно кореляційного аналізу було виявлено наявність вірогідної негативної кореляції між балом за шкалою EDSS та балом за SDMT ($r = -0,61$ ($p < 0,05$)), що підтверджувало прогресуюче зниження когнітивних функцій в міру прогресування тяжкості захворювання та стану пацієнтів (рис. 3.4)

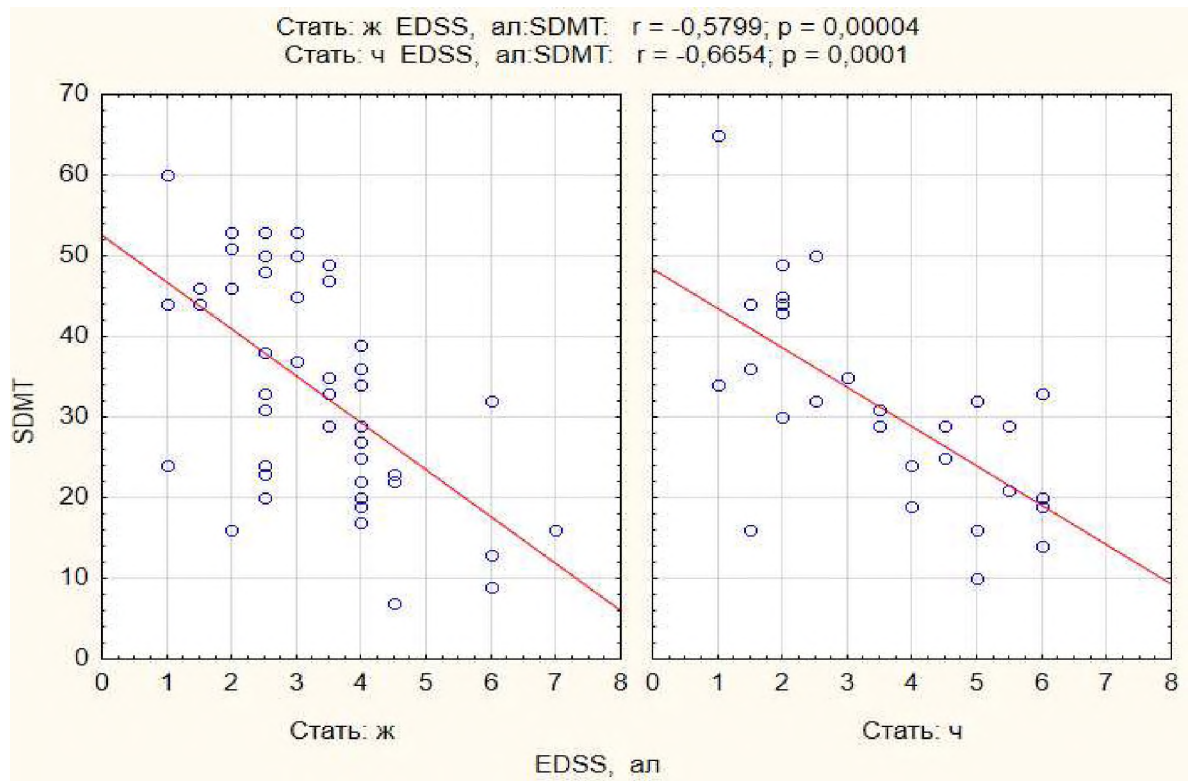


Рис. 3.4. Зв'язок між тяжкістю РС за шкалою EDSS та когнітивними показниками, виміряними за допомогою тесту SDMT у пацієнтів з PPPC

При тестуванні за шкалою MoCA було виявлено зниження загального оціночного балу до $22,4 \pm 0,5$ балів по групі в цілому у порівнянні з контрольною групою ($28,4 \pm 0,2$ балів). Графічне зображення динаміки оціночного балу за шкалою MoCA у хворих на PPPC залежно від тривалості захворювання у порівнянні з показником в контрольній групі представлено на рис. 3.5.

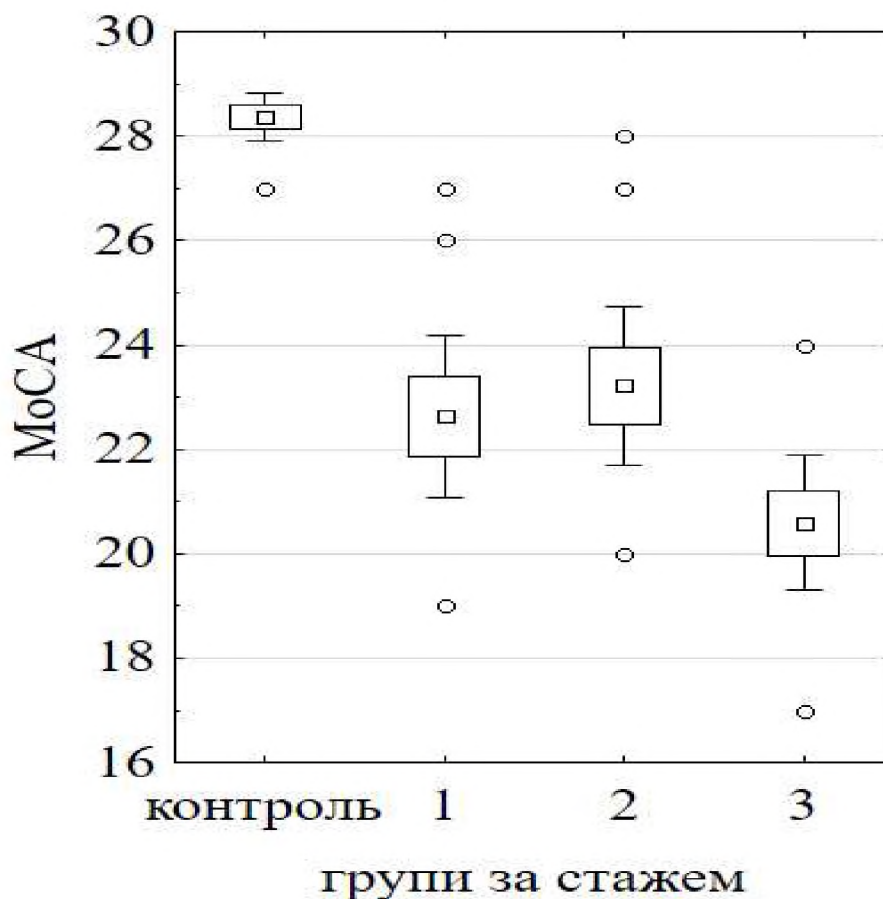


Рис. 3.5. Графічне зображення отриманих когнітивних показників за шкалою МоСА у групи контролю та хворих на РС з різним стажем захворювання.

Так в 1-й групі когнітивні порушення були виявлені у 24 з 27 пацієнтів, а середній бал за шкалою МоСА склав $22,6 \pm 0,8$. Превалювали порушення у доменах зорово-конструктивних та виконавчих навичок (85,19%), уваги (74,07%), вербальної швидкості, повторення речень (48,15%), відкладеного повторення, пам'яті (44,44%) (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3.

Особливості порушень в різних когнітивних доменах за тестування МоСА в залежності від тривалості захворювання у пацієнтів з РППС

Домени МоСА	1 група (n=27)	2 група (n=23)	3 група (n=22)
Пам'ять	12 (44,44%)	17 (73,91%)	20 (90,91%)
Увага	20 (74,07%)	19 (82,61%)	16 (72,73%)

Зорово-конструктивні та виконавчі навички	23 (85,19%)	20 (86,96%)	19 (86,36%)
Вербальна швидкість	13 (48,15%)	15 (65,21%)	18 (81,82%)
Абстрактне мислення	3 (11,11%)	10 (43,49%)	11 (50%)
Орієнтація	2 (7,41%)	4 (17,39%)	8 (36,36%)

У 2-й групі когнітивні порушення були виявлені у 21 з 23 пацієнтів, середній бал за шкалою MoCA склав $22,7 \pm 0,8$. Найчастіше порушення виявлялися у доменах зорово-конструктивних та виконавчих навичок (86,96%), уваги (82,61%), відкладеного повторення, пам'яті (73,91%), вербальної швидкості, повторення речень (65,21%), абстракції (43,49%).

У 3-й групі когнітивні порушення були виявлені у 21 з 22 пацієнтів, середній бал за шкалою MoCA склав $21,6 \pm 0,8$. У даній групі переважали зниження у доменах відкладеного повторення, пам'яті (90,91%), зорово-конструктивних та виконавчих навичок (86,36%), вербальної швидкості, повторення речень (81,82%), уваги (72,73%), абстракції (50%), орієнтації (36,36%).

Проведений кореляційний аналіз показав наявність вірогідної негативної кореляції між балом за шкалою EDSS та балом за шкалою MoCA ($r = -0,63$ ($p < 0,05$)), що свідчило про тісний зв'язок між зростанням ступеня інвалідизації та прогресуючим зниженням когнітивних функцій у пацієнтів з PPPC (рис. 3.6).

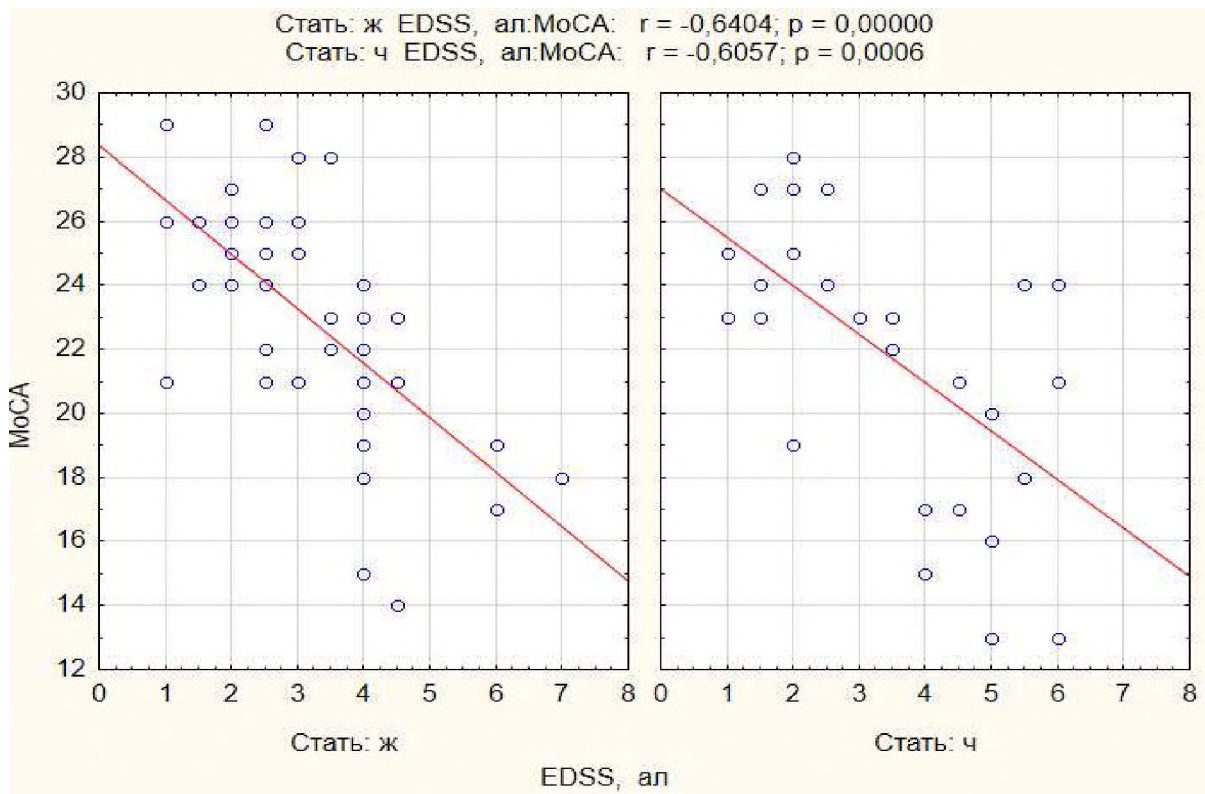


Рис. 3.6. Зв'язок між тяжкістю РС за шкалою EDSS та когнітивними показниками за тестування MoCA у пацієнтів з PPPC

В той самий час, зв'язок між тривалістю захворювання та даними тестування когнітивних функцій за шкалою MoCA виявився менш тісним й набував лише зворотної тенденції ($r = -0,12$ ($p > 0,05$)). Також, нами був отриманий вірогідний прямий кореляційний зв'язок між балами тестування за шкалою MoCA та SDMT (в 1 групі $r = 0,61$, $p < 0,05$, у 2 групі $r = 0,89$, $p < 0,05$, в 3 групі $r = 0,64$, $p < 0,05$) в усіх досліджених групах, тобто в усі періоди тривалості захворювання.

За тестом PASAT-3 результат у групі пацієнтів з PPPC в цілому був $30,3 \pm 1,8$ знаків, помилок - $12,67 \pm 7,54$, пропусків - $15,64 \pm 8,98$ (в контролі $56,8 \pm 0,5$ знаків, помилок - $1,93 \pm 0,5$, пропусків - $1,12 \pm 0,4$). Після розділення пацієнтів на три групи залежно від тривалості захворювання, ці закономірності щодо зниження показників зберігалися у всіх групах. Графічне зображення (графік розмаху) отриманих результатів за тестування PASAT-3 хворих на PPPC з різною тривалістю захворювання та групи контролю представлено на рис. 3.7.

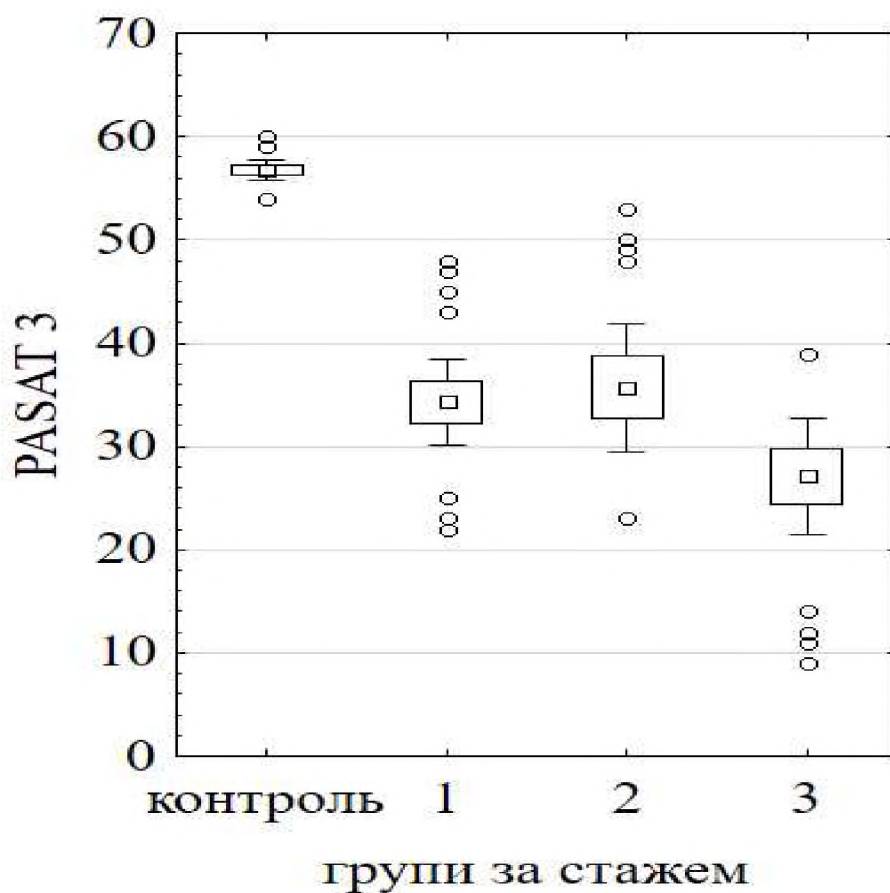


Рис. 3.7. Графічне зображення отриманих результатів тестування когнітивних функцій за шкалою PASAT-3 у групи контролю та хворих на РРРС з різним терміном захворювання

У пацієнтів першої групи зі строком захворювання до 5 років результат за тестом PASAT-3 складав $34,3 \pm 2,0$, помилок – $13,93 \pm 6,2$ та пропусків – $11,81 \pm 6,0$.

У пацієнтів другої групи з тривалістю захворювання від 5 до 10 років результат складав $35,7 \pm 3,0$, помилок – $13,65 \pm 8,6$ та пропусків – $10,65 \pm 9,2$.

У пацієнтів третьої групи зі стажом захворювання більше 10 років результат складав $27,1 \pm 2,7$, помилок – $18,27 \pm 9,1$ та пропусків – $14,5 \pm 11,7$.

Аналізуючи отримані дані, видно, що показники виконання тесту PASAT-3 у хворих із тривалістю захворювання до 5 років й 5-10 років (1-ша та 2-га групи) були вірогідно нижчими за контрольні показники, проте між групами вірогідно не відрізнялися. В той самий час у хворих 3-ї групи було відмічене вірогідне зниження опрацьованих знаків у порівнянні з контролем та хворими 1-ї й 2-ї груп (у 2,1 рази, 1,32 рази відповідно), збільшення кількості помилок та пропусків ($p < 0,001$). Отже,

результати тестування за PASAT-3 в цілому свідчили про зниження швидкості обробки інформації, зменшення об'єму робочої пам'яті та порушення можливості концентрації уваги у хворих на РРРС із прогресуючим зниження у міру збільшення тривалості захворювання.

Проведений кореляційний аналіз показав наявність негативної кореляції між балом за шкалою EDSS та балом за PASAT-3 ($r = -0,37$ ($p < 0,05$)). Таким чином, збільшення показника інвалідності за шкалою EDSS знаходиться у вірогідному зв'язку із погіршенням результатів тестування PASAT-3, які підтверджують погіршення когнітивних функцій у хворих на РРРС (рис. 3.8).

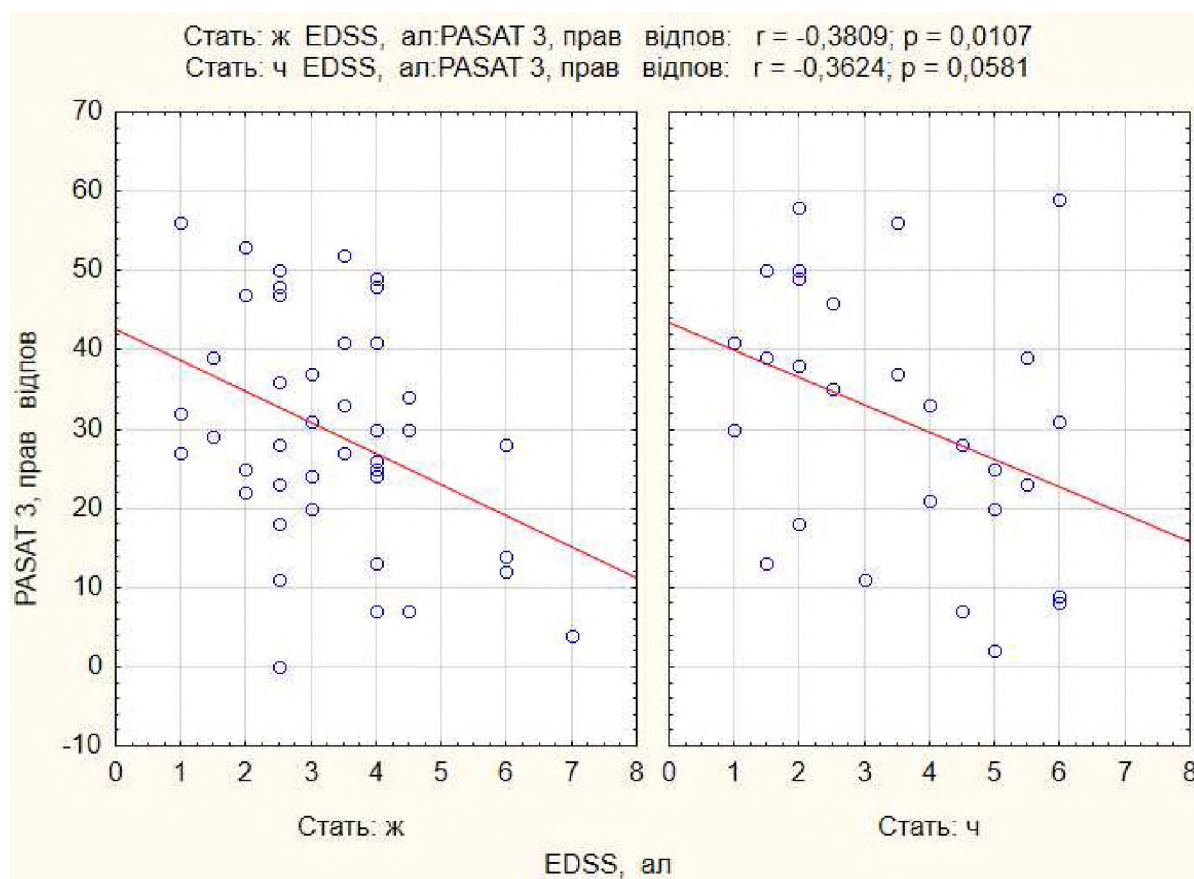


Рис. 3.8. Взаємозв'язок між рівнем інвалідизації за шкалою EDSS та показниками тесту PASAT-3 у хворих на РС

Також, нами був отриманий прямий кореляційний зв'язок між балами тестування за PASAT-3 та SDMT (в 1 групі $r = 0,54$, $p < 0,05$, у 2 групі $r = 0,73$, $p < 0,05$,

в 3 групі $r = 0,47$, $p < 0,05$) в усіх досліджених групах, тобто в усі періоди тривалості захворювання.

Таким чином, отримані результати дослідження підкреслюють, що порушення когнітивних функцій у хворих на РРРС можуть бути приховані за іншими симптомами, такими як моторні, сенсорні та зорові порушеннями, що призводить до недооцінки вкладу когнітивної дисфункції у тяжкість стану хворих на РРРС та прогнозування перебігу захворювання в цілому. Так, вже на етапі клінічної оцінки при активному розпитуванні було виявлено широку розповсюдженість когнітивних порушень (у 55,56 %; 56,52 %; 63,64 % обстежених пацієнтів з РРРС в першій, другій та третій групах відповідно), що свідчить про важливість активного розпитування при обстеженні даної когорти пацієнтів. Основними скаргами при цьому у хворих із тривалістю захворювання до 5 років були скарги на забудькуватість, зниження концентрації уваги, швидку втомлюваність при розумовій діяльності, погіршення пам'яті. Надалі зі збільшенням тривалості РС відмічалися зростання частоти скарг на когнітивні порушення та різноманітність таких скарг.

Проведене нейропсихологічне тестування виявило збільшення відсотка пацієнтів, які мали когнітивні розлади, починаючи з першої групи (до 88,89 %; 91,31 %; 95,45 % в 1-й, 2-й та 3-й групах відповідно) та виявило переважання дисфункції в певних когнітивних доменах. Тестування за шкалою SDMT підтвердило прогресуюче зниження швидкості обробки інформації, зорової робочої пам'яті та концентрації уваги у міру зростання тривалості захворювання й зворотно корелювало із загальним балом EDSS, тобто порушеннями в інших функціональних системах. Результати тестування за шкалою PASAT-3 також свідчили про поступове зниження когнітивних показників у пацієнтів з РРРС зі збільшенням тривалості захворювання. Найбільш виражене зниження швидкості обробки інформації, кількості помилок та пропусків спостерігалось у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 10 років. Кореляційний аналіз показав наявність негативної кореляції між результатами тесту PASAT-3 та балом EDSS, що підтверджує зв'язок між порушеннями когнітивних функцій та ступенем тяжкості

пацієнтів. Також виявлено пряму кореляцію між результатами тесту PASAT-3 та SDMT, що підкреслює важливість співвідношення між різними аспектами когнітивних функцій у пацієнтів з РРРС.

Звертає увагу діагностична цінність тестування за шкалою МоСА, яка була підтверджена вірогідним прямим кореляційним зв'язком із даними тестування за тестом SDMT, який традиційно використовується для оцінки когнітивних функцій у хворих на РС [139]. Тестування за шкалою МоСА дозволило підтвердити наявність когнітивних порушень, частота та вираженість яких зростала у міру збільшення тривалості РРРС, а також визначити структуру когнітивного зниження залежно від тривалості захворювання. Так, у хворих із тривалістю РРРС до 5 років когнітивний дефіцит переважно спостерігався у доменах «зорово-конструктивні та виконавчі навички», «увага» та «вербальна швидкість» (тут й нижче перелічено, починаючи з найчастішого), у хворих з тривалістю РРРС 5-10 років – у доменах «зорово-конструктивні та виконавчі навички», «увага», «пам'ять» та «вербальна швидкість», у хворих з тривалістю захворювання понад 10 років – у доменах «пам'ять», «зорово-конструктивні та виконавчі навички», «вербальна швидкість», «увага», а також поступово зростала частота порушення у доменах «абстрактне мислення» та «орієнтація».

3.3. Особливості психоемоційних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом

Для оцінки психоемоційного стану (первинного виявлення (скринінгу) тривоги та депресії) у хворих на РРРС з різною тривалістю захворювання в роботі використовувався шкала Госпітальної тривожності та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), яка складається з двох підшкал: підшкали «тривога» («anxiety») і підшкали «депресія» («depression»). Результати тестування за шкалою HADS у пацієнтів з РРРС представлені в таблиці 3.4. Показники тестування за шкалою HADS в контрольній групі складала для підшкали А «тривога» - $2,1 \pm 0,3$, для підшкали D «депресія» - $2,2 \pm 0,3$.

Результати тестування за шкалою HADS у пацієнтів з РРРС

		1 група (n=27)	2 група (n=23)	3 група (n=22)
HADS, підшкала «тривога»	A	6,2±0,6	7,8±0,8	7,7±0,8
HADS, підшкала «депресія»	D	5,9±0,8	7,0±0,8	8,3±0,8

За результатами тестування за шкалою HADS для підшкали А «тривога» в першій групі були виявлені нормальні показники, а в другій та третій групах спостерігалась тенденція до субклінічної тривоги.

Разом з тим, за шкалою HADS для підшкали D «депресія» в першій та другій групах показники тестування були в нормі, а в третій групі спостерігалась субклінічна депресія. Ці дані свідчать про те, що середня оцінка рівня тривоги та депресії зростає із збільшенням тривалості захворювання.

Проведений кореляційний аналіз виявив наявність позитивних кореляційних зв'язків між балом за шкалою EDSS та балом за шкалою HADS (підшкалами «тривога» та «депресія») $r = 0,37$ ($p < 0,05$), $r = 0,52$ ($p < 0,05$) відповідно (рис. 3.9, 3.10). Це вказує на те, що зі збільшенням рівня інвалідності у хворих на РС спостерігається схильність до зростання рівня тривожності та депресивних симптомів.

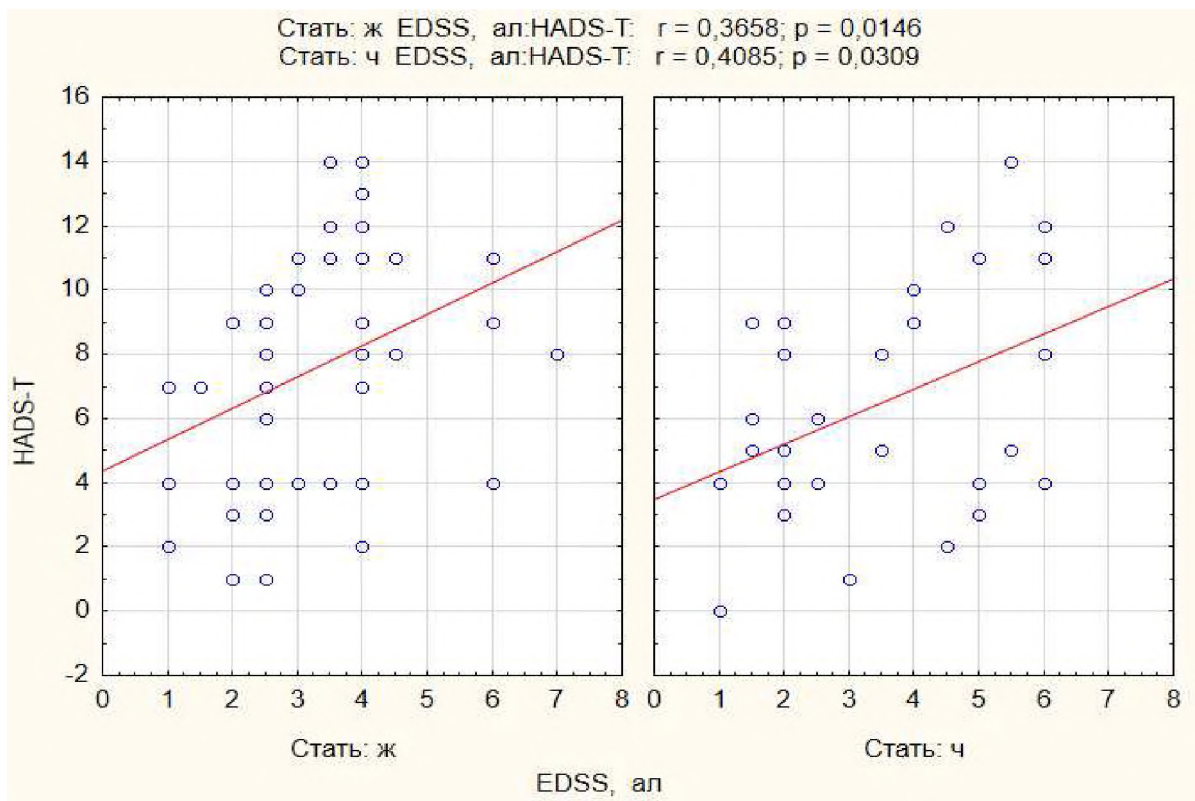


Рис. 3.9. Кореляція між рівнем інвалідності за шкалою EDSS та рівнем тривожності за шкалою HADS у пацієнтів з РС

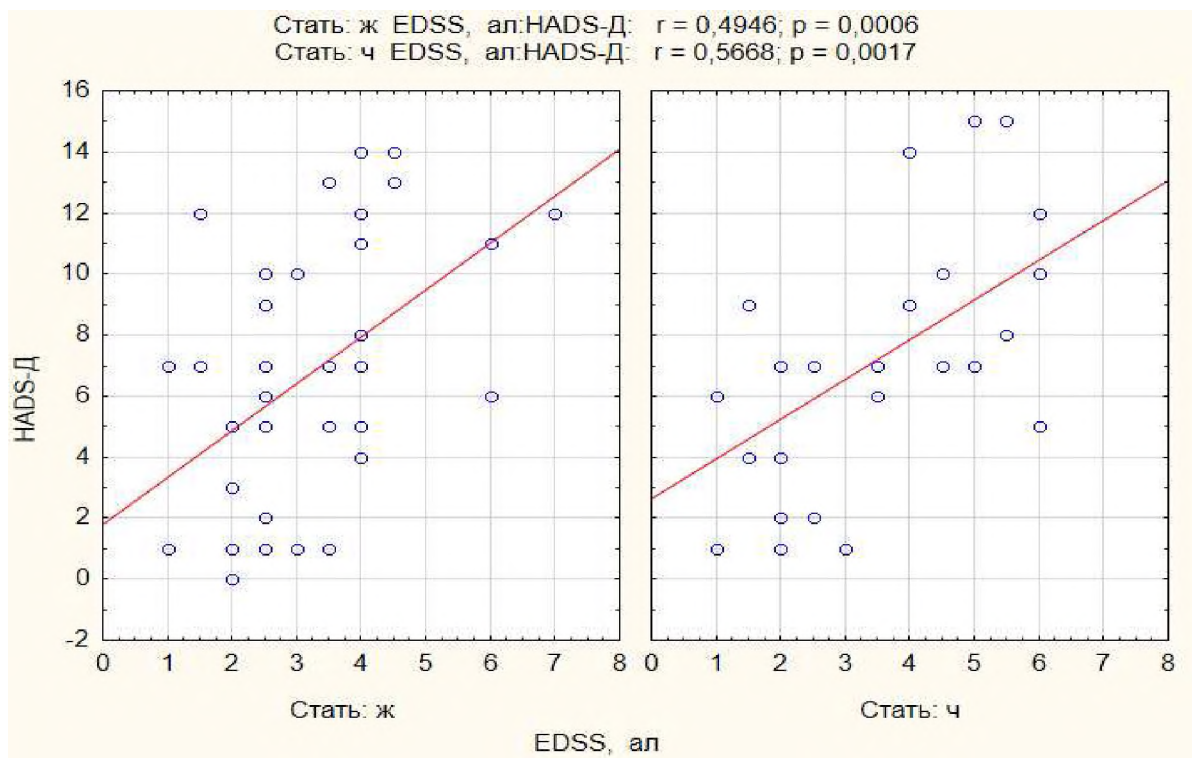


Рис. 3.10. Кореляція між рівнем інвалідності за шкалою EDSS та рівнем депресії за шкалою HADS у пацієнтів з РС

Отримані результати тестування за шкалою HADS свідчать про те, що у пацієнтів з РРРС спостерігається зростання рівня тривоги та депресії зі збільшенням тривалості захворювання. У пацієнтів в другій та третій групах спостерігалась тенденція до субклінічної тривоги. Щодо депресії, у першій та другій групах показники тестування були в нормі, однак у третій групі вже спостерігалась субклінічна депресія. Крім того, результати кореляційного аналізу свідчать про наявність позитивних зв'язків між рівнем інвалідизації за шкалою EDSS та бальною оцінкою за тестування HADS у цих пацієнтів, підкреслюючи важливість уваги до психологічного стану пацієнтів з РРРС, особливо в умовах тривалого перебігу захворювання.

Висновки до розділу 3

Зниження когнітивних функцій досить часто маскуються за моторними, сенсорними та зоровими порушеннями, проте не поступаються їм по частоті та впливу на якість життя. Активне розпитування пацієнтів та систематичне проведення скринінгу за нейрокогнітивними шкалами є необхідними для своєчасного виявлення когнітивних порушень у хворих на РС, навіть на ранніх етапах захворювання. Так, при активному розпитуванні було виявлено широку розповсюдженість когнітивних порушень (у 55,56 %; 56,52 %; 63,64 % обстежених пацієнтів з РРРС в першій, другій та третій групах відповідно), частота та структура яких збільшувалася зі збільшенням тривалості захворювання.

Проведене нейропсихологічне тестування виявило збільшення відсотка пацієнтів, які мали когнітивні розлади, починаючи з першої групи (до 88,89 %; 91,31 %; 95,45 % в 1-й, 2-й та 3-й групах відповідно) та виявило переважання дисфункції в певних когнітивних доменах. Тестування за шкалою SDMT підтвердило прогресуюче зниження швидкості обробки інформації, зорової робочої пам'яті та концентрації уваги у міру зростання тривалості захворювання. Результати тестування за шкалою PASAT-3 також свідчили про поступове зниження когнітивних показників у пацієнтів з РРРС зі збільшенням тривалості захворювання. Найбільш виражене зниження швидкості обробки інформації,

кількості помилок та пропусків спостерігалось у пацієнтів з тривалістю захворювання більше ніж 10 років. Тестування за шкалою МоСА дозволило визначити структуру когнітивного зниження залежно від тривалості захворювання. Так, у хворих із тривалістю РРРС до 5 років когнітивний дефіцит переважно спостерігався у доменах «зорово-конструктивні та виконавчі навички», «увага» та «вербальна швидкість» (тут й нижче перелічено, починаючи з найчастішого), у хворих з тривалістю РРРС 5-10 років – у доменах «зорово-конструктивні та виконавчі навички», «увага», «пам'ять» та «вербальна швидкість», у хворих з тривалістю захворювання понад 10 років – у доменах «пам'ять», «зорово-конструктивні та виконавчі навички», «вербальна швидкість», «увага», а також поступово зростала частота порушення у доменах «абстрактне мислення» та «орієнтація».

Отримані дані кореляційного аналізу підтверджують важливий зв'язок між тяжкістю когнітивних порушень, виміряних за допомогою різних тестів (SDMT, МоСА, PASAT-3), та ступенем інвалідизації пацієнтів з РРРС та тривалістю захворювання. Крім того, результати аналізу HADS показують, що існує зв'язок між рівнем тривоги та депресії у пацієнтів із РРРС та тривалістю захворювання. Це свідчить про комплексний вплив захворювання на психічний стан та когнітивні функції, що підкреслює важливість регулярного моніторингу психічного статусу та когнітивних функцій у пацієнтів з РРРС для своєчасної діагностики та лікування.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

1. Тесленко О.С. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз. Науково-практичний симпозіум «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги», 7-8 жовтня 2021; Харків.
2. Тесленко О.С. Динаміка когнітивних порушень у пацієнтів з розсіяним склерозом на тлі лікування. VI Національний конгрес неврологів, психіатрів та

наркологів України. «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку»; 6-8 жовтня 2022; Харків.

3. Teslenko O. Особливості когнітивних порушень у пацієнтів з розсіяним склерозом. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2023 лют. 13-15; Харків. Харків: ХНМУ, 2023. с. 269-271.
4. Teslenko O. Neuropsychological testing of cognitive impairments in patients with multiple sclerosis. V International Scientific and Practical Conference SCIENTIFIC PRACTICE: MODERN AND CLASSICAL RESEARCH METHOD, 22 December 2023, Boston, USA, p. 356. DOI: 10.36074/logos-22.12.2023.099
5. Тесленко О.С., ТОВАЖНЯНЬСЬКА О.Л. Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивно- ремітуючим типом розсіяного склерозу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. № 1(48). С. 28–39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ТА СТРУКТУРНІ СПІВСТАВЛЕННЯ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ-РЕМІТУЮЧИЙ ТИП РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ.

4.1. Стан структури головного мозку у хворих на рецидивуючий-ремітуючий тип розсіяного склерозу за даними магнітно-резонансної томографії з контрастуванням з урахуванням тривалості захворювання.

Основним методом діагностики та ведення хворих на РС є МРТ з контрастним підсиленням. МРТ дозволяє підтвердити наявність та поширення пошкоджень головного і спинного мозку, що характерні для запальної демієлінізації, і відіграє ключову роль у ранній діагностиці, моніторингу прогресування та оцінці ефективності лікування [142-145]. Запальна демієлінізація та пошкодження аксонів мозолистого тіла є характерними ознаками РС, що пояснюють погіршення когнітивних функцій [150-155].

У нашому дослідженні аналіз результатів МРТ з контрастуванням визначив, що характерним розташуванням вогнищ ураження в речовині головного мозку було: перивентрикулярне – 80,56%, субкортикальне – 58,33% та юкстакортикальне – 36,11% (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Розташування вогнищ ураження в речовині головного мозку у хворих на РС

Найчастіше вогнища демієлінізації були виявлені в таких структурах головного мозку: у мозолистому тілі — 83,33 %, мозочку та ніжках мозочка — 68,1 %, стовбурі мозку (середній мозок, довгастий мозок, Варолієв міст) — 70,8 %, ізольовані вогнища в білій речовині часток мозку – 41,67 %, у таламусі – 13,89 %.

Ізольовані ураження в білій речовині часток головного мозку були виявлені у 30 пацієнтів з РППС серед групи обстежених. Серед ізольованих вогнищ в білій речовині часток мозку відсоток ураження складав: у лобній частці – 43,33%, у тім'яній частці – 33,33%, у скроневій – 13,33%, у потиличній – 10% (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Розподіл локалізації вогнищ серед ізольованих уражень головного мозку з хворих на РППС

Уражена ділянка головного мозку	Кількість пацієнтів (n=30)
Лобна доля	13 (43,33%)
Скронева доля	4 (13,33%)
Тім'яна доля	10 (33,33%)
Потилична доля	3 (10%)

Основними варіантами ураження речовини головного мозку у 72 пацієнтів з РППС за даними МРТ з контрастуванням, були комбіновані ураження. Було виділено основні комбінації, а саме Мозолисте тіло+Мозочок+Стовбур – 18 пацієнтів (25%), Мозолисте тіло+Мозочок+Стовбур+Ізольовані – 10 пацієнтів (13,89%), Мозолисте тіло +Стовбур – 8 пацієнтів (11,11%), Мозолисте тіло +Мозочок+Таламус – 6 пацієнтів (8,33%), Мозолисте тіло +Стовбур+Ізольовані – 6 пацієнтів (8,33%), Мозолисте тіло +Мозочок – 4 пацієнти (5,56%), Мозолисте тіло+Мозочок+Ізольовані – 4 пацієнти (5,56%), Ізольовані – 4 пацієнти (5,56%), Мозочок+Стовбур – 3 пацієнти (4,17%), Мозолисте тіло+Ізольовані – 2 пацієнти (2,78%), Мозочок+Стовбур+Ізольовані – 2 пацієнти (2,78%), Мозолисте тіло+Стовбур+Таламус – 1 пацієнт (1,39%), Мозочок+Стовбур+Ізольовані+Таламус – 1 пацієнт (1,39%), Мозолисте

тіло+Мозочок+Стовбур+Таламус – 1 пацієнт (1,39%), Ізольовані+Таламус – 1 пацієнт (1,39%), Мозочок – 1 пацієнт (1,39%) (рис. 4.2).



Рис. 4.2. Варіанти комбінованих уражень головного мозку за даними МРТ у хворих на РРРС

Для визначення статистично значущих відмінностей були відібрані лише комбінації, які були виявлені не менш ніж у 6 пацієнтів (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2.

Частота виявлення різних варіантів пошкодження речовини головного мозку у хворих на РРРС за даними МРТ з контрастуванням.

№	Локалізація	Кількість (всього 72)	%
1	Мозолисте тіло	60	83,3%
2	Мозочок	49	68%
3	Стовбур	51	70,8%
4	Ізольовані	30	41,7%
5	Таламус	10	13,9%

6	Мозолисте тіло + Мозочок + Стовбур + Ізольовані	10	13,9%
7	Мозолисте тіло + Мозочок + Стовбур	18	25%
8	Мозолисте тіло + Стовбур	8	11,1%
9	Мозолисте тіло + Мозочок + Таламус	6	8,3%
10	Мозолисте тіло + Стовбур + Ізольовані	6	8,3%

Аналіз зв'язків між локалізацією ушкоджень у головному мозку та іншими показниками проводився після перетворення їх у номінальну шкалу вимірювання. Для порівняння використовувався критерій Пірсона χ^2 , а значними відмінностями вважалися при $p < 0,05$.

Далі наводимо лише ті випадки, для яких розбіжності між локалізацією ушкоджень та показниками виявилися значущими. Були визначені значні відмінності між віком обстежених хворих та локалізацією ушкоджень у стовбурі мозку (таблиця 4.3). Після 45 років відсоток уражень у стовбурі головного мозку збільшувався (рис. 4.3).

Таблиця 4.3.

Зв'язок між ураженням стовбура мозку за даними МРТ та віком обстежених хворих.

Локалізація	Пошкодження: немає/є	<=30	>30	> 45	Всього	χ^2
		років	<=45 років	років		
Стовбур	немає	0	16	5	21	p=0,027
	є	9	23 (59%)	19 (79%)	51	

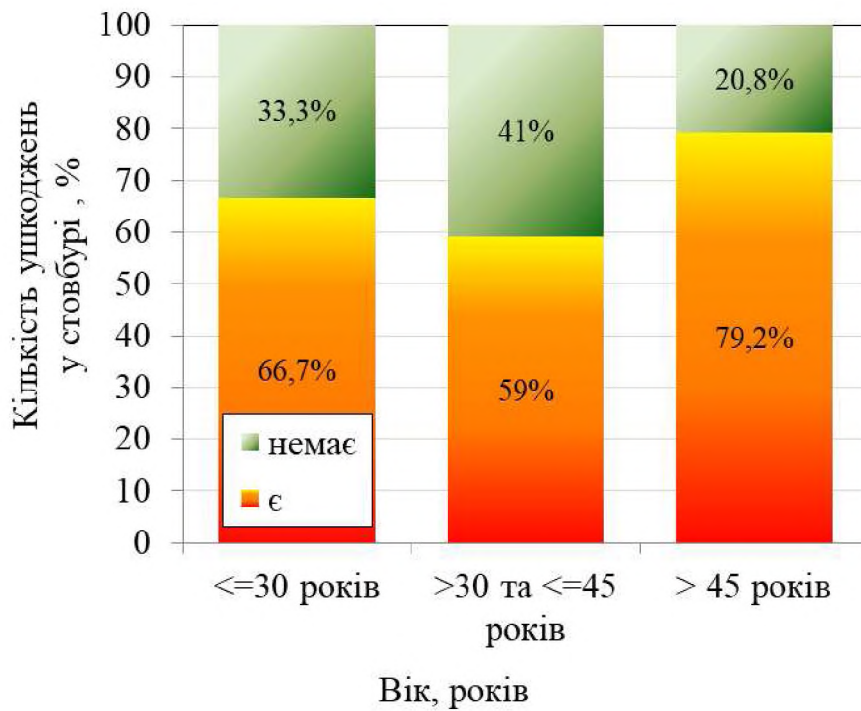


Рис. 4.3. Кількість ушкоджень у стовбурі головного мозку залежно від віку.

Відмінності за статтю в різних локалізаціях значно не відрізнялися ($p > 0,05$). Значні відмінності були виявлені тільки для стовбура та ізольованих уражень (таблиця 4.4). У чоловіків було виявлено більше вогнищ ураження у стовбурі головного мозку у порівнянні з жінками (85,7% та 61%), тоді як ізольовані пошкодження виявлялися рідше ніж у жінок (52,3% та 25%) (рис. 4.4).

Таблиця 4.4.

Зв'язок між локалізацією ураження головного мозку та статтю у обстежених хворих

Локалізація	Немає/є	ж	ч	Всього	χ^2
Стовбур	немає	17	4	21	$p=0,027$
	є	27 (61%)	24 (85,7%)	51	
Ізольовані	немає	21	21	42	$p=0,022$
	є	23 (52,3%)	7 (25%)	30	

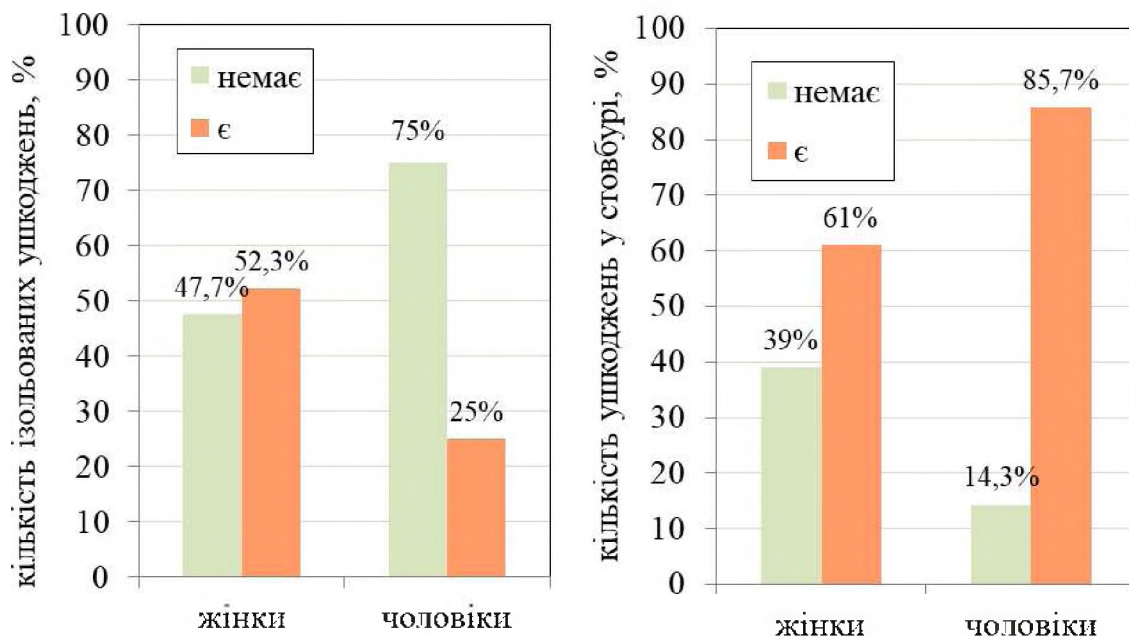


Рис. 4.4. Діаграми локалізації ушкоджень залежно від статі.

Для показника «тривалість захворювання» значущі розбіжності у розподілі ушкоджень були лише для двох локалізацій: мозолисте тіло та комбінації (Мозолисте тіло+стовбур). Ці дані наведені в таблиці 4.5 та на рис. 4.5, 4.6. Видно, що в обох локалізаціях зі збільшенням тривалості захворювання спостерігається зростання кількості ушкоджень. При цьому динаміка змін у кожному випадку різна. При комбінованій локалізації (Мозолисте тіло+стовбур) спостерігається стрімке зростання кількості пошкоджень до 32%. Тоді як у мозолистому тілі зростання пошкоджень відбувається тільки до 10 років до 90% і потім стабілізується.

Таблиця 4.5.

Стаж захворювання та локалізація ушкоджень.

Локалізація	Пошкодження: немає/є	Стаж захворювання, років			Всього	χ^2
		< 5 років	5<= <=10 років	> 10 років		
	немає	27	21	15	63	p=0,03

Мозолисте тіло + Стовбур	є	0 0%	2 8,7%	7 31,8%	9	
Мозолисте тіло	немає	9	2	2	13	p=0,041
	є	18 66,7%	21 91,3%	20 90,9%	59	

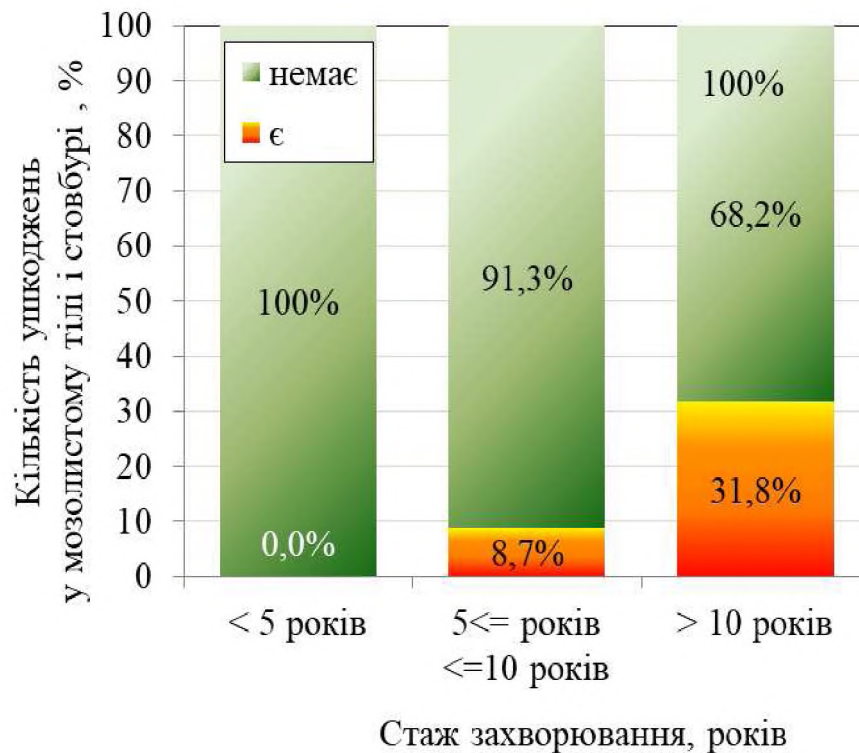


Рис. 4.5. Кількість ушкоджень у мозолистому тілі і стовбурі залежно від стажу захворювання.

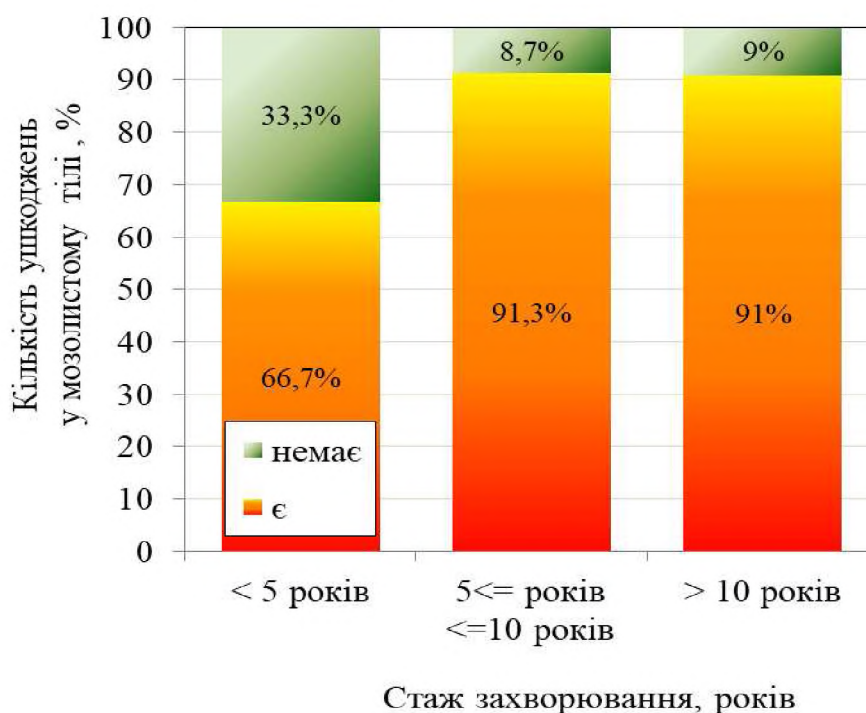


Рис. 4.6. Кількість ушкоджень у мозолистому тілі залежно від стажу захворювання.

При дослідженні локалізації ушкоджень у головному мозку та ступеня інвалідизації (за шкалою EDSS) було виявлено, що значущі відмінності у кількості ушкоджень спостерігались тільки в одній локалізації: Мозолисте тіло + стовбур (комбінована). Було виявлено, що збільшення ступеня інвалідизації супроводжується зростанням ушкоджень одночасно в мозолистому тілі та стовбурі головного мозку (табл. 4.6 та рис. 4.7).

Таблиця 4.6.

Значущі відмінності між ступенем інвалідизації за балом по EDSS та локалізацією ушкоджень.

Локалізація	Пошкодження: немає/є	<= 3	> 3	Всього	χ^2
		балів	балів		
Мозолисте тіло	немає	3	10	13	p=0,042
	є	32	27	59	
Мозолисте тіло + Стовбур	немає	33	28	61	p=0,028
	є	2	9	11	

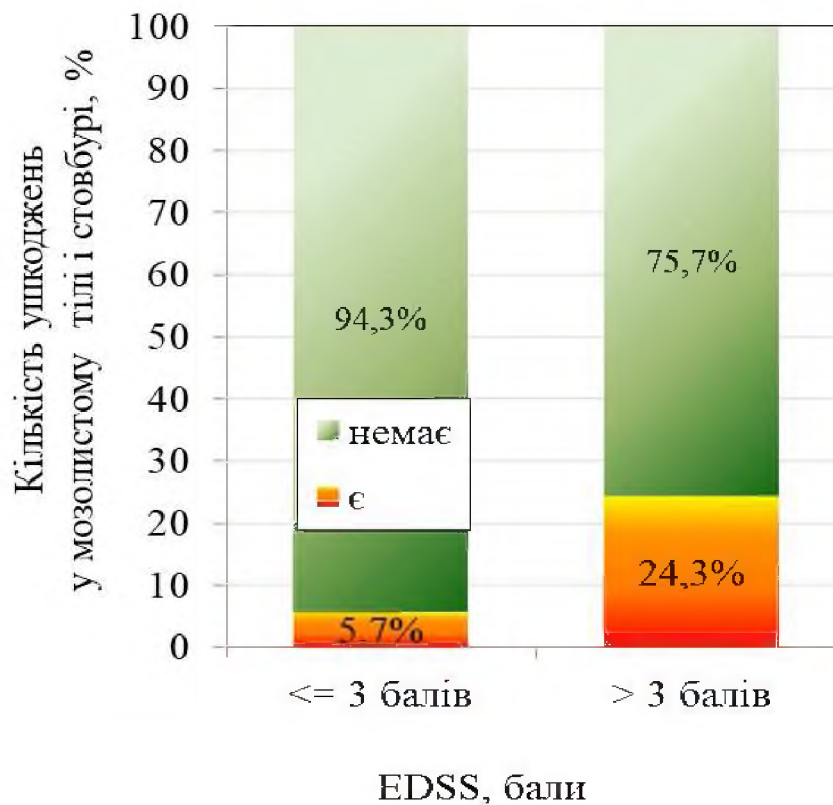


Рис. 4.7. Кількість ушкоджень у мозолистому тілі і стовбурі головного мозку при різних ступенях інвалідизації за балом по EDSS.

4.2. Клініко-нейропсихологічні та структурні співставлення у хворих на рецидивуючий-ремітуючий тип розсіяного склерозу

Як зазначалось в розділі 3.1 ретельне опитування обстежених хворих визначило наявність скарг на когнітивне зниження у 91,67 % випадків (66 хворих). Нейропсихологічне тестування встановило погіршення оціночних показників по всіх використаних шкалах. Так, середній показник в групі обстежених за тестом SDMT становив $32,6 \pm 1,6$ знаків (контроль $57,1 \pm 0,9$). За тестом PASAT-3 результат у групі пацієнтів з РС був $30,3 \pm 1,8$ знаків, помилок - $12,67 \pm 7,54$, пропусків - $15,64 \pm 8,98$ (в контролі $56,8 \pm 0,5$ знаків, помилок - $1,93 \pm 0,5$, пропусків - $1,12 \pm 0,4$). Оціночний бал за шкалою MoCA був вірогідно знижений до $22,4 \pm 0,5$ балів у порівнянні з контрольною групою ($28,4 \pm 0,2$ балів).

Нами було проаналізовано варіабельність результатів нейропсихологічного тестування обстежених хворих на РРРС залежно від локалізації вогнищ ураження в речовині головного мозку за даними МРТ, які представлені в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Результати нейропсихологічних тестів у пацієнтів з РС залежно від локалізації уражень в головному мозку

Локалізація уражень ГМ	n=72	MoCA	SDMT	PASAT-3
МТ+Мозочок+Стовбур	18	23±3,78	36,2±13,46	32,89±15,54
МТ+Мозочок+Стовбур+Ізольовані	10	20,9±3,75	29±10,46	25,5±14,45
МТ+Стовбур	8	20,86±3,75	26,88±13,64	34±15,56
МТ+Мозочок+Таламус	6	23,33±3,82	37,5±13,24	32,33±14,71
МТ+Стовбур+Ізольовані	6	22,67±3,91	39,33±13,28	36,5±14,62
МТ+Мозочок	4	23,5±3,65	35,75±14,03	29,5±15,08
МТ+Мозочок+Ізольовані	4	22,25±3,49	37,5±13,43	33±14,87
Ізольовані	4	24±3,48	28,75±10,41	28,25±13,15
Мозочок+Стовбур	3	27±3,42	39±13,81	32,5±15,61
МТ+Ізольовані	2	19,33±3,54	20,33±8,26	19,67±12,47
Мозочок+Стовбур+Ізольовані	2	24,5±3,44	35,5±14,8	33±16,31
МТ+Стовбур+Таламус	1	21	20	8
Мозочок+Стовбур+Ізольовані+Таламус	1	21	29	31
МТ+Мозочок+Стовбур+Таламус	1	20	20	25
Ізольовані+Таламус	1	24	29	39
Мозочок	1	27	33	34
Середнє значення по групі обстежених	72	22,4±0,5	32,6±1,6	30,3±1,8

Примітка: МТ – мозолисте тіло

Згідно з результатами зіставлення, найнижчі середні значення за тестуванням МоСА спостерігалися у групах пацієнтів з локалізаціями вогнищ уражень: МТ+Ізольовані (19,33±3,54), МТ+Стовбур (20,86±3,75), МТ+Мозочок+Стовбур+Ізольовані (20,9±3,75), у порівнянні з середнім значенням

по групі обстежених ($p < 0,05$). Також найнижчі бали за МоСА були отримані у одного хворого на РС з локалізацією вогнищ ураження МТ+Мозочок+Стовбур+Таламус (рис. 4.8), але ці дані потребують подальшого підтвердження на більшій кількості хворих.



Рис. 4.8. Результати тестування за шкалою МоСА для різних локалізацій вогнищ головного мозку за даними МРТ

Найнижчі середні значення тесту SDMT були зафіксовані у групах МТ+Ізолювані ($20,33 \pm 8,26$), МТ+Стовбур ($26,88 \pm 13,64$), у порівнянні з середнім значенням по групі обстежених ($p < 0,05$) (рис. 4.9). Крім того, у пацієнтів з локалізацією вогнищ ураження МТ+Мозочок+Стовбур+Таламус та МТ+Стовбур+Таламус також був визначений наднизький бал за тестом SDMT. Але, ураховуючи малу кількість хворих у цих групах (по одному пацієнту), отримані результати у пацієнтів з такою комбінацією морфологічного пошкодження речовини головного мозку потребують подальших досліджень для підтвердження цих даних.

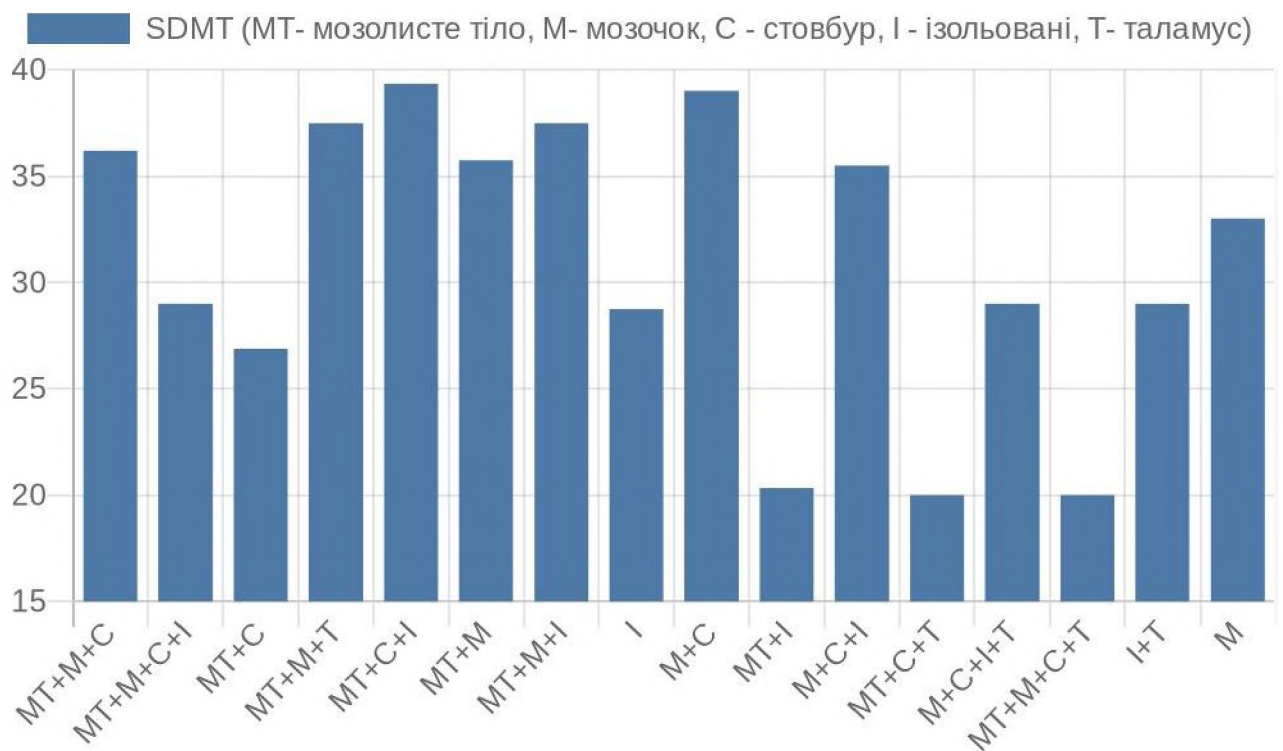


Рис. 4.9. Результати тестування за SDMT для різних локалізацій вогнищ головного мозку за даними МРТ

Найменші середні значення тесту PASAT-3 були зафіксовані в групах MT+Ізольовані ($19,67 \pm 12,47$), MT+Мозочок+Стовбур+Таламус (25), MT+Мозочок+Стовбур+Ізольовані ($25,5 \pm 14,45$) у порівнянні з середнім значенням по групі обстежених ($p < 0,05$) (табл. 4.7). Наднизьке значення за тестом PASAT-3 було отримано у пацієнта групи MT+Стовбур+Таламус (рис. 4.10), що потребує уточнення на більшій кількості хворих.

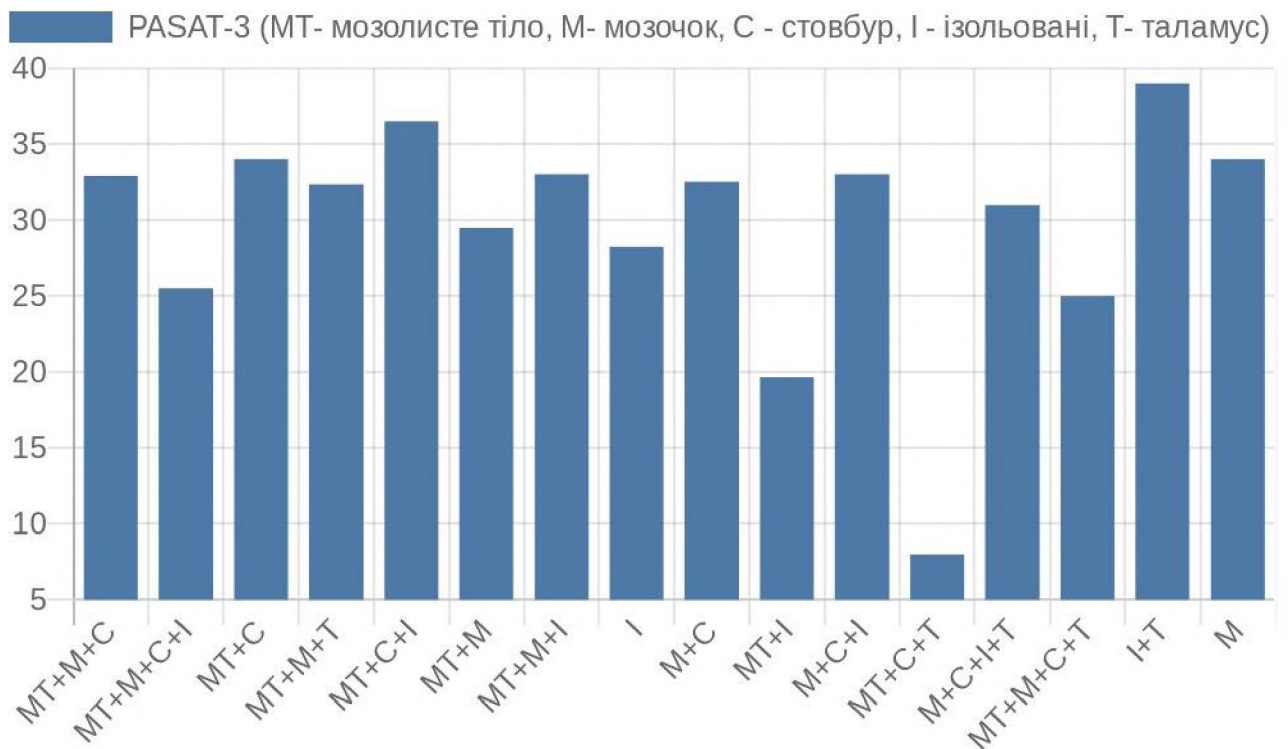


Рис. 4.10. Результати тестування PASAT-3 для різних локалізацій вогнищ головного мозку за даними МРТ

Проведений кореляційний аналіз за методом Пірсона виявив негативні кореляції між результатами нейропсихологічного тестування когнітивних функцій (MoCA, SDMT, PASAT-3) та вогнищевим ураженням різних структур мозку за даними МРТ. Так, для уражень у мозолистому тілі виявлені статистично значущі негативні кореляції із бальною оцінкою за тестом MoCA $r = -0.255$; результатами за тестом SDMT $r = -0.263$ та тестом PASAT: $r = -0.171$ ($p < 0.05$). Коефіцієнти кореляції для уражень у стовбурі мозку склали: для тесту MoCA – $r = -0.191$; тесту SDMT – $r = -0.209$; тесту PASAT – $r = -0.214$ ($p < 0.05$).

Проведений аналіз показав також наявність негативних кореляцій між результатами тестів когнітивних функцій (MoCA, SDMT, PASAT) та вогнищевим ураженням мозочка, таламуса та ізольованих уражень головного мозку за даними МРТ. Для мозочка коефіцієнти кореляції для кожного тесту становили: MoCA: $r = -0.279$, SDMT: $r = -0.313$, PASAT: $r = -0.149$; для ізольованих уражень: MoCA: $r = -0.281$, SDMT: $r = -0.182$, PASAT: $r = -0.075$; для таламуса коефіцієнти кореляції склали: MoCA: $r = -0.007$, SDMT: $r = -0.013$, PASAT: $r = -0.086$. Однак жодна з цих кореляцій не досягла статистичної значущості ($p > 0.05$), що свідчить про

відсутність достовірного зв'язку між результатами тестів та ураженнями в цих областях.

Результати аналізу дисперсії (ANOVA) підтвердили описані вище кореляції між локалізацією уражень у головному мозку та результатами нейропсихологічного тестування у пацієнтів з PPPC. Зокрема, ANOVA виявила статистично значущі різниці у результатів тестів MoCA і SDMT залежно від локалізації уражень у мозолистому тілі та стовбурі головного мозку (MoCA: $F(14, 57) = 5.052, p < 0.001$; SDMT: $F(14, 57) = 2.609, p < 0.05$). Це підтверджує наявність значущого зв'язку між формуванням вогнищ ураження в областях мозолистого тіла та стовбуру головного мозку та порушенням когнітивних функцій у пацієнтів з PPPC. В той самий час, для тесту PASAT-3 не було виявлено статистично значущих різниць у результатів між групами ($F(14, 57) = 1.693, p > 0.05$).

Висновки до розділу 4

Серед усіх локалізацій вогнищевого ураження при PPPC найбільш поширеними є ураження мозолистого тіла та його комбінації з іншими областями мозку. Були отримані статистично значущі відмінності між локалізацією ушкоджень речовини головного мозку за даними МРТ та віком, статтю, тривалістю захворювання, ступенем інвалідизації у пацієнтів з PPPC. Було виявлено, що після 45 років відсоток уражень у стовбурі головного мозку значно збільшується, що може вказувати на вікові особливості вразливості стовбура головного мозку до патологічних змін, пов'язаних з PPPC. Розподіл ушкоджень за статтю в різних локалізаціях головного мозку не виявив статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$), однак, значні розбіжності спостерігалися для стовбура та ізольованих уражень. Чоловіки частіше мали ушкодження у стовбурі мозку (85,7% та 61% у жінок), тоді як ізольовані ушкодження були більш поширеними у жінок (52,3% та 25% у чоловіків).

Значущі розбіжності у розподілі ушкоджень виявлені для мозолистого тіла та комбінації ушкоджень мозолисте тіло+стовбур залежно від тривалості захворювання. Зі збільшенням тривалості захворювання спостерігалось зростання

кількості ушкоджень у цих локалізаціях. При комбінованій локалізації ушкоджень (мозолисте тіло + стовбур) відзначається стрімке зростання кількості ушкоджень до 32%, тоді як у мозолистому тілі зростання ушкоджень відбувається до 10 років, досягаючи 90%.

Аналіз взаємозв'язку між локалізацією ушкоджень та ступенем інвалідизації за шкалою EDSS показав значущі відмінності лише для комбінованого ушкодження мозолистого тіла та стовбура. Збільшення ступеня інвалідизації супроводжувалося зростанням кількості ушкоджень у цих структурах, що вказує на їх важливу роль у прогресуванні клінічних симптомів та погіршенні функціонального стану пацієнтів.

Найбільший дефіцит когнітивних функцій спостерігається у групі пацієнтів з ураженнями мозолистого тіла в поєднанні зі стовбуром та/або ізольованими ураженнями головного мозку.

На основі аналізу кореляцій між результатами тестів когнітивних функцій (MoCA, SDMT, PASAT-3) та локалізацією уражень у різних структурах мозку значущі негативні кореляції були виявлені для уражень у мозолистому тілі та стовбурі мозку. Інші структури мозку, такі як мозочок, ізольовані ураження головного мозку та таламус, також показали негативні кореляції з когнітивними показниками, але ці кореляції не були статистично значущими.

Виявлені взаємозв'язки свідчать, що ураження мозолистого тіла та стовбура мозку має суттєвий вплив щодо формування когнітивних порушень у хворих на РРРС.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

1. Тесленко О.С. «Оцінка локалізації уражень на магнітно-резонансній томографії у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом», Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2024 січня 15-17; Харків. Харків: ХНМУ, 2024. с. 121.

2. Тесленко ОС, ТОВАЖНЯНЬСЬКА ОЛ, КАУК ОІ, МАРКОВСЬКА ОВ, ШАПКІН АС. Структурно-функціональні зіставлення при когнітивних порушеннях у хворих на розсіяний склероз. *Int Neurol J.* 2024;20(3):137-142. doi: 10.22141/2224-0713.20.3.2024.1067.

РОЗДІЛ 5

ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ (НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРУ BDNF ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6) У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

5.1. Визначення основних біохімічних маркерів нейротрофічних процесів – мозкового нейротрофічного фактору та запальних процесів – інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих на розсіяний склероз залежно від тривалості захворювання

Роль запальних процесів у патогенезі РС не викликає сумнівів: вони порушують імунологічну толерантність, сенсibiliзують аутореактивні Т-клітини до антигенів мієліну, що призводить до пошкодження мієліну та олігодендроцитів. Проте, запальні процеси також індукують захисні контрмеханізми для відновлення ЦНС [154-156]. Нейротрофіни, особливо мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), відіграють ключову роль у цих процесах, сприяючи росту аксонів, дозріванню дендритів та синаптичній пластичності. BDNF синтезується нейронами та імунними клітинами, а його рівень у периферичній крові може відображати синтез у ЦНС [157-161].

Таким чином, специфічний нейротрофічний фактор головного мозку є особливо важливим для моделювання наявних запальних процесів у нервовій тканині та забезпечення захисного механізму нейропротекції у пацієнтів з РС [19, 162].

Отже, в нашій дисертаційній роботі нам було дуже важливо визначити потенційну роль BDNF у патогенезі РРРС у хворих зі різною тривалістю захворювання, оскільки відома його здібність модулювати процеси запалення в нервовій тканині й забезпечувати нейропротекторні механізми. Особливо цікавим було дослідити патофізіологічні механізми взаємозв'язку між нейротрофічними процесами (вміст у сироватці крові BDNF) й запальними процесами (вміст прозапального інтерлейкіну - 6) та тривалістю захворювання у хворих на РРРС. Завдяки розумінню цих патофізіологічних процесів в організмі можуть бути

розроблені нові біохімічні маркери ранньої діагностики, перебігу, терапевтичні стратегії для лікування пацієнтів з РС.

Вміст у сироватці крові BDNF та інтерлейкіну - 6 у групі контролю та хворих на РРРС залежно від тривалості захворювання представлено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Вміст мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та інтерлейкіну-6 (пг/мл) у сироватці крові групи контролю та хворих на РС, ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Контроль (n=30)	Перша група (n=27)	Друга група (n=23)	Третя група (n=22)
BDNF, пг/мл	335,84±19,97	130,23±11,49 p<0,001 p ₃ = 0,024 p ₂ > 0,05	123,72±9,08 p<0,001 p ₃ = 0,0276	84,24±11,98 p<0,001 p ₁ = 0,024 p ₂ = 0,0276
Інтерлейкін-6, пг/мл	14,66±0,61	29,79±2,49 p<0,001 p ₃ = 0,0448 p ₂ > 0,05	31,62±4,41 p<0,001 p ₃ = 0,0367	44,56±5,7 p<0,001 p ₁ = 0,0448 p ₂ = 0,0367

Примітка: p – у порівнянні з контролем; p₁ – у порівнянні з показником у першій групі; p₂ – у порівнянні з показником у другій групі; p₃ – у порівнянні з показником третьої групи;

Дослідження нейротрофіну BDNF та інтерлейкіну-6 у сироватці крові пацієнтів з РРРС виявило, що вміст мозкового нейротрофічного фактору статистично значуще знижувався, а рівень інтерлейкіну-6 в крові, навпаки, збільшувався в крові всіх хворих, як по групі в цілому, так й по окремих групах залежно від тривалості РРРС (рис. 5.1).

Так, у хворих з РРРС із тривалістю захворювання до 5 років, у порівнянні із групою контролю, спостерігалось статистично значне зниження вмісту в сироватці крові BDNF на 61,22 %, у хворих зі стажем захворювання від 5 до 10 років – на 63,2

%, а в третій групі хворих із тривалістю захворювання більш ніж 10 років – визначали більш значне зменшення рівня BDNF - на 74,9 %.

За умов проведеного нами аналізу можна прослідкувати залежність зниження вмісту в крові BDNF від тривалості захворювання: чим більший термін захворювання, тим нижче вміст BDNF у сироватці крові пацієнтів (рис. 5.1).

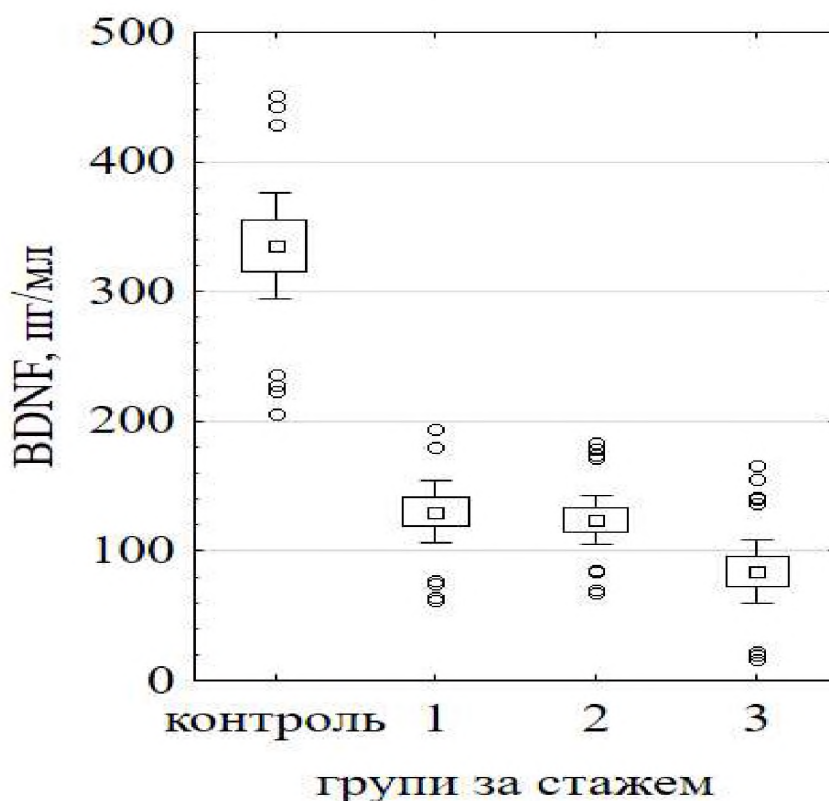


Рис. 5.1. Залежність вмісту в крові BDNF у хворих з РС залежно від тривалості захворювання

За умов детального аналізу рисунка 5.1 можна визначити, що у хворих зі стажем захворювання до 5 років спостерігається різке зниження вмісту BDNF в крові у порівнянні із групою контролю. У пацієнтів другої групи зі стажем захворювання від 5 до 10 років спостерігається статистично незначуще зниження вмісту цього показника у порівнянні з першою групою пацієнтів та у третій групі обстежених пацієнтів з РС (тривалість захворювання понад 10 років) цей показник знов значно достовірно знижується.

Таким чином, з самого початку захворювання вміст BDNF різко знижується та практично не змінюється протягом 9 років у порівнянні з періодом захворювання до 5 років, а після 10 років від початку захворювання досягає свого нижчого значення.

Отже, практично у всіх обстежених пацієнтів з PPPC ми спостерігали зниження вмісту в крові BDNF, що сприяє значному зниженню процесів регенерації, негативному впливу на нейропротекцію. Це може бути пов'язано зі зміною активності TrkB та зниженню іонів кальцію внутрішньоклітинно в корі головного мозку, гіпокампі та інших структурах ЦНС, що може відобразитися на вмісті цього показника в периферичній крові. Більш виразні порушення процесів нейропротекції спостерігалися у хворих з РС після 10 років захворювання.

Нами було проаналізовано отримані результати вмісту BDNF у сироватці крові всіх обстежених пацієнтів з РС (72 пацієнти) та сформовано графіки розсіювання визначеного показника. При цьому для вмісту в крові BDNF спостерігалася помірна негативна кореляція: коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона $r = -0,375$; $p = 0,0012$ та Спірмена $R_s = -0,235$; $p = 0,047$) (рис. 5.2).

Були розраховані коефіцієнти співвідношення вмісту мозкового нейротрофічного фактору в крові хворих із різним стажем захворювання до вмісту BDNF у групі контролю. Розрахуємо наступні коефіцієнти: k_1 – це відношення вмісту в крові BDNF у хворих, що входять у першу групу до цього показника у контрольній групі; k_2 - це відношення вмісту в крові BDNF хворих, що відносяться до 2 групи та до показника у контрольної групи та k_3 - це відношення вмісту BDNF у крові хворих з третьої групи до показника у практично здорових людей.

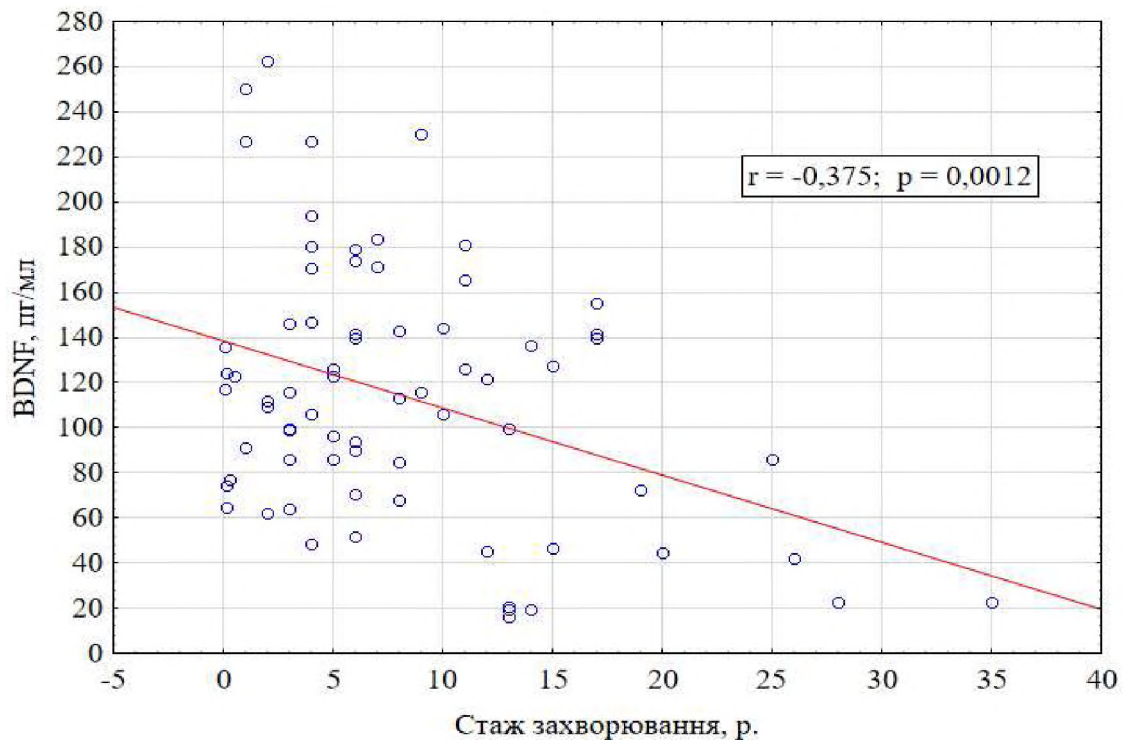


Рис. 5.2. Графік розсіювання показника BDNF у крові обстежених пацієнтів з РС залежно від тривалості захворювання.

Таким чином, k_1 дорівнює 0,38, $k_2=0,36$, а $k_3=0,25$. Більш значущі зміни цього коефіцієнту, а саме різниця ($k_3 - k_1 = -0,13$) спостерігалась у пацієнтів третьої групи у порівняннях з k у груп 1 та 2. Тому саме тривалий строк хвороби, більш ніж 10 років має найбільший вплив на вміст в крові BDNF.

Отримані нами результати збігаються з дослідженнями науковців. Деякі дослідники повідомляли, що пацієнти з РС мають знижений вміст BDNF у сироватці крові порівняно зі здоровими особами, що співпадає з нашими дослідженнями [19].

В ряді досліджень були отримані дані про значне збільшення продукції BDNF в стадії рецидиву розсіяного склерозу, що пов'язане зі збільшенням прозапальних цитокінів TNF- α і ІФН- γ [22].

Ці дані підтверджуються гіпотезою про те, що підвищення рівня BDNF пов'язано з розвитком активного запального процесу. Навпаки, інші дослідники не спостерігали змін вмісту в крові BDNF у пацієнтів з РС у порівнянні зі здоровими особами [104, 163].

Однак, в існуючій літературі немає повного розуміння біологічної ролі BDNF в організмі пацієнтів з РС, а дослідження, що стосується вивчення патогенезу цієї хвороби, є непереконливими.

Одним з можливих пояснень цих суперечливих результатів вмісту мозкового нейротрофічного фактору в крові можуть бути відмінності у методах дослідження рівня BDNF в крові пацієнтів з РРРС. Ці методи визначення можуть відрізнятися за своєю чутливістю, специфічністю та точністю. Крім того, відбір досліджуваної популяції, стадія і тяжкість захворювання, наявність супутніх захворювань також можуть впливати на отримані результати. Аналогічно, застосування різних методів лікування під час обстеження, стаж захворювання також можуть впливати на концентрацію в крові BDNF у пацієнтів з РРРС. Таким чином, варіації у вимірах BDNF у крові в різних біохімічних дослідженнях можуть відображати відмінності в дизайні дослідження та відборі хворих з РРРС.

За умов наших досліджень вмісту інтерлейкіну - 6 у крові хворих на РРРС залежно від тривалості захворювання було визначено, що рівень цього прозапального цитокіну на початку захворювання збільшується практично у два рази, до 10 років захворювання концентрація практично не змінюється, а у третій групі хворих з терміном захворювання більш ніж 10 років - знов суттєво зростає (табл. 5.1, рис. 5.3).

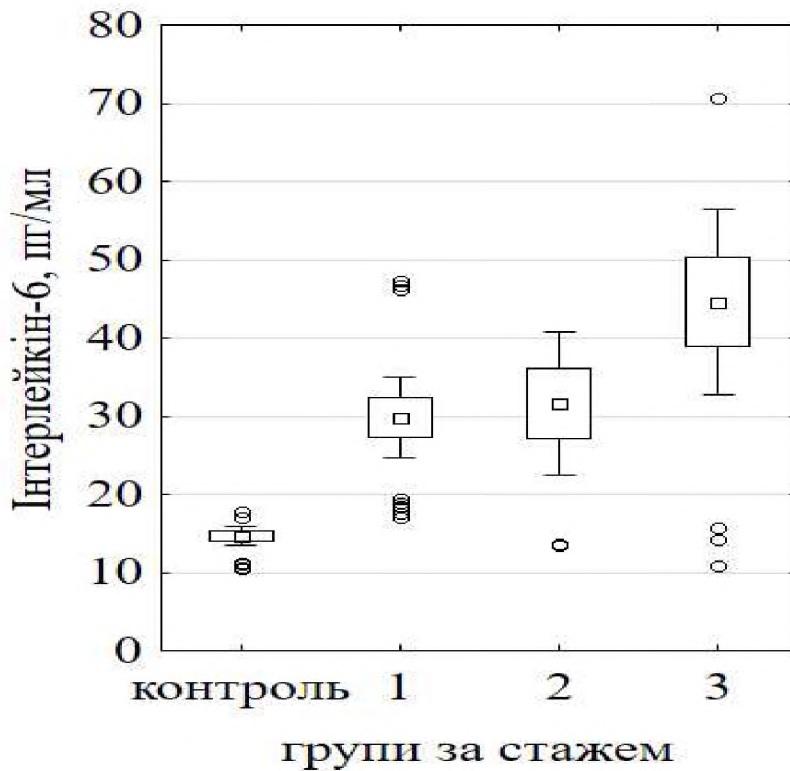


Рис. 5.3. Залежність вмісту інтерлейкіну - 6 (pg/ml) у крові хворих з РРРС від тривалості захворювання

Порівнюючи з вмістом ІЛ-6 у крові практично здорових людей спостерігали збільшення рівня прозапального цитокіну у всіх пацієнтів з РРРС. Вміст ІЛ-6 в крові хворих зі стажем захворювання до 5 років збільшувався на 103,2 %, у пацієнтів 2 групи дослідження (тривалість захворювання з 5 до 10 років) – на 115,7 %, а у хворих зі стажем захворювання понад 10 років – значне збільшення вмісту в крові, а саме на 204 % у порівнянні з концентрацією ІЛ-6 у контрольній групі. Причому спостерігається значуще збільшення ІЛ-6 у хворих, що склали третю групу, у порівнянні з першою групою - на 49,6 % та другою групою - на 40,9 %. Не спостерігалось статистично значущих змін між вмістом ІЛ-6 в крові пацієнтів з РРРС першої та другої груп спостереження.

Таким чином, ми можемо побачити дві значні зміни вмісту в крові інтерлейкіну- 6: у першій групі хворих на початку захворювання та у третій групі хворих зі строком захворювання більш ніж 10 років. При аналізі отриманих результатів спостерігаються протилежні зміни вмісту BDNF та ІЛ-6, а саме негативну кореляцію.

Залежно від тривалості захворювання було проаналізовано дані щодо вмісту прозапального інтерлейкіну - 6 у крові 72 пацієнтів з розсіяним склерозом та сформовано графіки розсіювання визначеного показника (рис. 5.4).

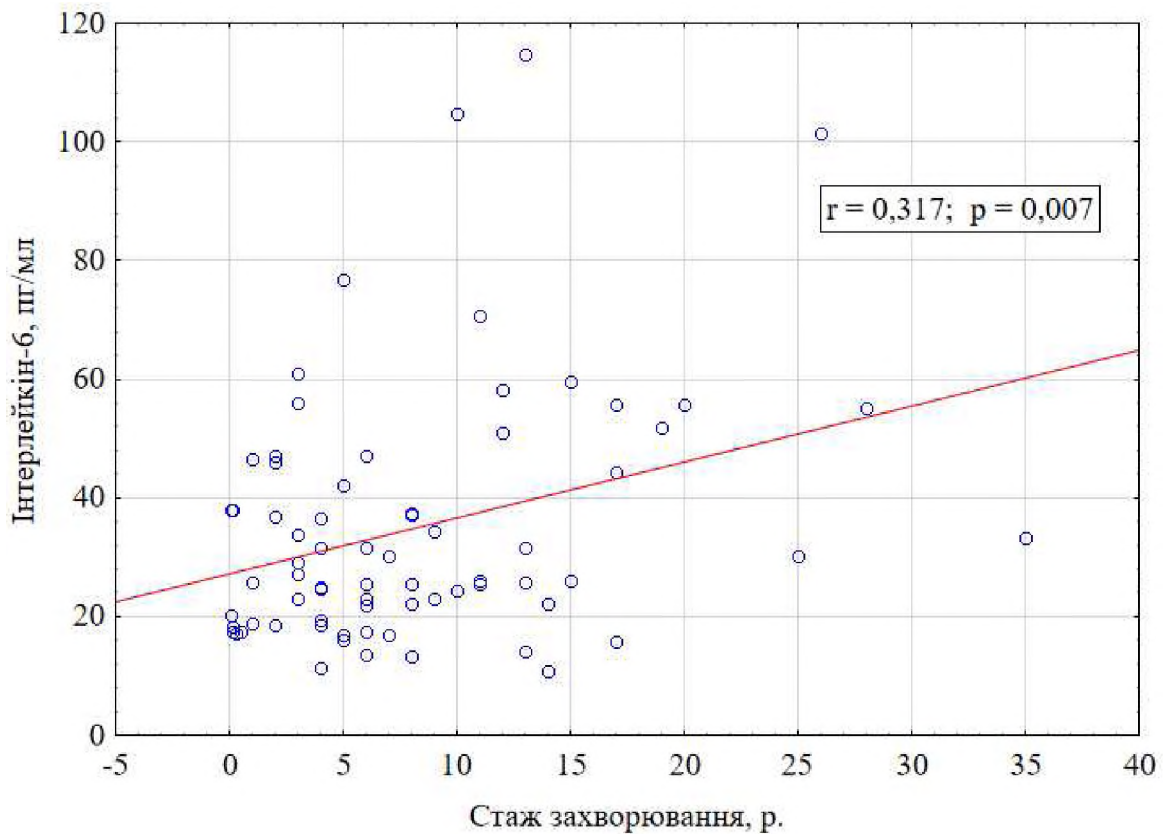


Рис. 5.4. Графік розсіювання вмісту інтерлейкіну-6 у крові обстежених пацієнтів з РРРС залежно від стажу захворювання (в роках).

Проведений кореляційний аналіз довів, що для вмісту в крові ІЛ-6 спостерігалася помірна позитивна кореляція Пірсона - $r = 0,317$; $p = 0,007$ та Спірмена - $R_s = -0,232$; $p = 0,049$.

Аналогічно були розраховані коефіцієнти співвідношення для вмісту інтерлейкіну - 6 в крові хворих із різним стажем захворювання до вмісту цього показника у здорових осіб. Так, визначимо наступні коефіцієнти: k_1 – це відношення вмісту ІЛ-6 в крові хворих, що входять до групи 1 до показника у контрольній групі; k_2 - це відношення вмісту в крові ІЛ-6 у хворих, що належать до групи 2 (хворі на РС зі стажем захворювання від 5 до 10 років) до показника у контрольної групи та k_3 - це відношення вмісту прозапального цитокіну у крові хворих з групи 3 (хворі на РС зі стажем захворювання від 10 років) до відповідного

показника у практично здорових людей. Було розраховано наступні коефіцієнти: k_1 дорівнює 2,03, $k_2=2,15$, та $k_3=3,03$. Також більш значущі зміни ми бачимо між показниками у пацієнтів з РС третьої групи ($k_3- k_1=1,0$; $k_3- k_2=1,12$).

Також були розраховані коефіцієнти відповідних співвідношень між вмістом мозкового нейтрофічного фактору в крові до вмісту прозапального інтерлейкіну-6 для того, щоб зазначити на якому терміні захворювання який процес переважає: нейродегенеративний або запальний. Коефіцієнти відповідних співвідношень між вмістом мозкового нейтрофічного фактору в крові до вмісту прозапального інтерлейкіну-6: BDNF/IL-6 представлено на рис. 5.5.

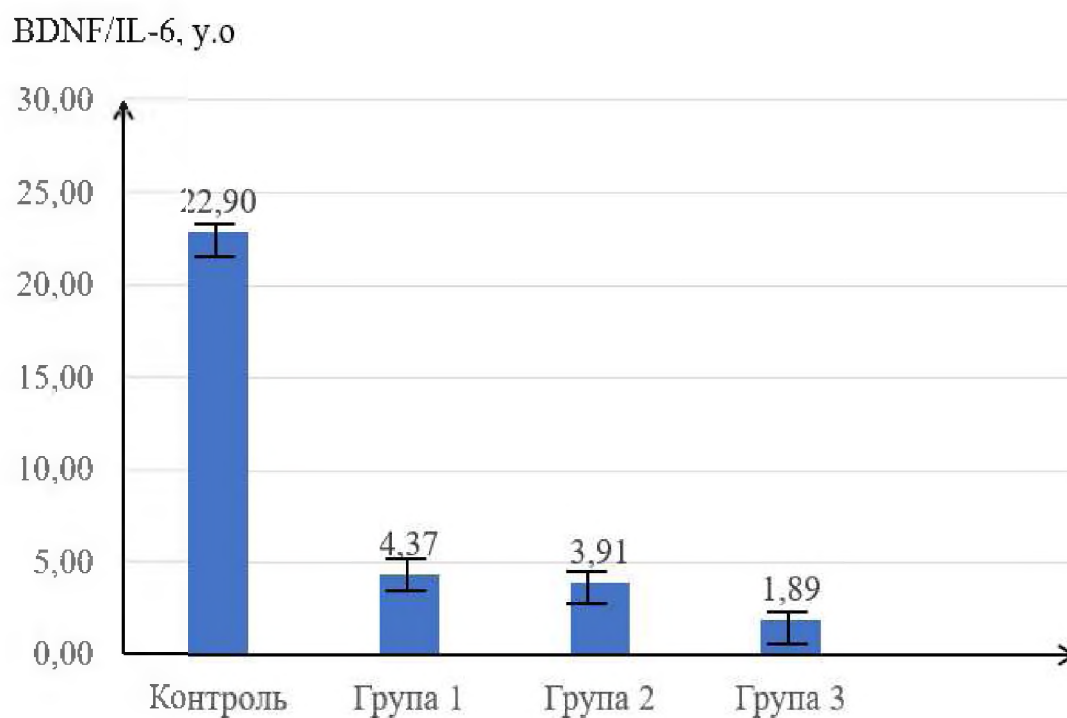


Рис. 5.5. Визначення співвідношення вмісту в крові мозкового нейротрофічного фактору до інтерлейкіну -6 (y.o.) залежно від терміну захворювання

Таким чином, у пацієнтів з РРРС усіх досліджених груп спостерігається значне зниження співвідношення BDNF/IL-6 у порівнянні з визначеним показником у контрольній групі: в 5,24 разів для пацієнтів зі строком захворювання до 5 років, в 5,85 разів для пацієнтів другої групи та в 12,11 разів - для пацієнтів третьої групи. Отримані результати свідчили, що на значну величину зниження

концентрації в крові BDNF на кожен одиницю збільшення прозапального цитокіну – інтерлейкіну-6.

Якщо порівнювати показники у пацієнтів з РРРС зі строком захворювання до 5 років та від 5 до 10 років з показниками у пацієнтів зі строком захворювання понад 10 років, то спостерігається більш значуще зниження цього співвідношення, що пов'язано зі більш значним зниженням вмісту в крові BDNF на тлі вагомого підвищення прозапального інтерлейкіну -6.

Ураховуючи отримані дані надалі для прогнозування розвитку когнітивної дисфункції у хворих з РРРС можна використовувати коефіцієнт співвідношення BDNF/ІЛ-6: чим нижче коефіцієнт, тим виражена когнітивна дисфункція може спостерігатися у пацієнтів з РРРС.

При аналізі вмісту BDNF в крові ми визначили його як потенційний біохімічний маркер для оцінки перебігу хвороби для пацієнтів з РРРС, та зазначили можливість кореляційних зв'язків з нейродегенеративними процесами, а також його визначення як потенційного біомаркера тяжкості захворювання. Також, можливо розглядати надалі застосування анти-ІЛ-6 терапії як мішені для репарації нейрогенеративних розладів у пацієнтів з РС.

5.2. Кореляційний аналіз між вмістом мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну -6 у сироватці крові здорових людей та пацієнтів з розсіяним склерозом залежно від тривалості захворювання та показниками стану когнітивної дисфункції за шкалами оцінки нейропсихологічного статусу

Нейротрофічні фактори відіграють важливу роль у когнітивному функціонуванні, впливаючи на нейропластичність, формування синапсів, виживання, регенерацію нейронів, мієлінізацію та ремієлінізацію. Вони контролюють розвиток і виживання холінергічних та ГАМК-ергічних нейронів, важливих для навчання і пам'яті [94, 97].

При патологічних станах, зокрема РС, активуються прозапальні та нейродегенеративні шляхи, що погіршує когнітивні функції через посилення запальних процесів [87-89, 164].

Наразі відома наукова інформація щодо нейропротекторної ролі BDNF по відношенню до когнітивних функцій, головним чином, щодо уваги та швидкості обробки інформації [19, 162, 165].

У нашій роботі було доцільним визначити зв'язок рівня в крові BDNF та інтерлейкіну-6, а також коефіцієнту співвідношення BDNF/ІЛ-6 з розвитком когнітивної дисфункції у пацієнтів з РС з різним терміном захворювання. Оскільки відомо, що цитокіни, зокрема прозапальний ІЛ-6 пов'язаний з нейропсихологічними розладами, що виникають за умов виникнення прозапального середовища в ЦНС. Для цього використовувати результати оцінки нейропсихологічного статусу у здорових людей та пацієнтів з РРРС залежно від тривалості захворювання за шкалами МоСА, SDMT й тест PASAT-3.

Як що ми розглянемо графіки розсіювання концентрації в крові BDNF та інтерлейкіну - 6 з когнітивними показниками, отриманими за тестом МоСА не тільки від пацієнтів з РРРС з різним стажем захворювання, але й від здорових людей, то визначимо значні кореляційні зв'язки між ними $r=0,61$ та $r=-0,417$; $p=0,000$ (рис. 5.6, 5.7)

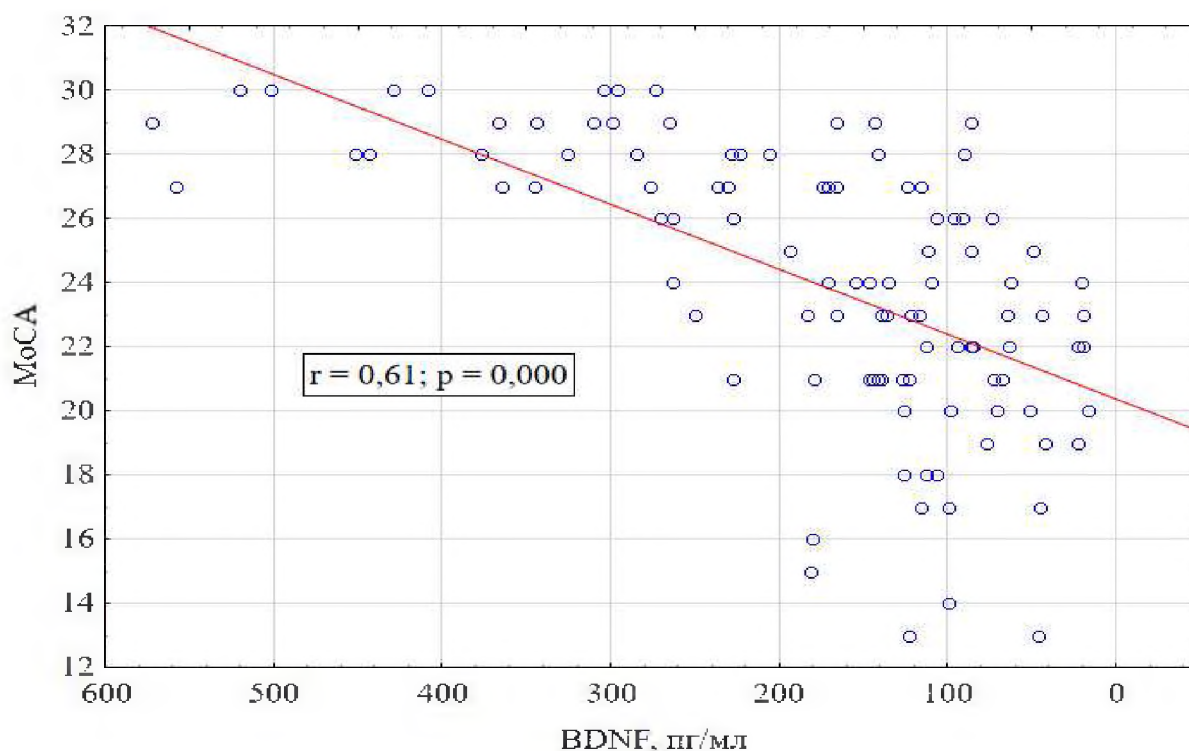


Рис. 5.6. Графік розсіювання вмісту BDNF та когнітивних показників за шкалою МоСА.

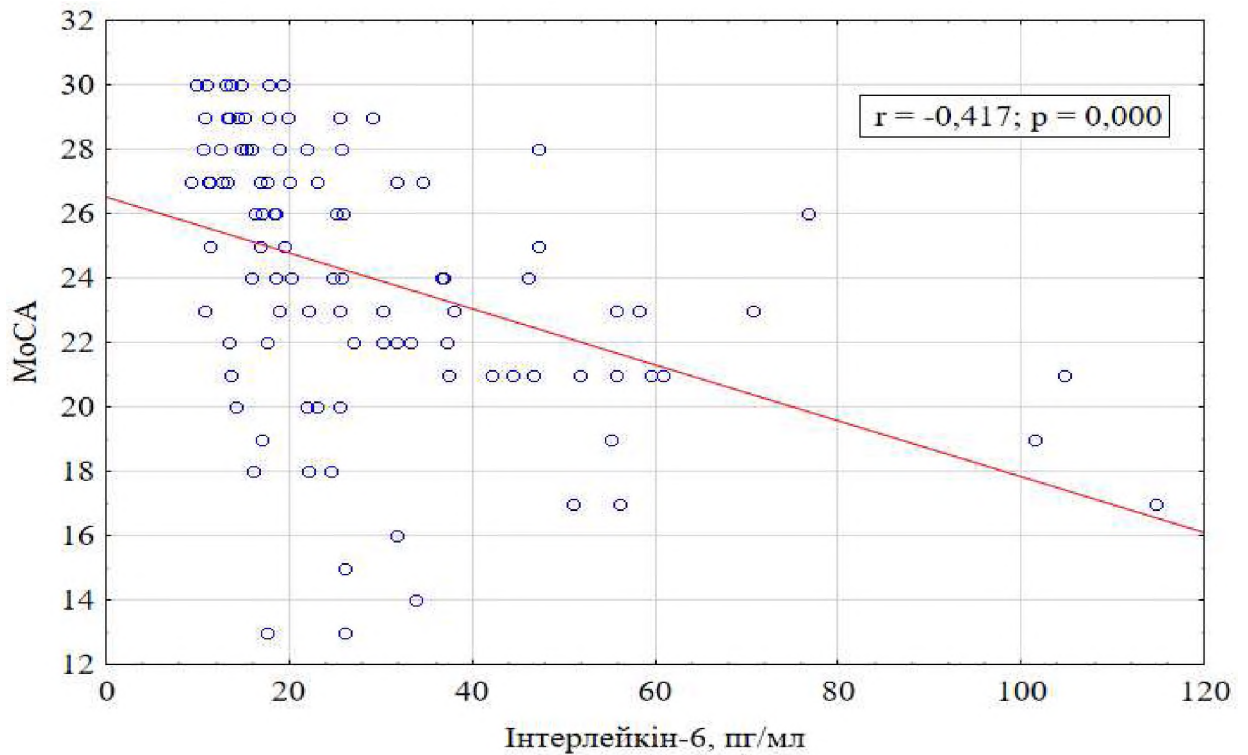


Рис. 5.7. Графік розсіювання вмісту інтерлейкіну-6 та когнітивних показників за шкалою МоСА.

Аналізуючи графіки розсіювання вмісту в крові BDNF та інтерлейкіну-6 в крові з отриманими середніми балами когнітивних показників за тестуваннями SDMT не тільки для пацієнтів з РРРС, але й для групи контролю, можна визначити кореляційні зв'язки між ними $r=0,668$ та $r=-0,532; p=0,000$ (рис. 5.8, 5.9).

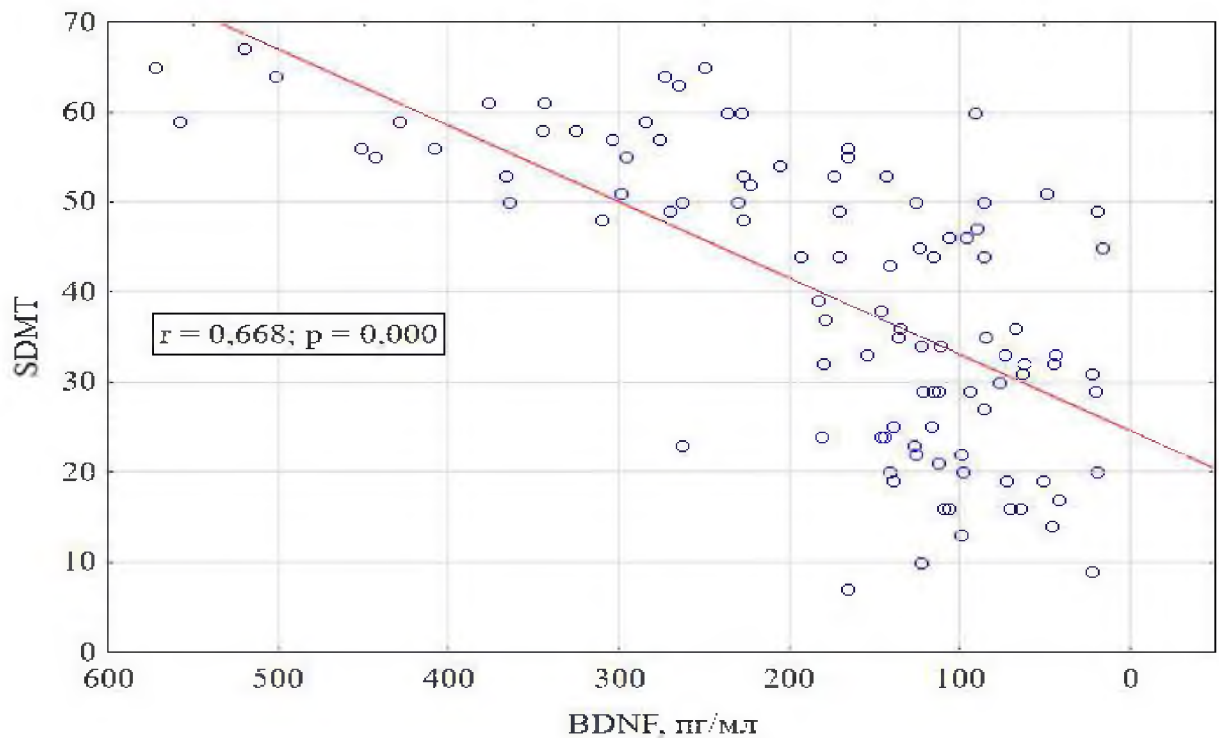


Рис. 5.8. Графік розсіювання вмісту BDNF та когнітивних показників за SDMT.

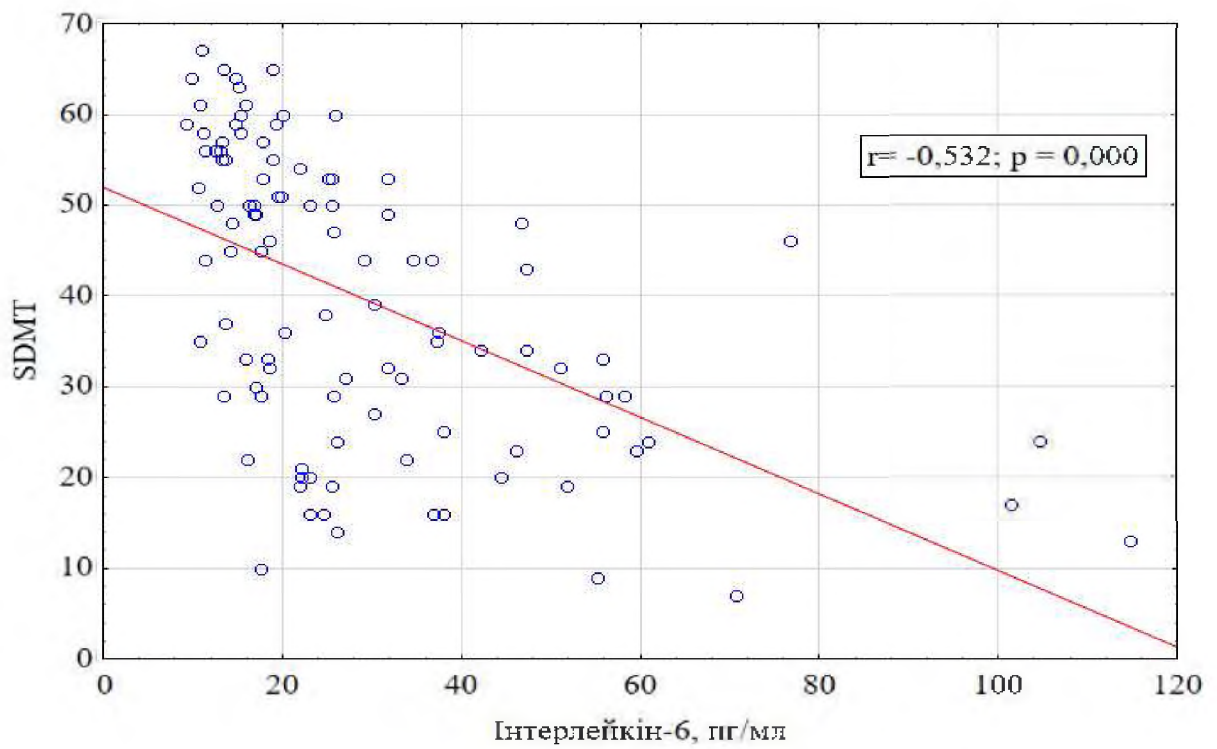


Рис. 5.9. Графік розсіювання вмісту інтерлейкіну-6 та когнітивних показників за SDMT.

Якщо розглянути графіки розсіювання вмісту в крові BDNF та інтерлейкіну-6 в крові з отриманими середніми балами когнітивних показників за тестуваннями PASAT-3 не тільки для пацієнтів з РППС, але й для групи контролю, то ми можемо спостерігати кореляційні зв'язки між ними $r=0,634$ та $r=-0,415$; $p=0,000$ (рис. 5.10, 5.11).

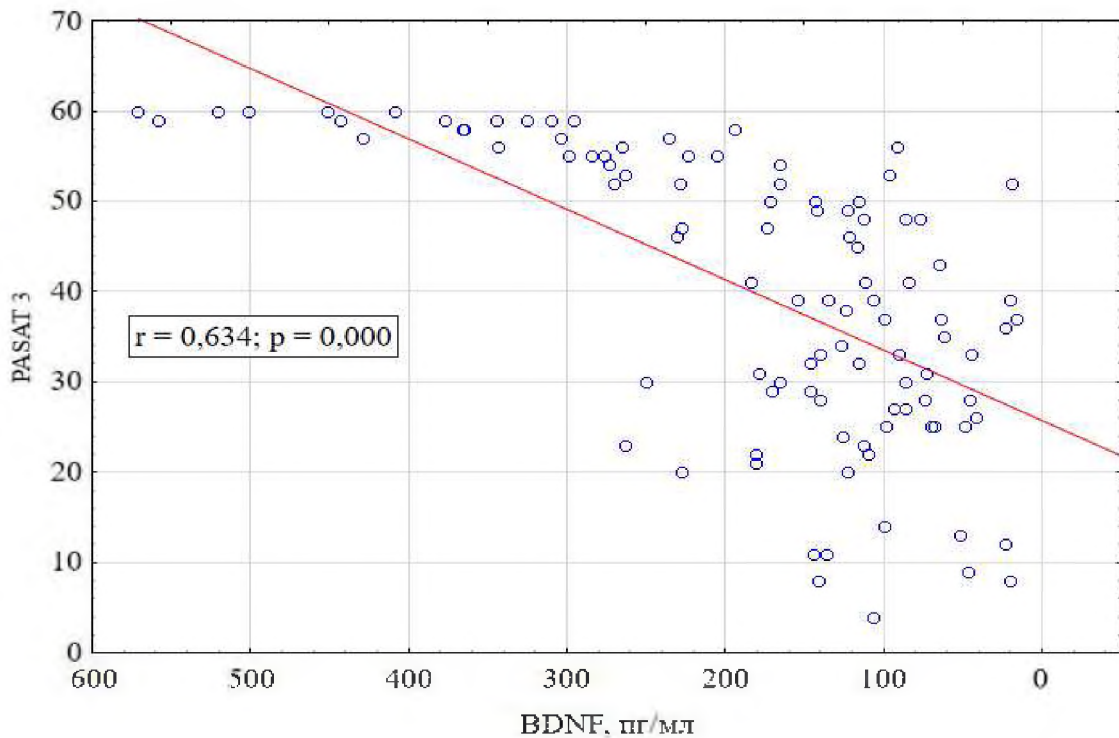


Рис. 5.10. Графік розсіювання вміст у BDNF та когнітивних показників за PASAT-3.

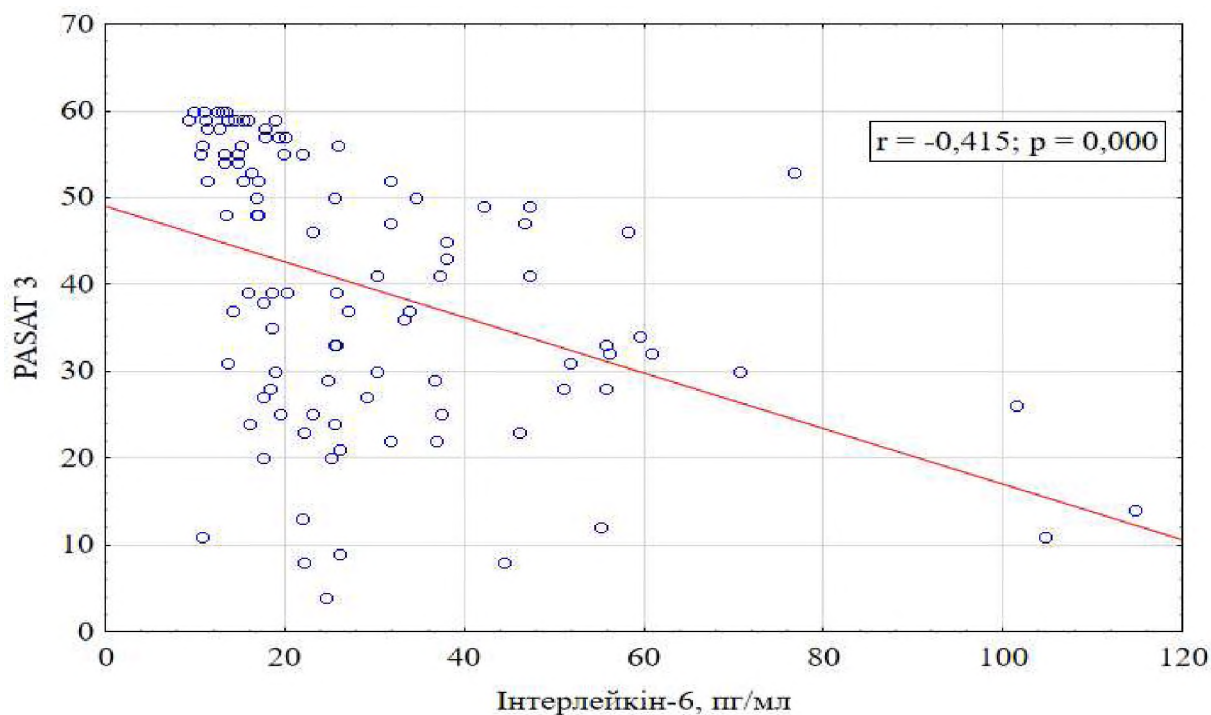


Рис. 5.11. Графік розсіювання вмісту інтерлейкіну-6 та когнітивних показників за PASAT-3.

При детальному аналізі графічних зображень отриманих когнітивних показників за шкалами МоСА, SDMT та PASAT 3, можна визначити, що такі порушення повторюють зміни вмісту в сироватці крові BDNF та ІЛ-6 хворих з РРРС в різні терміни захворювання. Саме значуще зниження вмісту BDNF на тлі підвищення ІЛ-6 супроводжується послабленням когнітивних здібностей пацієнтів з РС з різними термінами захворювання.

Слід зазначити, що залежності між вмістом в крові BDNF, інтерлейкіну-6 та когнітивними показниками за нейропсихологічною оцінкою за шкалами МоСА, SDMT та PASAT-3 для 102 спостережень (72 пацієнти з РС + 30 контрольних значень) є нелінійними. Це не дозволяє використовувати методи множинної регресії. У роботі використовувалися процедури нелінійного регресійного аналізу: фіксована нелінійна регресія. Для всіх трьох когнітивних показників, що були оцінено за шкалами МоСА, SDMT та PASAT 3 коефіцієнти детермінації були в межах 0,4-0,42. Тільки 40% мінливості когнітивних показників обумовлено впливом BDNF та ІЛ-6.

Отримані нами результати ролі мозкового нейротрофічного фактору та прозапального цитокіну, зокрема інтерлейкіну-6, у розвитку когнітивних порушень при РРРС дають змогу поглибити уявлення про патогенетичні механізми розвитку цих порушень при розсіяному склерозі та розробити алгоритми ранньої діагностики та прогнозування когнітивної дисфункції у хворих на розсіяний склероз.

Таким чином, для прогнозування розвитку когнітивної дисфункції у хворих з РРРС можна запропонувати визначення коефіцієнта співвідношення BDNF/ІЛ-6. Проведений кореляційний аналіз між вмістом мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну - 6 у сироватці крові здорових людей та пацієнтів з РС з різною тривалістю захворювання та показниками стану когнітивної дисфункції за шкалами оцінки психічного статусу: MoCA, PASAT-3, SDMT показав залежність показників нейропсихологічної оцінки від вмісту в крові біохімічних маркерів; когнітивну дисфункцію у всіх пацієнтів з РС, але більш виражену у пацієнтів зі строком захворювання більш ніж 10 років.

Висновки до розділу 5

Визначено значне зниження в сироватці крові вмісту BDNF у всіх хворих на розсіяний склероз: зі стажем захворювання до 5 років – на 61,2%, від 5 до 10 років – на 63,2%, від 10 років – на 74,9% у порівнянні з показником у здорових осіб, що негативно впливає на нейропротекцію та когнітивну функцію. Визначено підвищення циркулюючого ІЛ-6 в крові хворих з РС: зі строком захворювання до 5 років – на 103,2%, від 5 до 10 років – на 115,7%, від 10 років – на 204% у порівнянні з групою контролю. Охарактеризовано взаємозв'язки між вмістом в крові ІЛ-6 та BDNF: визначено зворотні асоціації, що вказують на можливий інгібуючий вплив прозапального інтерлейкіну-6 на рівень в крові пацієнтів BDNF. Зазначено, що мозковий нейротрофічний фактор, інтерлейкін-6 та коефіцієнт співвідношення BDNF/ІЛ-6 можна використовувати як потенційні інформаційні біохімічні маркери перебігу та тяжкості захворювання. Запропоновано застосування антиінтерлейкін-6 терапії як мішені для лікування нейроімунологічних порушень у пацієнтів з РС.

Для прогнозування розвитку когнітивної дисфункції у хворих з РС запропоновано визначення коефіцієнта співвідношення BDNF/ІЛ-6. Інтерлейкін-6, пов'язаний з посиленням мікрогліальної прозапальної сигналізації, призводить до погіршення когнітивних функцій. Проведений кореляційний аналіз між вмістом мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну - 6 у сироватці крові здорових людей та пацієнтів з розсіяним склерозом з різною тривалістю захворювання та показниками стану когнітивної дисфункції за шкалами оцінки психічного статусу: МоСА, PASAT-3, SDMT показав залежність показників нейропсихологічної оцінки від вмісту в крові біохімічних маркерів; когнітивну дисфункцію у всіх пацієнтів з РС, але більш виражену у пацієнтів зі строком захворювання понад 10 років.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

1. Тесленко О.С. Рівень нейротрофічного фактору BDNF у пацієнтів з розсіяним склерозом. Науково-практичний симпозиум «Моделі надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги населенню в період війни», 24-25 листопада 2023; Харків.
2. Teslenko O. BDNF as a potential biomarker of disease activity in patients with multiple sclerosis. II Correspondence International Scientific and Practical Conference «SCIENCE IN MOTION: CLASSIC AND MODERN TOOLS AND METHODS IN SCIENTIFIC INVESTIGATIONS», 19.01.2024, Vinnytsia, Ukraine, Vienna, Austria, p. 528 - 529. DOI: 10.36074/grail-of-science.19.01.2024.095
3. Тесленко ОС, Товажнянська ОЛ. Роль мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну-6 у формуванні когнітивних порушень у пацієнтів з розсіяним склерозом. Вісник проблем біології і медицини. 2024;2(173):263-273. doi: 10.2954/2077-4214-2024-2-173-263-273.

РОЗДІЛ 6

ДІАГНОСТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ-РЕМІТУЮЧИЙ ТИП РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ З УРАХУВАННЯМ ТРИВАЛОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

6.1. Основні діагностичні та прогностичні маркери розвитку когнітивної дисфункції у хворих на розсіяний склероз залежно від тривалості захворювання.

Як зазначалося в розділі 5.2, зв'язок між маркерами стану когнітивної дисфункції (MoCA, SDMT та PASAT-3) та іншими показниками є нелінійним та має дуже складний характер. На підтвердження цього факту можна навести декілька 3-мірних графіків поверхонь для шкали MoCA. Для її побудови використовувався зважений метод найменших квадратів (distance-weighted least squares procedure – WLS).

Так із рис. 6.1 видно, що за низького ступеня інвалідизації ($EDSS < 3$) з віком спостерігається зменшення когнітивних здібностей, особливо після 40 років. Тоді як за високого ступеня інвалідизації ($EDSS > 5$) спостерігається немонотонне наростання показника MoCA до помірних значень із провалом поблизу 50 років.

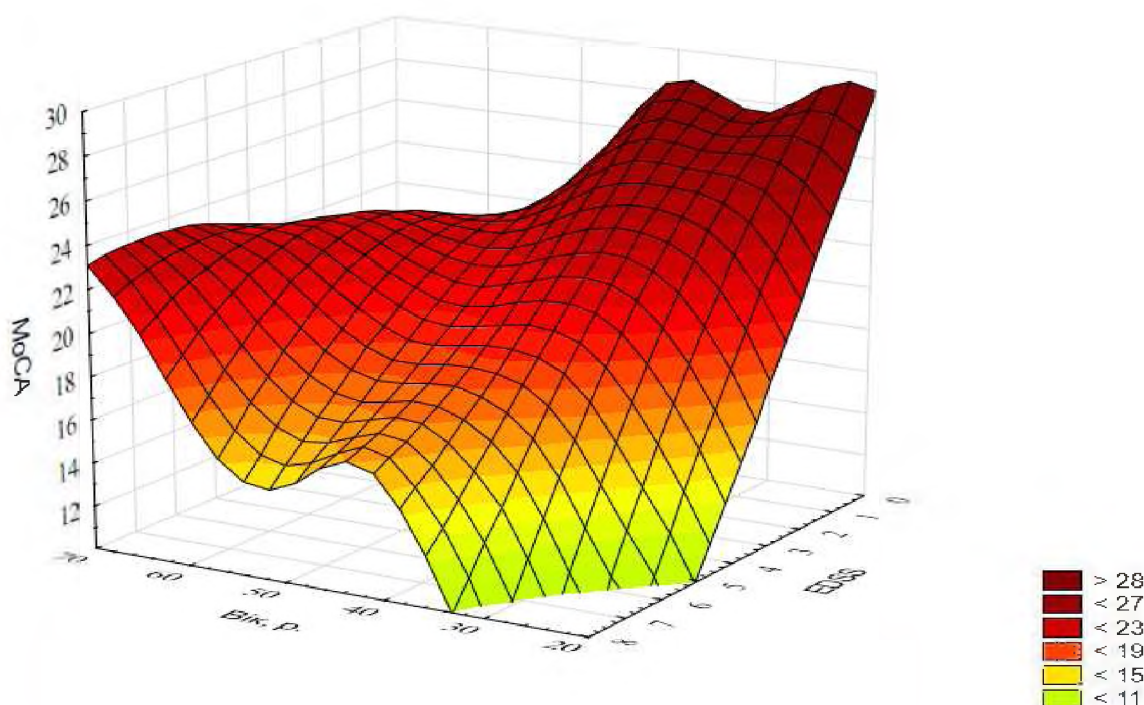


Рис. 6.1. 3-х вимірний графік поверхні для показників MoCA, EDSS та вік.

Цікава залежність спостерігається і на рис. 6.2. Так, при низькому ступені інвалідизації ($EDSS < 3$) збільшення рівня BDNF призводить до зростання значень MoCA, проте лише до значень $BDNF < 200$ пг/мл. При високому ступені інвалідизації ($EDSS > 5$) зі збільшенням рівня BDNF значення MoCA немонотонно наростають із провалом поблизу значення $BDNF = 200$ пг/мл.

Таким чином, з усього розглянутого видно, що побудова моделі у аналітичному вигляді малоімовірна. Тому в нашому дослідженні використовуватимемо модель, побудовану за допомогою дерев класифікації [166]. Цей метод широко застосовується у багатьох прикладних областях, таких як медицина, біологія тощо. Суть цього багатовимірного методу полягає у передбаченні (класифікації) належності об'єктів до певних груп залежно від категоріальних змінних.

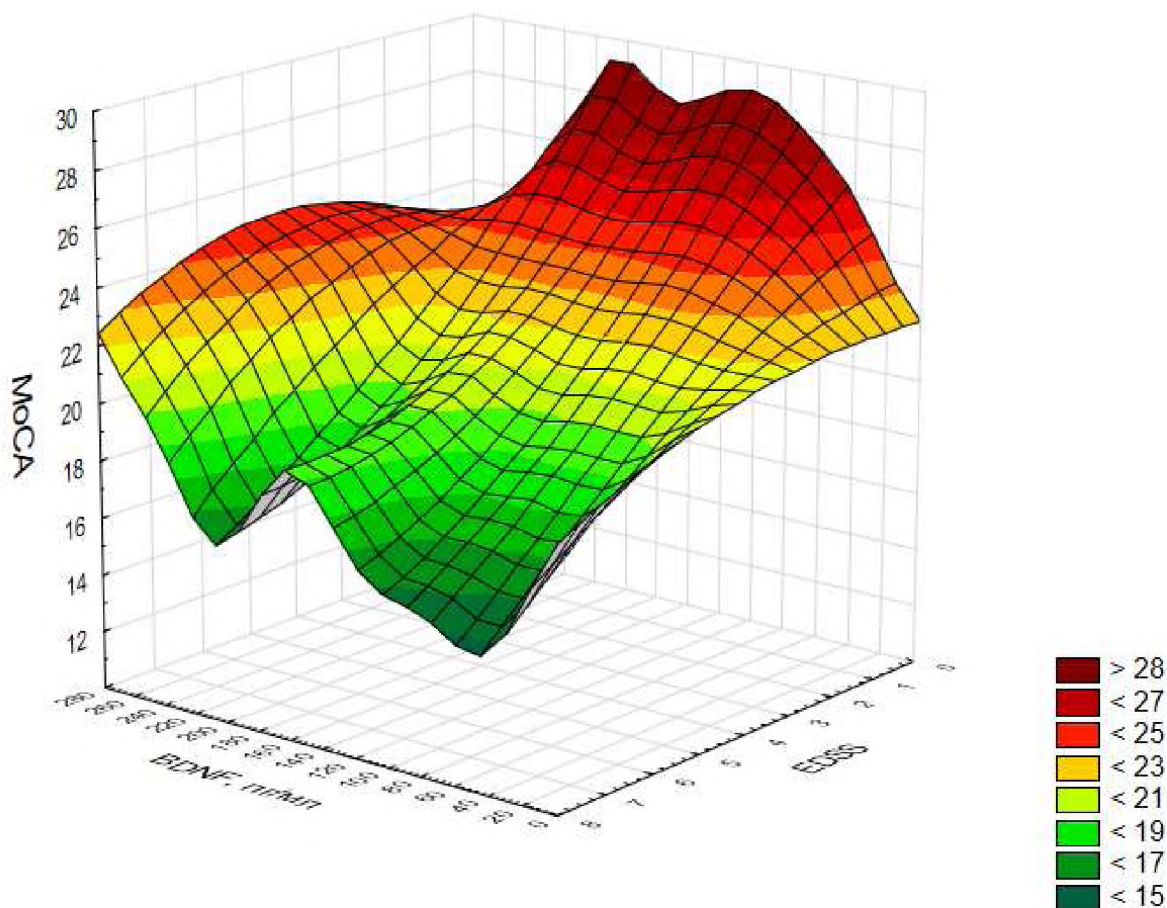


Рис. 6.2. 3-х вимірний графік поверхні для показників MoCA, EDSS та BDNF.

Для застосування дерев класифікації для прогнозування маркерів когнітивної дисфункції (MoCA, SDMT та PASAT-3) їх необхідно перетворити з

інтервальної шкали вимірювання на категоріальну. Для цього використовуємо загальноприйнятту градацію ступеня порушень когнітивних функцій. Так для шкали МоСА це: "важка" < 19 балів, 19 балів <= "помірна" < 25 балів та "норма" > 25 балів. Як предиктори виберемо всі загальні показники: вік, тривалість захворювання та шкалу інвалідизації EDSS; лабораторні: рівні інтерлейкіну-6 та BDNF.

Для критерій точності прогнозування вибиралася мінімізація ціни помилки. Тобто, найменший відсоток неправильних класифікацій. Для отримання найменшої ціни помилки використовувалися апріорні ймовірності, що оцінюються, пропорційно розмірам груп.

Для методу розгалуження в дереві було обрано опцію C&RT (style exhaustive search for univariate splits). Вона передбачає перебір всіх варіантів розгалуження на кожному показнику (предикторі). При виборі найкращого варіанта розгалуження як критерій згоди вибиралась міра Джині (Gini measure). Зупинення процесу розгалуження здійснювалося методом FACT. У нашому випадку це відповідає моменту, коли кожна термінальна вершина дерева міститиме об'єкти лише однієї групи.

Дерево складається з вузлів прийняття рішень (чорні прямокутники) та термінальних вершин (червоні прямокутники), де жодних рішень не приймається. Початком дерева є верхній вузол (корінь дерева). Поруч із вузлами проставлені числа – це кількість об'єктів, що заходять у вузол. У нашому випадку в корені дерева $72 = 54 + 18$ об'єктів (пацієнтів). У кожному вузлі показана якісна діаграма співвідношень числа об'єктів за групами: "важка", "помірна" та "норма". Природно, що на діаграмі в термінальному вузлі буде лише одна група. Умову розгалуження наведено під кожним вузлом ухвалення рішення. Якщо умова виконується, об'єкт потрапляє в лівий дочірній вузол, якщо не виконується – у правий.

Отримане таким чином дерево класифікації для шкали МоСА представлено на рис. 6.3. Воно містить 20 вузлів прийняття рішень та 21 термінальну вершину.

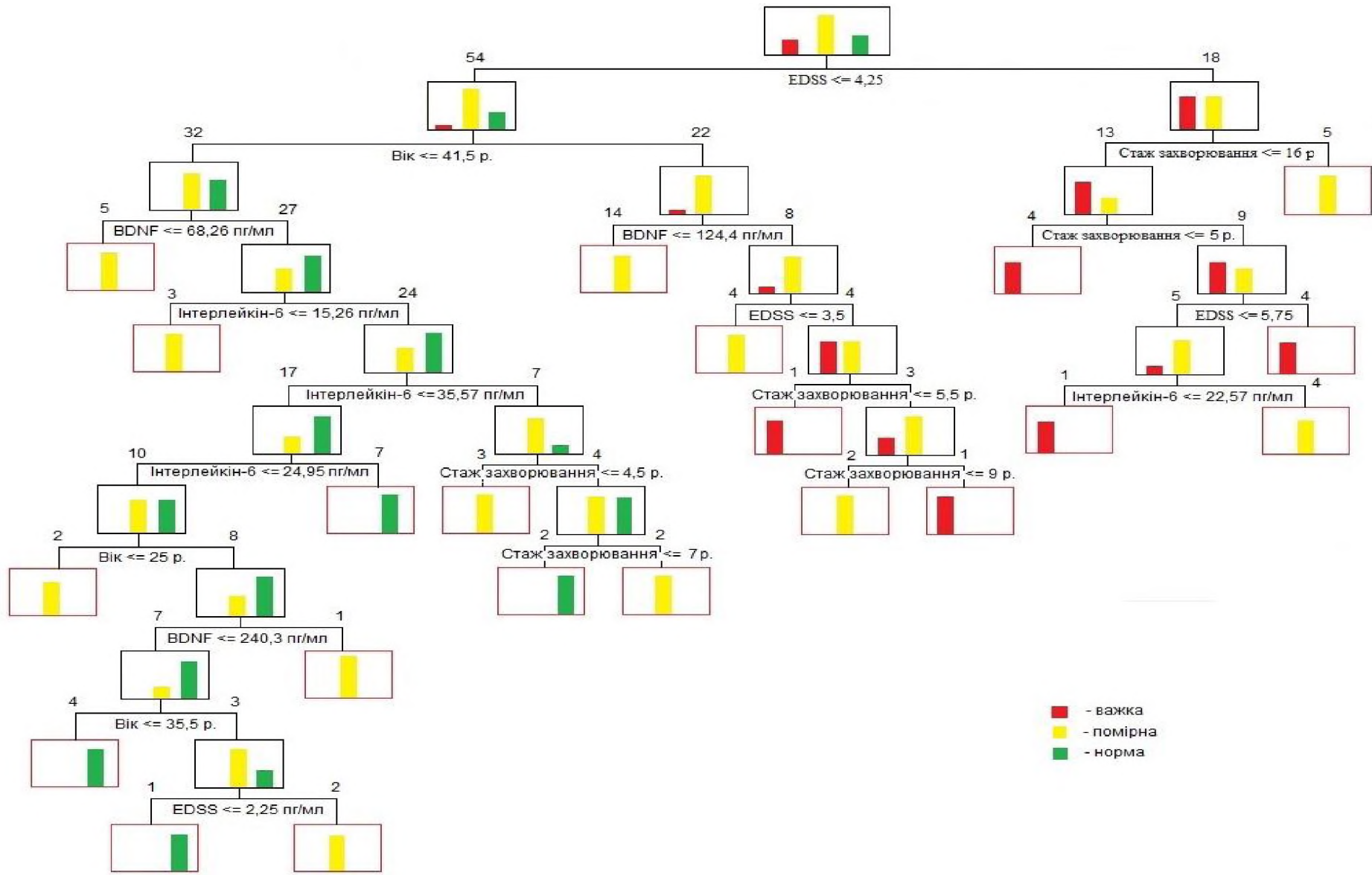


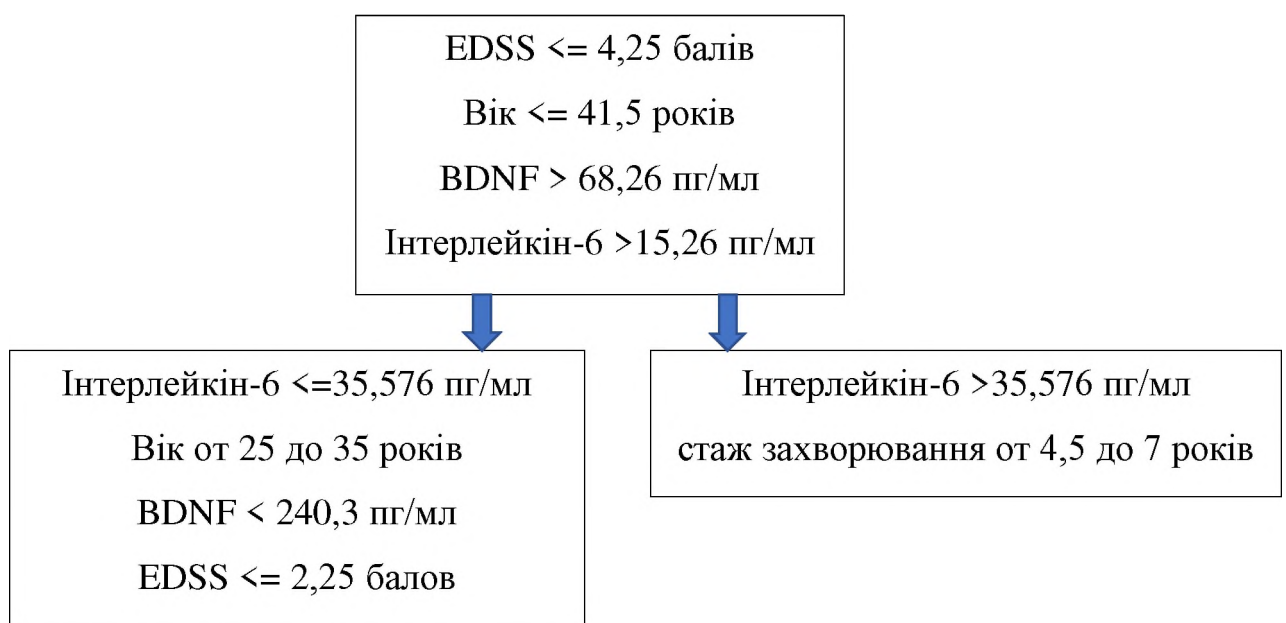
Рис. 6.3. Дерево класифікації для МоСА.

Як видно з рисунка 6.3, точність класифікації 72 пацієнтів становила 100%. Однак, така точність отримана на так званій навчальній вибірці. Питання, а якою буде точність на тестовій вибірці? У випадках, коли немає окремої тестової вибірки, використовують так звану v -кратну крос-перевірку. Типово $v=3$. Тобто, з навчальної вибірки обираються 3 випадкові вибірки, які по черзі використовуються як навчальні та тестові вибірки. Усереднене значення всіх цін крос-перевірок і дає v -кратну оцінку. У нашому випадку ціна крос-перевірки $CV\ cost = 0,248 \pm 0,019$, що відповідає високій якості класифікації збудованого дерева.

Як зазначалося, за допомогою дерев класифікації неможливо отримати модель в аналітичному вигляді, але вони дають алгоритм вибору об'єктів.

Приклад 1. У яких випадках пацієнт матиме когнітивну функцію за шкалою МоСА, близьку до норми?

Відповідно до отриманого дерева класифікації (Рис. 6.3) це буде при виконанні наступних умов:



Приклад 2. У яких випадках пацієнт матиме тяжкий ступінь когнітивної дисфункції за шкалою МоСА?

Відповідно до отриманого дерева класифікації (Рис. 6.3) це буде при виконанні будь-якого з трьох наборів умов:

EDSS від 3,5 до 4,25 балів
Вік > 41,5 років
BDNF > 124,4 пг/мл
Інтерлейкін-6 > 15,26 пг/мл
стаж захворювання < 3,5 р. або стаж захворювання > 9 р.

EDSS > 4,25 балів
стаж захворювання < 5 років

EDSS > 4,25 балів
стаж захворювання < 16 років
EDSS > 5,75 балів

При побудові дерева класифікації для тесту SDMT використовувалися ті самі опції побудови, як і раніше. Бали для SDMT перетворювалися з інтервальної шкали вимірювання на категоріальну за правилом: «важка» < 34 балів, 35 балів <= «помірна» <= 52 бали та «норма» > 52 балів. Як і раніше, предикторами вибиралися всі загальні та лабораторні показники.

Отримане дерево класифікації для SDMT тесту представлено на рис. 6.4. У ньому 18 вузлів прийняття рішень та 19 термінальних вершин. Про вклад кожного предиктора в класифікацію можна зробити висновки за рис. 6.5. Як бачимо, найменший внесок у даному випадку дає EDSS. Точність класифікації 72 пацієнтів становила 100%. Ціна крос-перевірки була $CV\ cost = 0,348 \pm 0,031$.

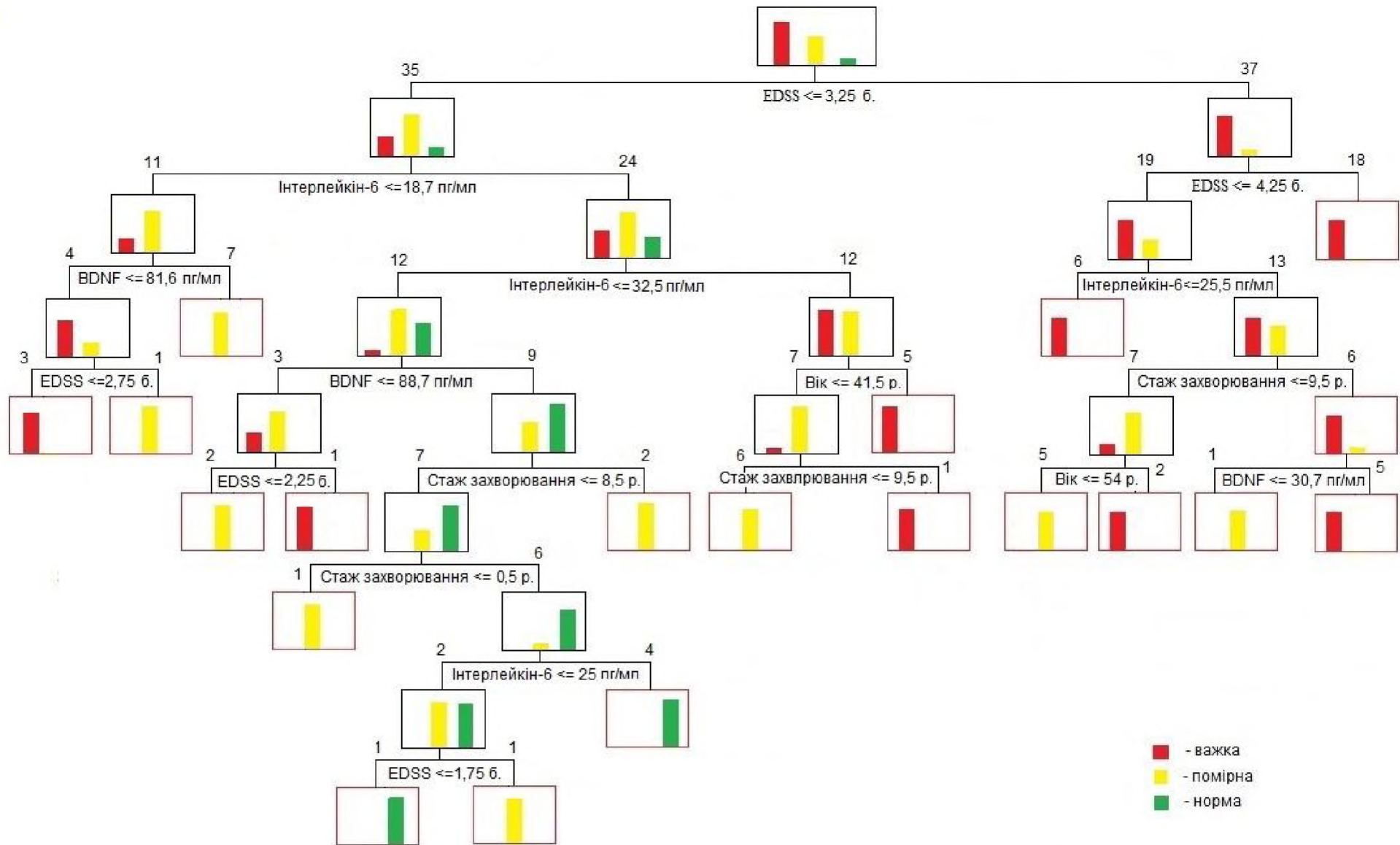


Рис. 6.4. Дерево класифікації для SDMT.

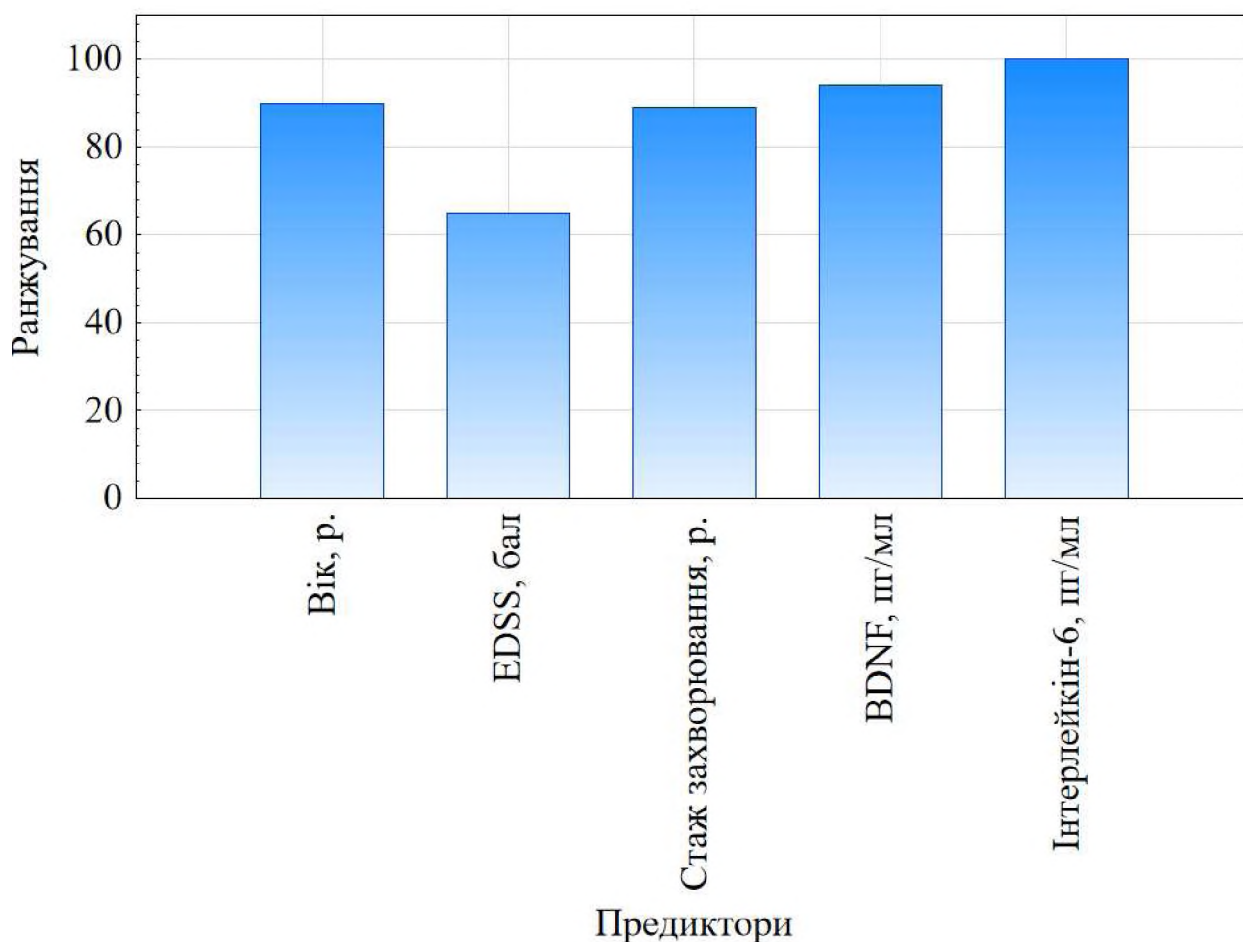


Рис. 6.5. Ранжування предикторів за їх вкладом у класифікацію (тест SDMT).

Для пояснення роботи дерева класифікації наведемо алгоритм вибору об'єктів на прикладах.

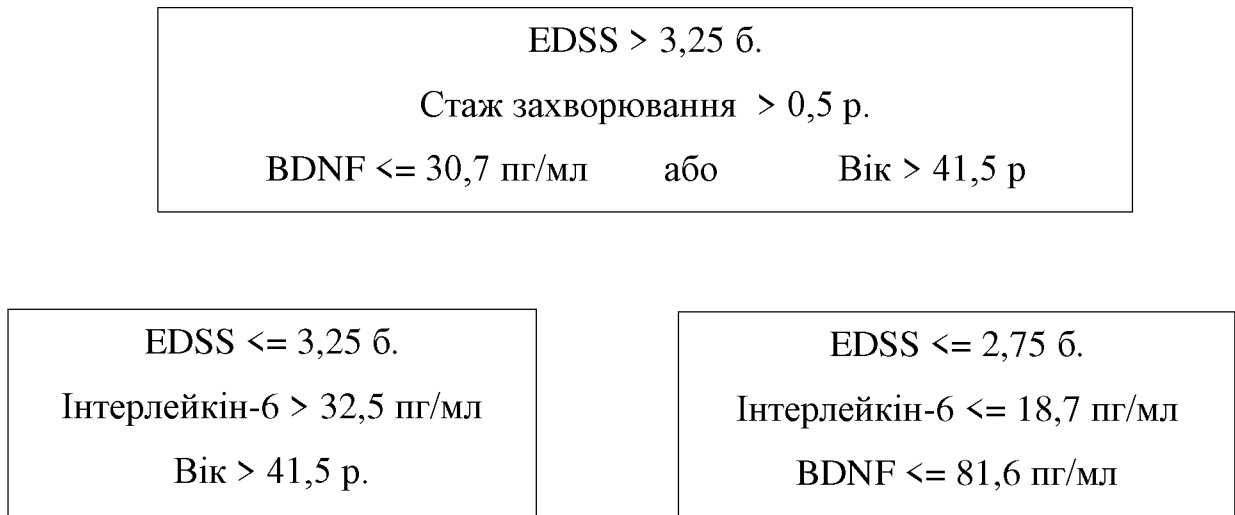
Приклад 1. У яких випадках пацієнт матиме когнітивну функцію тесту SDMT близьку до норми?

Відповідно до отриманого дерева класифікації (Рис. 6.4) це буде при виконанні наступних умов:

EDSS \leq 3,25 б.
 18,7 пг/мл < Інтерлейкін-6 \leq 32,5 пг/мл
 BDNF > 88,7 пг/мл
 Стаж захворювання > 0,5 р.

Приклад 2. У яких випадках пацієнт матиме «тяжкий» ступінь когнітивної дисфункції за тестом SDMT?

Відповідно до отриманого дерева класифікації (Рис. 6.4) це буде при виконанні будь-якого з трьох наборів умов:



При побудові дерева класифікації для шкали PASAT-3 спочатку проводилося перетворення шкали PASAT-3 на категоріальну за правилом: тяжка <25 балів, 25<=помірна <=49 балів, норма >= 50 балів. Далі використовувалися ті самі опції побудови, як і раніше.

Отримане дерево класифікації для тесту PASAT-3 представлено на рис. 6.6. У ньому 28 вузлів прийняття рішень та 29 термінальних вершин. Про вклад кожного предиктора в класифікацію можна зробити висновки за рис. 6.7. Як бачимо, найбільший внесок у даному випадку дають вік та BDNF. Точність класифікації 72 пацієнтів становила 100%. Ціна крос-перевірки була CV cost = 0,428±0,041.

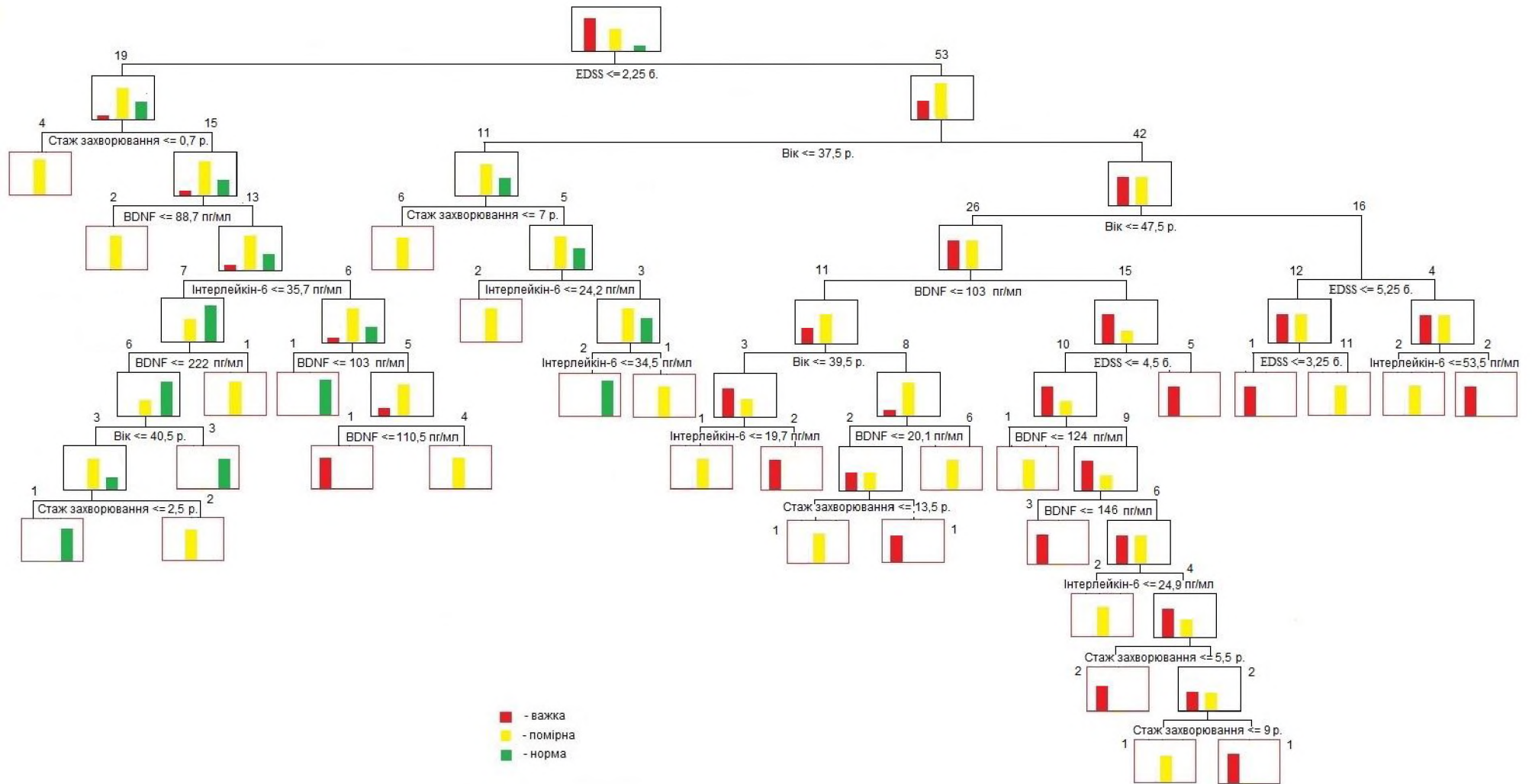


Рис. 6.6. Дерево класифікації для PASAT-3.

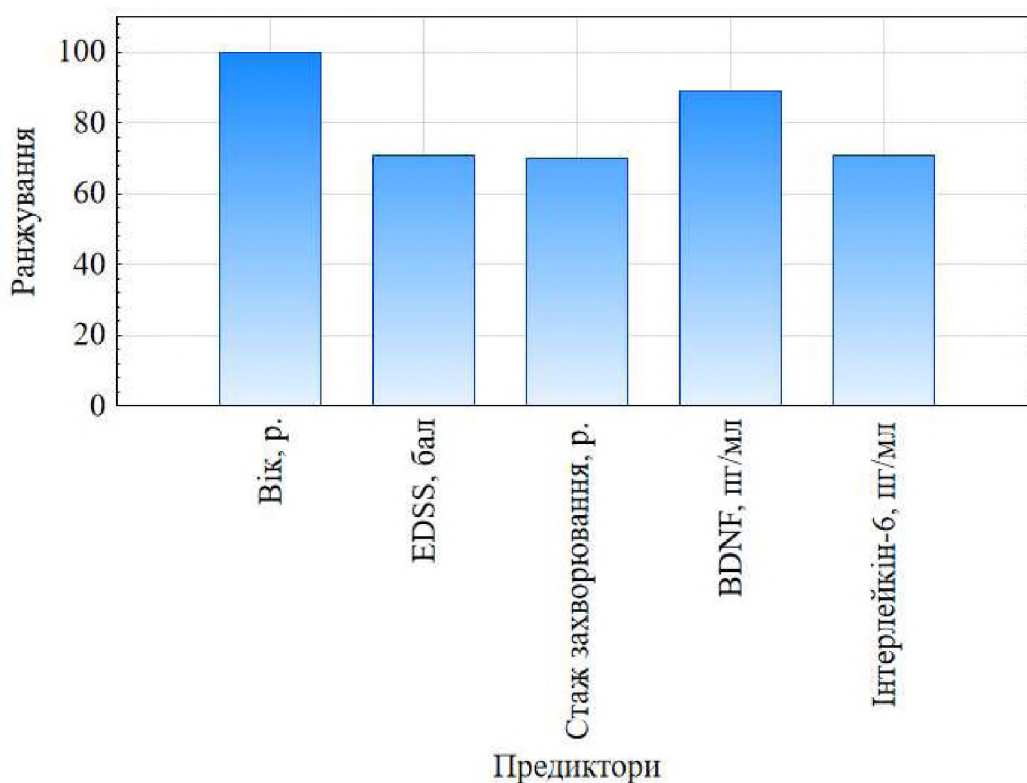


Рис. 6.7. Ранжування предикторів за їх вкладом у класифікацію (PASAT-3).

Для пояснення роботи дерева класифікації наведемо алгоритм вибору об'єктів на прикладах.

Приклад 1. У яких випадках пацієнт матиме когнітивну функцію за шкалою PASAT-3 близьку до норми?

Відповідно до отриманого дерева класифікації (Рис. 6.6) це буде при виконанні будь-якого з двох наборів умов:

EDSS \leq 2,25 б.
 0,7 р. < Стаж захворювання < 2,5 р.
 88,7 пг/мл < BDNF \leq 222 пг/мл
 Інтерлейкін-6 < 35,7 пг/мл
 Вік > 40,5 р.

EDSS > 2,25 б.
 Вік \leq 37,5 р.
 Стаж захворювання > 7 р.
 24,2 пг/мл < Інтерлейкін-6 < 34,5 пг/мл

Приклад 2. У яких випадках пацієнт матиме «тяжкий» ступінь когнітивної дисфункції за шкалою PASAT-3?

Відповідно до отриманого дерева класифікації (Рис. 6.6) це буде при виконанні будь-якого з трьох наборів умов:

EDSS > 2,25 б.
37,5 р. <= Вік < 39,5 р.
BDNF <= 103 пг/мл
Інтерлейкін-6 > 19,7 пг/мл

EDSS > 2,25 б.
37,5 р.<= Вік <= 47,5 р.
BDNF > 103 пг/мл

2,25 б. <= EDSS < 5,25 б.
47,5 р.<= Вік
Інтерлейкін-6 > 53,5 пг/мл

6.2. Шкала статусу інвалідизації (EDSS) та ступінь тяжкості захворювання у хворих на розсіяний склероз. Основні діагностичні та прогностичні маркери стану хворих на розсіяний склероз.

Оцінюючи стан пацієнтів з розсіяним склерозом, було враховано 11 показників. Загальні показники: вік, стать та тривалість захворювання. Лабораторні: рівень інтерлейкіна-6 та BDNF. Шкали та тести: розширена шкала статусу інвалідизації (EDSS), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), PASAT-3 (Paced Auditory Serial Addition Test), тест число-символ SDMT та госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS).

Для кількісної оцінки ступеня інвалідизації в дослідженні пацієнтів з РС зазвичай використовується розширена шкала статусу інвалідизації (EDSS), яка оцінює тяжкість захворювання. Незважаючи на те, що EDSS є найбільш широко використовуваним показником прогресування інвалідності у пацієнтів з РС, ця шкала має ряд недоліків та деяких обмежень. Зокрема, оцінювання за EDSS може змінюватись через складні правила оцінки та суб'єктивний характер неврологічного дослідження. Зміни між ступенями шкали нерівномірні та при значеннях шкали EDSS > 4,0 занадто зосереджені на здатності хворих до пересування. У даній шкалі деякі функціональні сфери, такі як когнітивні функції, настрої, рівень енергії та якість життя, оцінені недостатньо. Також, не враховується ні вік пацієнта, ні тривалість захворювання.

Тому у проведеному дослідженні оцінювалась сукупність 11 показників для виявлення однорідних груп. Для цього використовувались методи кластерного аналізу [167]. Кластерний аналіз проводився лише після стандартизації показників x_i ($i=1,2,\dots,11$) за формулою:

$$X_i = \frac{x_i - \bar{x}_{cp}}{\sigma_i}$$

де X_i – стандартизоване значення показників, \bar{x}_{cp} та σ_i – середнє значення та середньоквадратичне відхилення показника.

На першому етапі кількість однорідних груп визначали за допомогою агломеративних процедур кластерного аналізу. При цьому в методі деревоподібної кластеризації використовувались, як різні правила ієрархічного об'єднання в кластери, так і різну метрику в функціях відстані між об'єктами. Всі підходи показали якісно один і той же результат, що підтверджує стабільність поділу на кластери. На рис. 6.8 продемонстрована дендрограма для 72 пацієнтів, отримана методом Уорда для евклідової метрики, яка демонструє, що є два кластери (дві однорідні групи).

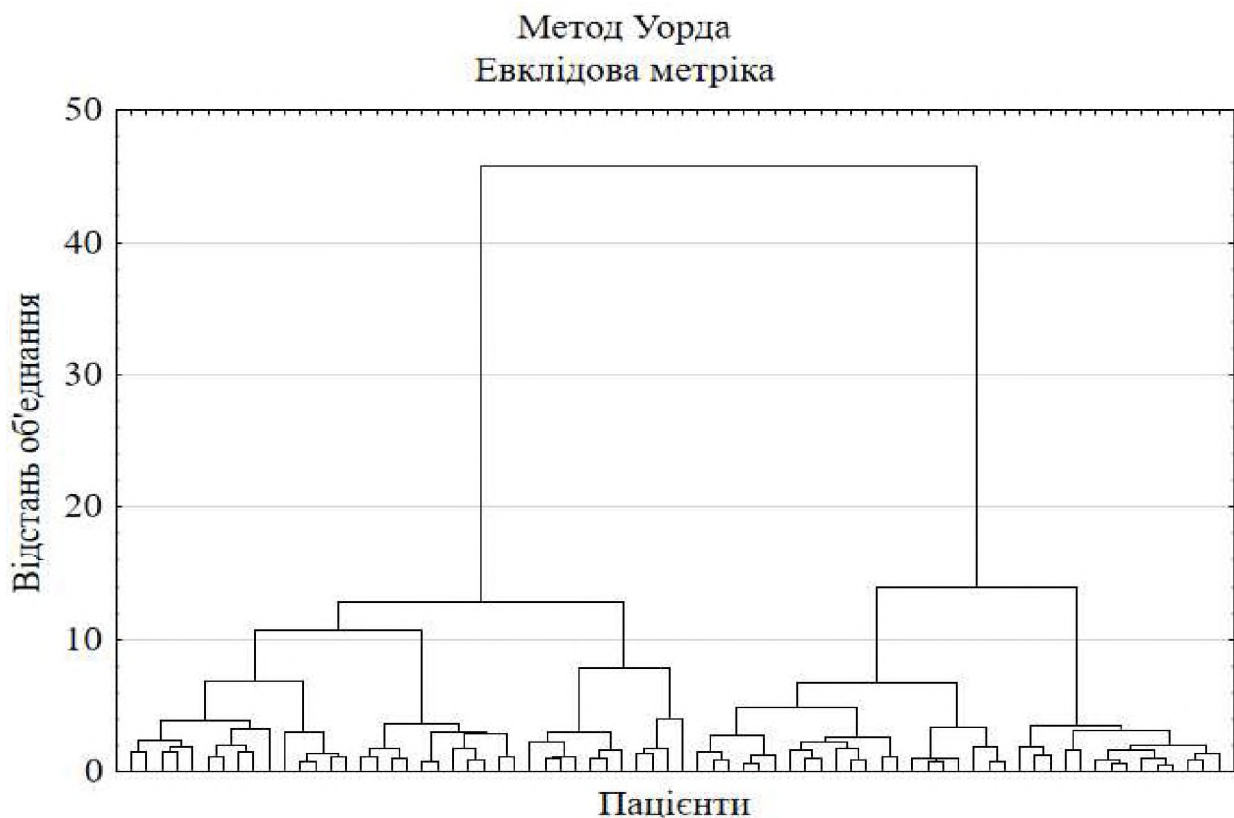


Рис. 6.8. Дендрограма для 72 пацієнтів з РС.

На другому етапі кластерного аналізу визначався якісний склад кластерів дивізійним методом k-середніх. У першому кластері було 34 пацієнти, у другому - 38. Розподіл стандартизованого середнього в цих кластерах показаний на рис. 6.9.

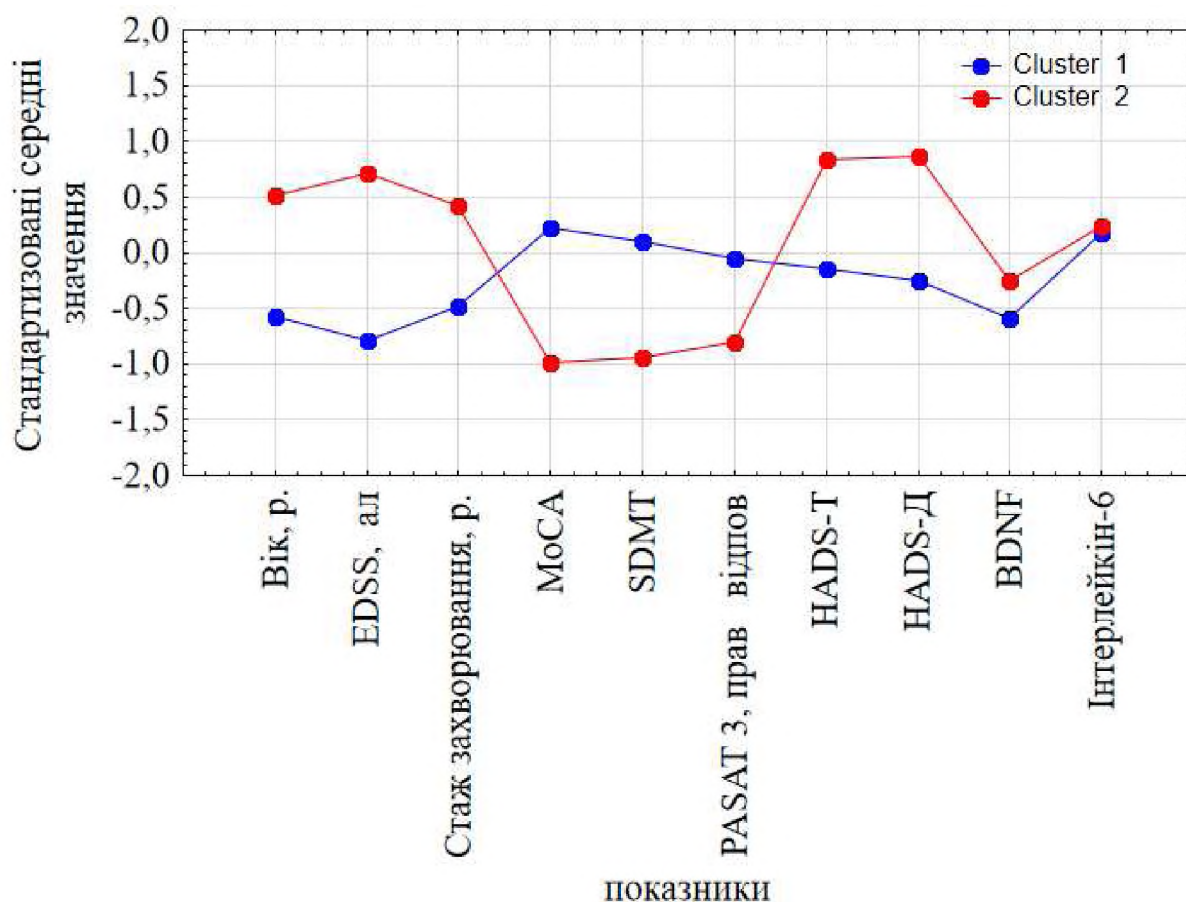
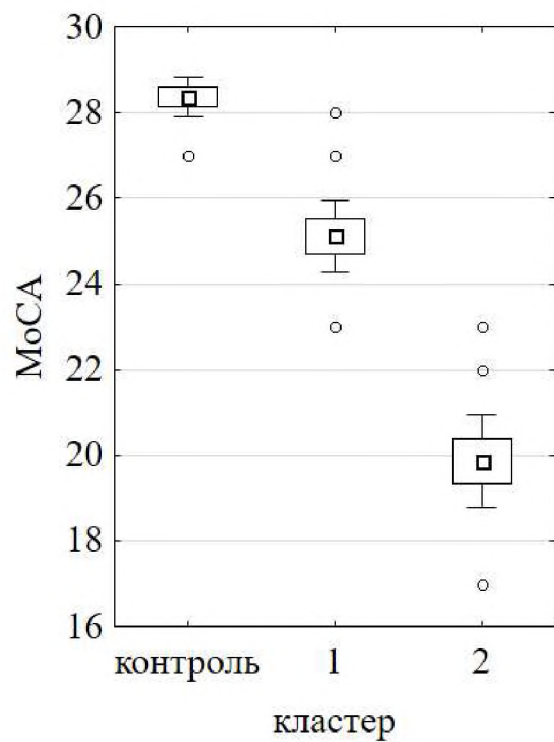
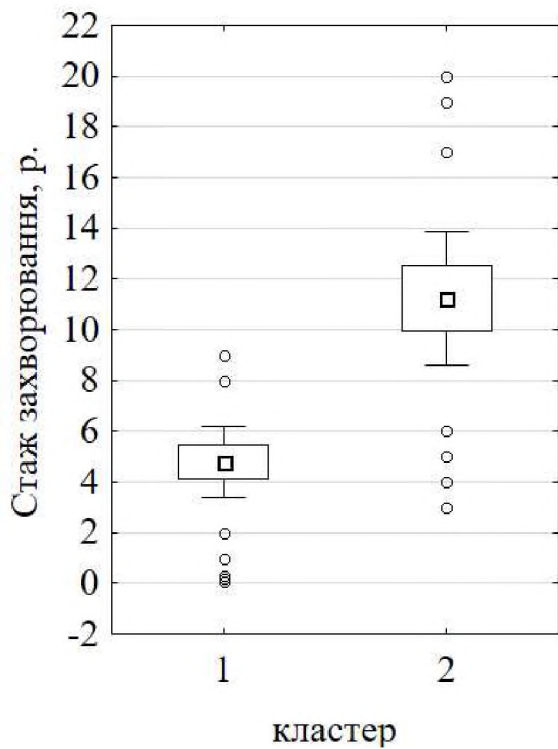
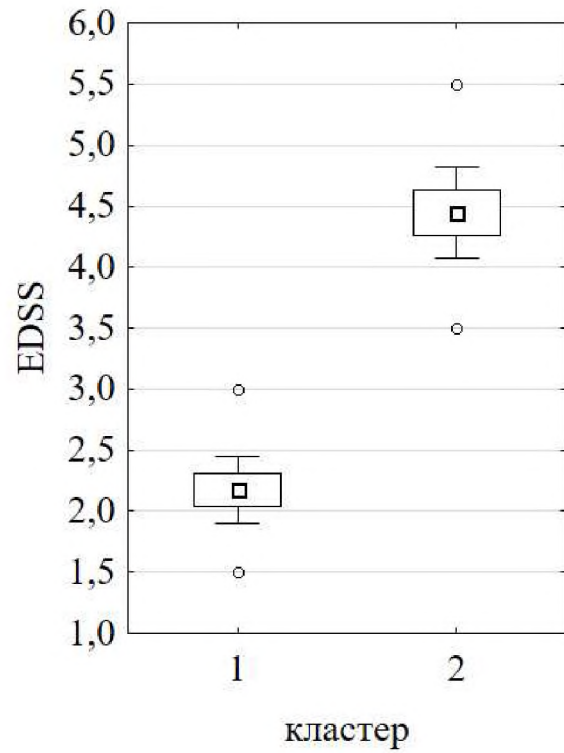
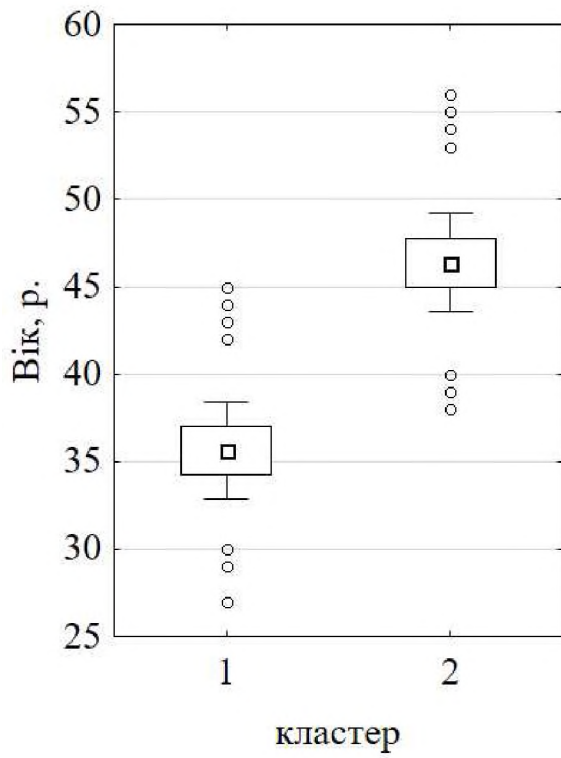


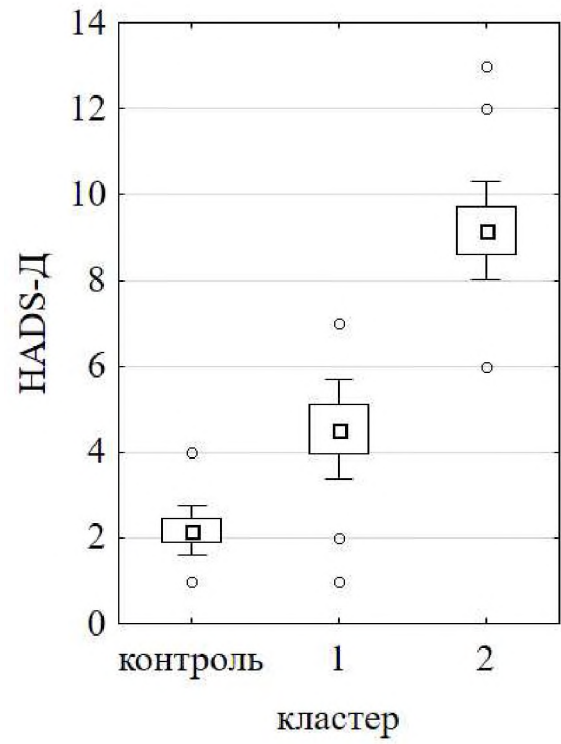
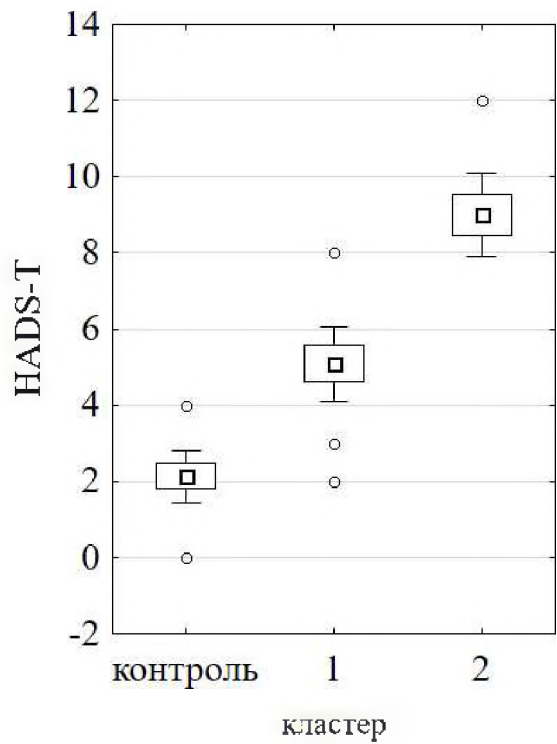
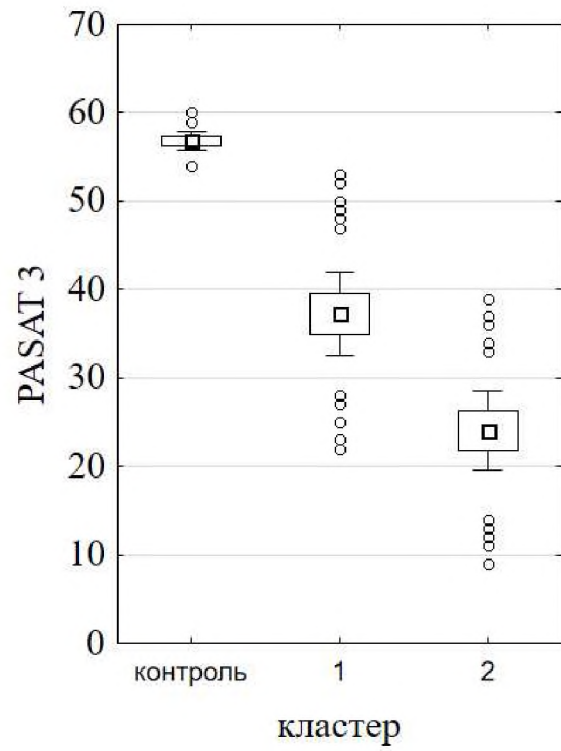
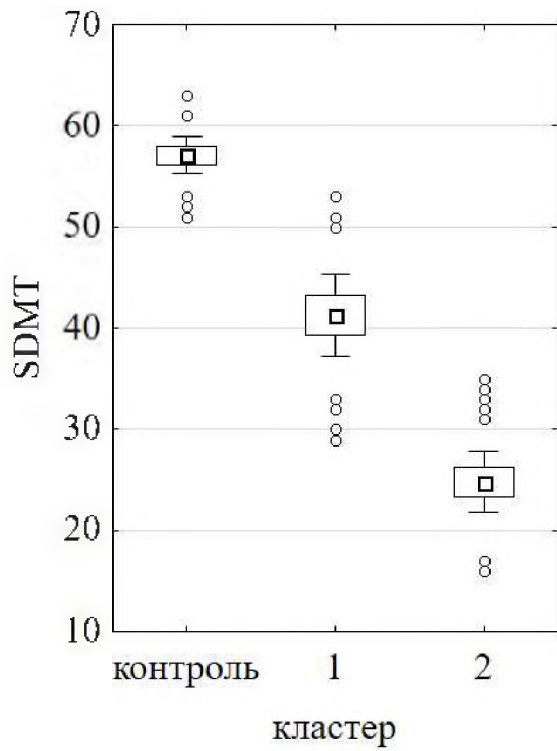
Рис. 6.9. Стандартизовані середні значення для кожного кластера.

Як видно з графіка, середні значення в кластерах сильно відрізняється один від одного, за винятком двох показників: BDNF та інтерлейкіна-6. Розглянемо ці відмінності більш докладно, використовуючи діаграми розмаху (рис. 6.10).

□ середнє □ середнє±ст. похибка ⊞ середнє±0,95 дов. інтервал ○ викиди



□ середнє □ середнє±ст. похибка ⊢ середнє±0,95 дов. інтервал ○ викиди



□ середнє □ середнє±ст. похибка ⊥ середнє±0,95 дов. інтервал ○ викиди

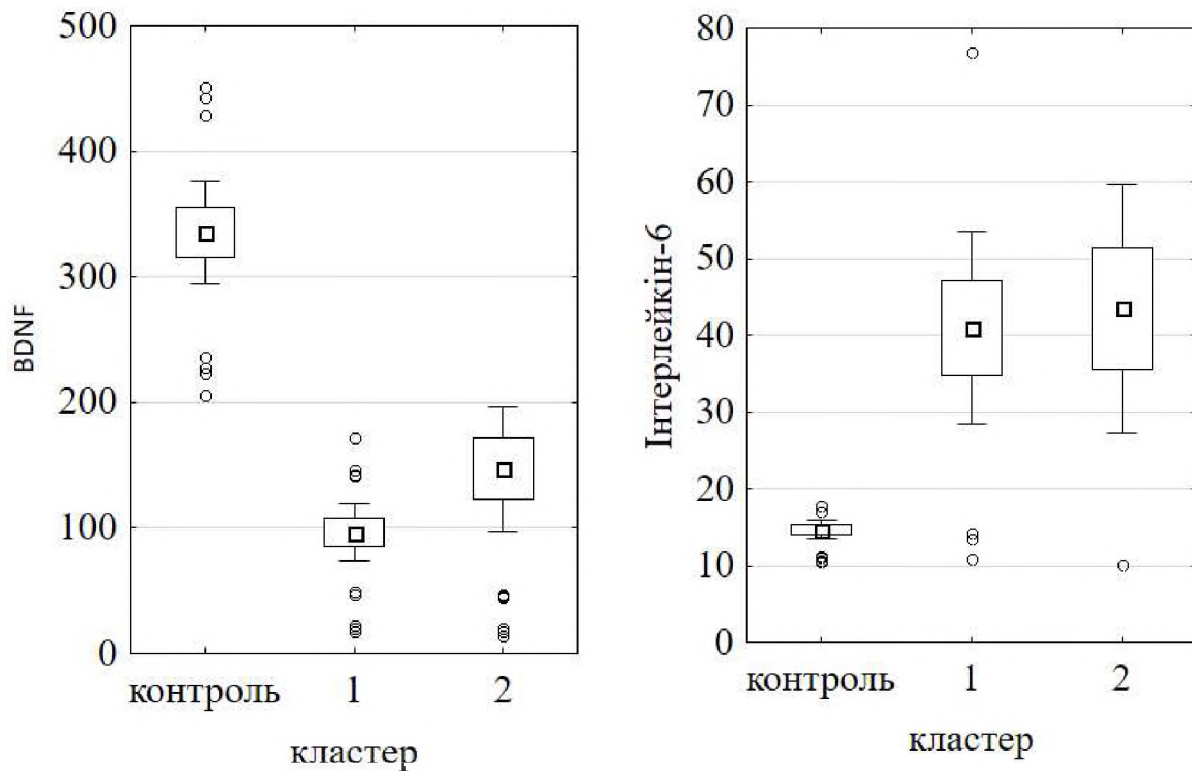


Рис. 6.10. Діаграми розмаху показників.

Як видно з діаграм розмаху (рис. 6.10), всі показники окрім «інтерлейкіна-6» суттєво ($p < 0,05$) розрізняються за групами: контроль, кластери 1 і 2. Причому всі показники вказують на однорідність груп (кластерів). Можна свідчити, що кластери відрізняються за ступенем тяжкості захворювання. Це добре видно з діаграми розмаху для шкали статусу інвалідизації (EDSS), яка показує, що при $EDSS \leq 3$ пацієнт відноситься до 1 кластера (помірний ступінь тяжкості), а при $EDSS > 3$ – до 2 кластера (важкий ступінь тяжкості). Однак вплив інших факторів призводить до того, що 4 пацієнти з групи помірної інвалідності (за шкалою EDSS) опинилися в кластері з тяжким ступенем тяжкості та 4 пацієнти з групи тяжкої інвалідності в кластері з помірним ступенем тяжкості, що становить помилку класифікації за рівнем тяжкості $8/72 = 0,111$ (11,1%).

Щоб краще оцінити вплив кожного показника на ступінь тяжкості захворювання, слід провести класифікацію пацієнтів за допомогою багатовимірного дискримінантного аналізу [167].

Для двох однорідних груп (кластерів) дискримінантний аналіз зводиться до знаходження одного канонічного кореня (дискримінантної функції), який найкращим чином розділяє об'єкти (пацієнтів) у 11-мірному просторі показників. На початковому етапі аналізу для дискримінації використовувалися усі 11 показників. Потім шляхом покрокового виключення (Backward stepwise) відбиралися лише значимі для дискримінації показники. Їх виявилось лише чотири: EDSS, MoCA, HADS-T та тривалість захворювання. Статистична значущість отриманої дискримінантної функції оцінювалася на основі L - статистики Уїлкса і склала $L=0,25$ при $\chi^2=93,24$ ($p<0,000$), що говорить про хорошу якість дискримінації.

Коефіцієнти факторної структури дозволяють оцінити внесок кожного із чотирьох показників у дискримінацію. Це можна побачити з таблиці 6.1.

Таблиця 6.1.

Коефіцієнти факторної структури.

показники	канонічна кореляція між показниками та дискримінантною функцією
	корінь 1
EDSS	0,6762
Стаж захворювання, р.	0,2957
MoCA	-0,534
HADS-T	0,3732

Найбільший внесок у дискримінацію дає EDSS і потім у порядку зменшення MoCA, HADS-T та тривалість захворювання.

Для розподілу пацієнтів за кластерами (тяжкості захворювання) використовувалися функції класифікації $F_{важка}$ і $F_{помірна}$:

$$F_{важка} = -57,04 + 7,72 \times \langle EDSS \rangle + 3,46 \times \langle MoCA \rangle - 0,045 \times \langle \text{Стаж захворювання} \rangle + 1,1 \times \langle HADS-T \rangle;$$

$$F_{\text{помірна}} = -56,87 + 5,93 \times \text{«EDSS»} + 3,95 \times \text{«MoCA»} - 0,238 \times \text{«Стаж захворювання»} + 0,572 \times \text{«HADS-T»};$$

Приналежність пацієнта до певного кластера (групи тяжкості) визначалася тим, яка з функцій $F_{\text{важка}}$ и $F_{\text{помірна}}$ була найбільшою. Якщо $F_{\text{важка}} > F_{\text{помірна}}$, то пацієнт відносився до групи з тяжким ступенем, і навпаки.

Розглядаючи різницю класифікаційних функцій $\Delta F = F_{\text{важка}} - F_{\text{помірна}}$, можна казати, що якщо $\Delta F > 0$ будемо мати важку ступінь тяжкості РС. Якщо $\Delta F < 0$ – помірну ступінь тяжкості.

$$\Delta F = F_{\text{важка}} - F_{\text{помірна}} = -0,17 + 1,79 \times \text{«EDSS»} - 0,5 \times \text{«MoCA»} + 0,19 \times \text{«Стаж захворювання»} + 0,54 \times \text{«HADS-T»};$$

Можна казати, що зростання *EDSS*, *Стаж захворювання* і *HADS-T* наближає пацієнта до важкого ступеня тяжкості. Тоді як зростання *MoCA* навпаки віддаляє.

Можна перевірити приналежність пацієнта до певного ступеня тяжкості захворювання за допомогою класифікаційних функцій. Така перевірка отримала назву апостеріорної класифікації. Її результати представлені у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2.

Матриця апостеріорної класифікації

важкість	Рядки: важкість, що спостерігалася. Стовпці: важкість, яка передбачена.		
	процент правильних, %	помірна	тяжка
Помірна	100	38	0
Тяжка	100	0	34
Всього	100	38	34

Така висока точність класифікації дозволяє говорити про високу адекватність використовуваної моделі.

Отримана модель уточнює та доповнює шкалу оцінки інвалідизації EDSS, що традиційно використовується, як основа для визначення ступеня тяжкості пацієнта при розсіяному склерозі.

Такий підхід також може бути корисним для скорочення числа предикторів при використанні інших методів аналізу, наприклад, у деревах класифікації, що суттєво дозволить спростити структуру дерева.

Висновки до розділу 6

За допомогою методу дерев класифікації була побудована прогностична модель розвитку когнітивних порушень за даними тестування за тестами MoCA, SDMT та PASAT-3 з урахуванням віку пацієнта, балу EDSS, тривалості PPPC, рівнів BDNF та інтерлейкіну-6 у крові. Використовуючи цю модель, були прогнозовані умови для найменших та найтяжчих порушень когнітивних функцій у хворих на PPPC.

За допомогою кластерного аналізу були визначені предиктори погіршення стану хворих на PPPC, а саме тривалість захворювання, бали за шкалами EDSS, MoCA та HADS.

Використання розроблених моделей дає змогу покращити оцінку тяжкості стану пацієнтів з PPPC та оцінити прогноз щодо розвитку та прогресування когнітивних порушень у даній категорії хворих.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

1. Тесленко ОС, Товажнянська ОЛ. Удосконалення оцінки стану пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом з урахуванням когнітивних аспектів. Перспективи та інновації науки. 2024;6(40):1326-1336. doi:10.52058/2786-4952-2024-6(40)-1326-1336.

РОЗДІЛ 7.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне прогресуюче нейродегенеративне, демієлінізуюче, запальне захворювання центральної нервової системи, що характеризується появою в спинному та головному мозку дисемінованих вогнищ ураження. РС уражує осіб переважно молодого віку, супроводжується тимчасовою та стійкою втратою працездатності, зниженням якості життя, що обумовлює високу медико-соціальну значущість проблеми [1, 2, 24, 25].

У 80 % випадків розвиток захворювання починається з рецидивуючо-ремітуючого типу перебігу (PPPC), для якого характерне чергування періодів загострення і ремісії. Але у разі високої частоти загострень (42-57%) функції нервової системи повністю не відновлюються, що призводить до формування перманентних порушень, порушення всіх видів активності пацієнтів та якості їх життя [33-35]. В ряді досліджень було показано, що когнітивні порушення в тій чи іншій мірі виявляються у приблизно 40-70% хворих на РС, а найбільше страждають домени швидкості обробки інформації та пам'яті [16, 67, 68]. З часом тягар когнітивних порушень прогресує і може стати одним з основних чинників погіршення якості життя пацієнтів [68, 69]. Однак, з належною підтримкою, медичним лікуванням та адаптацією способу життя, люди з РС можуть вести активне і задовільне життя [168].

Економічне навантаження розсіяного склерозу (РС) є значним як для систем охорони здоров'я, так і для родини пацієнта та суспільства в цілому. Витрати включають прямі медичні витрати (лікування, госпіталізація, реабілітаційні послуги), непрямі витрати (втрата працездатності, догляд), та витрати, пов'язані з погіршенням якості життя [169, 170].

Описані наслідки захворювання та загальні витрати підкреслюють необхідність ефективного управління РС, інвестування в дослідження для розроблення більш ефективних методів лікування та підтримки пацієнтів з РС для мінімізації впливу цього захворювання на їхнє життя та економіку загалом [171].

Дане дисертаційне дослідження спрямоване на вивчення клініко-нейропсихологічних особливостей, морфоструктурного підґрунтя порушення когнітивного функціонування хворих на РРРС з урахуванням ролі нейротрофічних факторів та запальних процесів, що буде сприяти ранній діагностиці цих порушень, покращенню стратегій лікування та зрештою покращить якість життя хворих.

Дослідницька робота, представлена у дисертації, була здійснена на кафедрі неврології Харківського національного медичного університету в Харкові, Україна. Процес обстеження пацієнтів проходив з 2021 по 2023 рік та відбувався у неврологічному відділенні № 1 Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» та в Навчально-науковому медичному центрі «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету у місті Харків. Перед залученням до дослідження, усі учасники надавали інформовану згоду на свою участь, проведення процедур дослідження та обробку зібраних даних. Вибір пацієнтів для дослідження проводився згідно з встановленими критеріями включення та виключення.

Критеріями включення у дослідження були:

1. Пацієнти з встановленим за даними клініко-комп'ютерно-томографічного дослідження діагнозом рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз.
2. Вік пацієнтів від 20 до 65 років.
3. Підписана інформована згода на участь у дослідженні.

До дослідження не включались пацієнти:

1. Пацієнти з наявністю іншої неврологічної патології, психічних захворювань, важкої соматичної патології.
2. Пацієнти віком до 18 років та старше 65 років.
3. Вагітні жінки та представники незахищених груп населення.
4. Відмова пацієнта приймати участь у дослідженні на будь-якому етапі та небажання підписати інформовану згоду на участь у ньому.

У процесі підготовки дослідження був розроблений дизайн. На початковому етапі здійснювалось вивчення наукових публікацій, що стосуються обраної тематики, та визначалась необхідна кількість учасників дослідження. Далі, на

другому, третьому і четвертому етапах, проводилось ретельне клінічне, неврологічне, нейропсихологічне, нейровізуалізаційне та біохімічне обстеження пацієнтів. На останньому, п'ятому, етапі проводили статистичну обробку та аналіз зібраних даних з визначенням певних закономірностей та кореляційних зв'язків, діагностичних маркерів та прогностичних факторів, що впливають на перебіг когнітивних порушень при РРРС, розробили прогностичну модель.

Усі дослідження, що проводились в рамках цієї роботи, проводили із забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki) Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та дотримання стандартів належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку із використанням досягнень біології та медицини, та були схвалені Комісією з питань етики та біоетики при Харківському національному медичному університеті протокол № 4 від 15 вересня 2020 року.

Було обстежено 72 пацієнти (жителів Харківської області) зі встановленим діагнозом РС рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу відповідно до критеріїв McDonald (2018 рік). Вік хворих коливався в межах від 20 до 59 років. Пацієнтів було розподілено на 3 групи залежно від тривалості захворювання: у 1-шу групу увійшли 27 пацієнти із тривалістю захворювання до 5 років (15 жінок та 12 чоловіків), середній вік пацієнтів – $36,5 \pm 2,1$ роки (діапазон 20- 54 роки), у 2-гу групу – 23 пацієнти з тривалістю захворювання від 5 до 10 років (16 жінок та 7 чоловіків), середній вік пацієнтів – $40,4 \pm 1,1$ роки (діапазон 33–54 роки), у 3-тю групу увійшли 22 пацієнти із тривалістю захворювання понад 10 років (13 жінок та 9 чоловіків), середній вік пацієнтів – $48,2 \pm 1,8$ роки (діапазон 32–59 років). Групу контролю склали 30 практично здорових осіб 15 чоловіків віком від 25 до 56 років (середній вік - $39,87 \pm 2,2$) та 15 жінок віком від 28 до 53 років (середній вік - $37,87 \pm 2,1$).

За даними клініко-неврологічного обстеження хворих на РРРС було виявлено, що провідними неврологічними синдромами були моторні порушення, які були виявлені у 59 пацієнтів (81,94%), середній бал за шкалою FS склав $2,25 \pm 1,25$ балів.

Сенсорні порушення були визначені у 42 пацієнтів (58,33%), середній бал за шкалою FS склав $1,69 \pm 0,95$ балів. Мозочково-атактичний синдром спостерігався у 41 пацієнта (56,94%), середній бал за шкалою FS склав $1,85 \pm 1,06$ бали. Зорові порушення були виявлені у 33 пацієнтів (45,83%), середній бал за шкалою FS склав $1,67 \pm 1,05$ бали. Порушення функції тазових органів були виявлені у 13 пацієнтів (18,06%), середній бал за шкалою FS склав $1,53 \pm 0,66$ бали. Психічні порушення (тривога, депресія) спостерігалися у 13 пацієнтів (18,06%). Порушення черепної іннервації (стовбурові порушення) були виявлені у 11 пацієнтів (15,28%), середній бал за шкалою FS склав $1,64 \pm 0,67$ бали. Крім основних неврологічних синдромів, пацієнти з PPPC скаржилися на головний біль у 41,67% випадків (постійний або епізодичний), порушення сну у 16,67% та хронічну втомлюваність у 9,72%.

Аналіз частоти зустрічальності різних неврологічних синдромів у хворих на PPPC з різною тривалістю захворювання виявив, що у пацієнтів з PPPC 1-ї групи з тривалістю захворювання до 5 років в клінічній картині превалювали моторні (у 20 пацієнтів; 74,07 %), сенсорні (у 17 пацієнтів; 62,96%) та зорові порушення (у 12 пацієнтів; 44,44%). У хворих 2-ї групи з тривалістю захворювання від 5 до 10 років найбільш часто спостерігалися моторні (у 18 хворих; 78,26 %), мозочково-атактичні (у 15 пацієнтів; 65,22%) та зорові порушення (у 13 пацієнтів; 56,52%). У пацієнтів 3-ї групи з тривалістю PPPC більше ніж 10 років провідними клінічними синдромами були: моторні порушення (у 21 пацієнта; 95,46 %), мозочково-атактичний синдром (16 пацієнтів; 72,73%) та сенсорні порушення (13 пацієнтів; 59,09%).

Отримані результати співпадають з даними літератури про збільшення частоти та вираженості різних клінічних синдромів у пацієнтів з РС зі зростанням тривалості захворювання [78-81, 172-174]. В дослідженні Confavreux та Vukusic, виявлено, що фізичні симптоми РС мають тенденцію до поступового погіршення, що призводить до значної інвалідизації пацієнтів [172].

У нашому дослідженні було виявлено, що з прогресуванням захворювання у пацієнтів зростає частота та вираженість моторних, мозочкових та сенсорних порушень. Так, Compston і Coles вказують, що РС характеризується

прогресуючими фізичними порушеннями, які включають слабкість м'язів, спастичність, порушення координації та балансування [173]. Ці симптоми значно впливають на якість життя пацієнтів і можуть призводити до втрати функціональності. Також, дослідження Noseworthy et al. підтверджують, що у пацієнтів з РС фізичні порушення є основними факторами, що впливають на якість життя. Вони зазначають, що спастичність, зниження м'язової сили та порушення координації є найбільш поширеними симптомами, які погіршуються з більшою тривалістю захворювання [174].

В нашому дослідженні було виявлено, що на когнітивні порушення скаржилася лише невелика частина обстежених пацієнтів. Це можна пояснити більш вагомим впливом рухових, мозочкових, зорових та сенсорних порушень на всі види функціонування пацієнтів з РРРС. Отже, когнітивна дисфункція в цьому випадку відходила «на другий план».

Саме тому була приділена особлива увага до ретельного опитування обстежених пацієнтів щодо стану їх когнітивного функціонування. У результаті були отримані наступні дані: в 1-й групі скарги на когнітивне зниження активно висували 9 пацієнтів (33,33%), при ретельному опитуванні когнітивні порушення виявлялися вже у 15 пацієнтів (55,56%). У 2-й групі активно скаржилися 8 хворих на РРРС (34,78%), при ретельному опитуванні – 13 пацієнтів (56,52%). Така ж динаміка була отримана й в 3-й групі пацієнтів: активно скаржилися 7 пацієнтів (31,82%), при ретельному опитуванні про когнітивні порушення повідомляли вже 14 хворих на РРРС (63,64%). Отже, когнітивні порушення є одним з поширених синдромів в структурі РРРС, який потребує ретельної діагностики для своєчасного виявлення. Тому вкрай важливим є детальне розпитування пацієнтів про всі аспекти стану їх когнітивної сфери для своєчасного виявлення цих порушень та оцінки їх впливу на загальний стан пацієнта, його функціональність та якість життя [16].

Було проаналізовано дані щодо частоти та структури когнітивних порушень на підставі скарг, які пацієнти активно висували, а також скарг, які визначалися при активному опитуванні пацієнтів. Хворі самостійно висували скарги на порушення

пам'яті, уваги та швидку втомлюваність при розумовій діяльності. В той самий час при активному розпитуванні виявлялися порушення й в доменах «мовлення», «гнозис», «праксис» та «керуючі функції» в усіх досліджуваних групах.

Для об'єктивізації стану когнітивних функцій у пацієнтів з РРРС було проведено нейропсихологічне тестування з використанням тестів SDMT, MoCA та PASAT-3. Нейропсихологічне тестування збільшило відсоток виявлення когнітивних порушень до 88,89 %; 91,31 %; 95,45 % в 1-й, 2-й та 3-й групах відповідно.

Результати тестування за SDMT для групи контролю виявились наступними: середня кількість опрацьованих знаків складала $57,1 \pm 0,9$, з них правильних відповідей $56,7 \pm 0,9$. Середній показник в групі обстежених за тестом SDMT становив $32,6 \pm 1,6$ знаків, з них правильних відповідей $31,8 \pm 1,7$, що було на 42,91% та 43,92% нижче за показники в групі контролю відповідно. Проаналізувавши результати тестування за допомогою тесту SDMT у пацієнтів з РРРС залежно від тривалості захворювання визначило, що у хворих 1-ї групи зниження середньої кількості опрацьованих знаків за тестом SDMT $35,2 \pm 2,7$ (на 38,35% нижче показнику в контрольній групі), з них правильних відповідей було $34,3 \pm 2,7$ (на 39,51% нижче показнику в контрольній групі). У 2-й групі середня кількість опрацьованих знаків за тестом SDMT складала $35,3 \pm 2,6$. З них правильних відповідей було надано $34,1 \pm 2,6$. Ці показники були вірогідно нижчими у порівнянні з контролем на 38,18% та 39,86% відповідно, але майже не відрізнялися від даних отриманих у хворих 1-ї групи. У хворих на РРРС 3-ї групи середня кількість опрацьованих знаків за тестом SDMT складала $26,5 \pm 2,5$, з яких правильно опрацьованих було $25,3 \pm 2,5$ знаків, що нижче як у порівнянні з контролем (на 53,59% та 55,38% відповідно), так й показниками у хворих на РРРС 1-ї та 2-ї груп (на 27,72% та 26,24% відповідно). Слід зазначити, що продуктивність виконання тесту, тобто відношення правильно опрацьованих знаків/загальна кількість опрацьованих знаків за 90 сек, також поступово знижувалася у міру збільшення тривалості захворювання (в контролі $0,99 \pm 0,01$; в 1-й групі $0,98 \pm 0,01$; у 2-й групі $0,97 \pm 0,02$; в 3-й групі $0,95 \pm 0,01$). Таким чином, у хворих на РРРС з тривалістю

захворювання до 5 років та від 5 до 10 років вірогідно зменшувалася швидкість опрацювання знаків, проте якість виконання тесту мала лише тенденцію до зниження. Тобто, хворі намагалися якісно опрацювати знаки, але витрачали на це більше часу ніж особи контрольної групи. В той же час у хворих на РРРС із тривалістю захворювання більше 10 років погіршувалися як швидкість виконання тесту, так й уважність (якість) його виконання. Проведений кореляційний аналіз підтвердив наявність зворотної кореляційної залежності між результатом за тестом SDMT та тривалістю захворювання ($r=-0,29$; $p<0,05$). Також, згідно з кореляційним аналізом було виявлено наявність вірогідної негативної кореляції між балом за шкалою EDSS та балом за SDMT ($r=-0,61$ ($p<0,05$)), що підтверджувало прогресуюче зниження когнітивних функцій в міру прогресування тяжкості захворювання та стану пацієнтів.

Наші результати узгоджуються з літературними даними, що підкреслюють важливість раннього виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з РС. Так, дослідження Benedict et al. (2020) підтверджує, що SDMT є чутливим інструментом для виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з РС і може бути використаний для моніторингу прогресування захворювання [175]. Також, дослідження Drake et al. (2010) показало, що SDMT є одним з найкращих предикторів когнітивних порушень у пацієнтів з РС і тісно корелює з іншими нейропсихологічними тестами, що підтверджує його діагностичну цінність [176].

При тестуванні за шкалою MoCA було виявлено зниження загального оціночного балу до $22,4 \pm 0,5$ балів по групі в цілому у порівнянні з контрольною групою ($28,4 \pm 0,2$ балів). Так, в 1-й групі когнітивні порушення були виявлені у 24 з 27 пацієнтів, а середній бал за шкалою MoCA склав $22,6 \pm 0,8$. Превалювали порушення у доменах зорово-конструктивних та виконавчих навичок (85,19%), уваги (74,07%), вербальної швидкості, повторення речень (48,15%), відкладеного повторення, пам'яті (44,44%). У 2-й групі когнітивні порушення були виявлені у 21 з 23 пацієнтів, середній бал за шкалою MoCA складав $22,7 \pm 0,8$. Найчастіше порушення виявлялися у доменах зорово-конструктивних та виконавчих навичок (86,96%), уваги (82,61%), відкладеного повторення, пам'яті (73,91%), вербальної

швидкості, повторення речень (65,21%), абстракції (43,49%). У 3-й групі когнітивні порушення були виявлені у 21 з 22 пацієнтів, середній бал за шкалою МоСА склав 21,6±0,8. У даній групі переважали зниження у доменах відкладеного повторення, пам'яті (90,91%), зорово-конструктивних та виконавчих навичок (86,36%), вербальної швидкості, повторення речень (81,82%), уваги (72,73%), абстракції (50%), орієнтації (36,36%). Проведений кореляційний аналіз показав наявність вірогідної негативної кореляції між балом за шкалою EDSS та балом за шкалою МоСА ($r=-0,63$ ($p<0,05$)), що свідчило про тісний зв'язок між зростанням ступеня інвалідизації та прогресуючим зниженням когнітивних функцій у пацієнтів з РРРС. В той самий час, зв'язок між тривалістю захворювання та даними тестування когнітивних функцій за шкалою МоСА виявився менш тісним й набував лише зворотної тенденції ($r=-0,12$ ($p>0,05$)). Також, нами був отриманий вірогідний прямий кореляційний зв'язок між балами тестування за шкалою МоСА та SDMT (в 1-й групі $r=0,61$, $p<0,05$, у 2-й групі $r=0,89$, $p<0,05$, в 3-й групі $r=0,64$, $p<0,05$) в усіх досліджених групах, тобто в усі періоди тривалості захворювання.

Дані нашого дослідження свідчать про значну діагностичну цінність тесту МоСА при обстеженні пацієнтів з РРРС та підтверджують висновки попередніх робіт щодо ефективності тесту МоСА для виявлення когнітивних розладів у пацієнтів з РС. Дослідження Emmanuelle Dagenais, Isabelle Rouleau, Melanie Demers та співавторів, в якому брали участь 41 пацієнт з РС, показало суттєву кореляцію між тестом МоСА та деякими факторами з нейропсихологічної оцінки. Результати свідчать про цінність МоСА як інструменту скринінгу [177]. Також у дослідженні Benedict et al. (2006), було показано, що когнітивна дисфункція може бути виявлена на ранніх стадіях РС за допомогою різних когнітивних тестів, включаючи МоСА та SDMT та визначають їх ефективними для моніторингу прогресування захворювання [178]. Слід зауважити, що тестування за тестом МоСА дає об'єктивне розуміння не тільки про загальний стан когнітивного функціонування хворих на РРРС, але й визначає його структуру по окремих доменах.

За тестом PASAT-3 результат у групі пацієнтів з РРРС в цілому був 30,3±1,8 знаків, помилок 12,67±7,54, пропусків 15,64±8,98 (в контролі 56,8±0,5 знаків,

помилки $1,93 \pm 0,5$, пропусків $1,12 \pm 0,4$). У пацієнтів першої групи з тривалістю захворювання до 5 років результат за тестом PASAT-3 складав $34,3 \pm 2,0$, помилок $13,93 \pm 6,2$ та пропусків $11,81 \pm 6,0$. У пацієнтів другої групи з тривалістю захворювання від 5 до 10 років результат складав $35,7 \pm 3,0$, помилок $13,65 \pm 8,6$ та пропусків $10,65 \pm 9,2$. У пацієнтів третьої групи зі стажем захворювання більше 10 років результат складав $27,1 \pm 2,7$, помилок $18,27 \pm 9,1$ та пропусків $14,5 \pm 11,7$. Аналізуючи отримані дані, видно, що показники виконання тесту PASAT-3 у хворих із тривалістю захворювання до 5 років й 5-10 років (1-ша та 2-га групи) були вірогідно нижчими за контрольні показники, проте між групами вірогідно не відрізнялися. В той же час у хворих 3-ї групи було відмічене вірогідне зниження опрацьованих знаків у порівнянні з контролем та хворими 1-ї й 2-ї груп (у 2,1 рази, 1,32 рази відповідно), збільшення кількості помилок та пропусків ($p < 0,001$). Отже, результати тестування за PASAT-3 в цілому свідчили про зниження швидкості обробки інформації, зменшення об'єму робочої пам'яті та порушення можливості концентрації уваги у хворих на РРРС із прогресуючим зниженням у міру збільшення тривалості захворювання. Проведений кореляційний аналіз показав наявність негативної кореляції між балом за шкалою EDSS та балом за PASAT-3 ($r = -0,37$ ($p < 0,05$)). Таким чином, збільшення показника інвалідності за шкалою EDSS знаходиться у вірогідному зв'язку із погіршенням результатів тестування PASAT-3, які підтверджують погіршення когнітивних функцій у хворих на РРРС. Також, нами був отриманий прямий кореляційний зв'язок між балами тестування за PASAT-3 та SDMT (в 1-й групі $r = 0,54$, $p < 0,05$, у 2-й групі $r = 0,73$, $p < 0,05$, в 3-й групі $r = 0,47$, $p < 0,05$) в усіх досліджених групах, тобто в усі періоди тривалості захворювання.

Результати нашого дослідження підтверджуються літературними даними. Так, дослідження Tombaugh (2006) показало, що PASAT-3 є чутливим інструментом для виявлення когнітивних порушень, пов'язаних зі швидкістю обробки інформації, робочою пам'яттю та увагою у пацієнтів з РС [179]. Інше дослідження, проведене Rosti et al., підтверджує, що PASAT-3 є надійним інструментом для моніторингу прогресування когнітивних порушень у пацієнтів з РС [180].

Для оцінки психоемоційного стану (первинного виявлення (скринінгу) тривоги та депресії) у хворих на РППС з різною тривалістю захворювання в роботі використовувалася шкала HADS. Показники тестування за шкалою HADS в контрольній групі складала для підшкали А «тривога» - $2,1 \pm 0,3$, для підшкали D «депресія» - $2,2 \pm 0,3$. За результатами тестування за шкалою HADS для підшкали А «тривога» в першій групі були виявлені нормальні показники, а в другій та третій групах спостерігалася тенденція до субклінічної тривоги. В той самий час, за шкалою HADS для підшкали D «депресія» в першій та другій групах показники тестування були в нормі, а в третій групі спостерігалася субклінічна депресія. Ці дані свідчать про те, що середня оцінка рівня тривоги та депресії зростає зі збільшенням тривалості захворювання. Проведений кореляційний аналіз виявив наявність позитивних кореляційних зв'язків між балом за шкалою EDSS та балом за шкалою HADS (підшкалами «тривога» та «депресія») $r = 0,37$ ($p < 0,05$) та $r = 0,52$ ($p < 0,05$) відповідно. Це вказує на те, що зі збільшенням рівня інвалідності у хворих на РС спостерігається схильність до зростання рівня тривожності та депресивних симптомів. Отримані результати тестування за шкалою HADS свідчать про те, що у пацієнтів з РППС спостерігається зростання рівня тривоги та депресії зі збільшенням тривалості захворювання.

Ці результати узгоджуються з даним літератури. Дослідження Beiske et al. (2008) показало, що тривога та депресія є поширеними психоемоційними порушеннями серед пацієнтів з РС, і їх частота збільшується з тривалістю захворювання [181]. Інше дослідження, проведене Marrie et al. (2009), підтверджує, що тривога та депресія є значущими проблемами для пацієнтів з РС, а також виявляє їх зв'язок з рівнем інвалідизації [182].

При аналізі результатів МРТ з контрастуванням було визначено, що характерним розташуванням вогнищ ураження в речовині головного мозку було: перивентрикулярне – 80,56%, субкортикальне – 58,33% та юстакортикальне – 36,11%. Найчастіше вогнища демієлінізації були виявлені в таких структурах головного мозку: у мозолистому тілі — 83,33%, мозочку та ніжках мозочка — 68,1%, стовбурі мозку (середній мозок, довгастий мозок, Варолієв міст) — 70,8%,

ізолювані вогнища в білій речовині часток мозку – 41,67%, у таламусі – 13,89%. Ізолювані ураження в білій речовині часток головного мозку були виявлені у 30 пацієнтів з РРРС серед групи обстежених. Серед ізолюваних вогнищ в білій речовині часток мозку відсоток ураження складав: у лобній частці – 43,33%, у тім'яній частці – 33,33%, у скроневій – 13,33%, у потиличній – 10%. Основними локалізаціями ураження речовини головного мозку у 72 пацієнтів з РРРС за даними МРТ з контрастуванням були комбіновані ураження. Було виділено основні комбінації: Мозолисте тіло+Мозочок+Стовбур – 25%, Мозолисте тіло+Мозочок+Стовбур+Ізолювані – 13,89%, Мозолисте тіло +Стовбур – 11,11%, Мозолисте тіло +Мозочок+Таламус – 8,33%, Мозолисте тіло +Стовбур+Ізолювані – 8,33%, Мозолисте тіло +Мозочок – 5,56%, Мозолисте тіло+Мозочок+Ізолювані – 5,56%, Ізолювані – 5,56%, Мозочок+Стовбур – 4,17%, Мозолисте тіло+Ізолювані – 2,78%, Мозочок+Стовбур+Ізолювані – 2,78%, Мозолисте тіло+Стовбур+Таламус – 1,39%, Мозочок+Стовбур+Ізолювані+Таламус – 1,39%, Мозолисте тіло+Мозочок+Стовбур+Таламус – 1,39%, Ізолювані+Таламус – 1,39%, Мозочок – 1,39%. Аналіз зв'язків між локалізацією ушкоджень у головному мозку та віком показав значні відмінності. Після 45 років відсоток уражень у стовбурі головного мозку збільшувався ($p=0,027$). Значні відмінності за статтю були виявлені для стовбура та ізолюваних уражень: у чоловіків було виявлено більше вогнищ ураження у стовбурі головного мозку порівняно з жінками (85,7% та 61%) ($p=0,027$), тоді як ізолювані пошкодження виявлялися рідше ніж у жінок (52,3% та 25%) ($p=0,022$). Для показника «тривалість захворювання» значущі розбіжності у розподілі ушкоджень були лише для двох локалізацій: мозолисте тіло ($p=0,041$) та комбінації мозолисте тіло+стовбур ($p=0,03$). Зі збільшенням тривалості захворювання спостерігалось зростання кількості ушкоджень. При комбінованій локалізації (мозолисте тіло+стовбур) спостерігалось стрімке зростання кількості пошкоджень до 32%. Тоді як у мозолистому тілі зростання пошкоджень відбувалось тільки до 10 років до 90% і потім стабілізувалось. При дослідженні локалізації ушкоджень у головному мозку та ступеня інвалідизації (за шкалою EDSS) було виявлено, що значущі відмінності у кількості ушкоджень

спостерігались в мозолистому тілі ($p=0,042$) та комбінації мозолисте тіло + стовбур ($p=0,028$). Збільшення ступеня інвалідизації супроводжувалося зростанням ушкоджень одночасно в мозолистому тілі та стовбурі головного мозку.

Ці результати підтверджують важливість нейровізуалізації для моніторингу прогресування РС. Дослідження доводять, що МРТ з контрастуванням є високочутливим методом для виявлення вогнищ демієлінізації навіть на ранніх стадіях захворювання. У дослідженні Filippi et al. (2019) було виявлено, що використання МРТ з контрастуванням дозволяє не тільки підтвердити діагноз РС, але й проводити ефективний моніторинг активності захворювання [183]. Наші дані підтверджують, що найбільш часто виявленими локалізаціями вогнищ ураження у хворих на РРРС є перивентрикулярна, субкортикальна та юкстакортикальна області. Це відповідає літературним даним, де такі локалізації також описуються як типові для РС [184]. Отримані нами результати показали, що збільшення тривалості захворювання та ступеня інвалідизації за шкалою EDSS супроводжується зростанням кількості вогнищ ураження в мозолистому тілі та стовбурі мозку, що узгоджується з результатами інших досліджень [185].

Наше дослідження виявило, що пацієнти з РРРС мають когнітивні порушення, які корелюють із різною локалізацією уражень в головному мозку за даними МРТ з контрастуванням. Згідно з результатами зіставлення, найнижчі середні значення за тестуванням МоСА спостерігалися у групах пацієнтів з локалізаціями вогнищ уражень: МТ+Ізольовані ($19,33\pm 3,54$), МТ+Стовбур ($20,86\pm 3,75$), МТ+Мозочок+Стовбур+Ізольовані ($20,9\pm 3,75$), у порівнянні з середнім значенням по групі обстежених ($p < 0,05$). Також найнижчі бали за МоСА були отримані в одного хворого на РС з локалізацією вогнищ ураження МТ+Мозочок+Стовбур+Таламус, але ці дані потребують подальшого підтвердження на більшій кількості хворих.

Найнижчі середні значення тесту SDMT були зафіксовані у групах МТ+Ізольовані ($20,33\pm 8,26$), МТ+Стовбур ($26,88\pm 13,64$), у порівнянні з середнім значенням по групі обстежених ($p < 0,05$). Крім того, у пацієнтів з локалізацією вогнищ ураження МТ+Мозочок+Стовбур+Таламус та МТ+Стовбур+Таламус

також був визначений наднизький бал за тестом SDMT. Але, ураховуючи малу кількість хворих у цих групах (по одному пацієнту), отримані результати у пацієнтів з такою комбінацією морфологічного пошкодження речовини головного мозку потребують подальших досліджень для підтвердження цих даних.

Найменші середні значення тесту PASAT-3 були зафіксовані в групах МТ+Ізольовані (19,67±12,47), МТ+Мозочок+Стовбур+Таламус (25), МТ+Мозочок+Стовбур+Ізольовані (25,5±14,45) у порівнянні з середнім значенням по групі обстежених ($p < 0,05$). Наднизьке значення за тестом PASAT-3 було отримано у пацієнта групи МТ+Стовбур+Таламус, що потребує уточнення на більшій кількості хворих.

Проведений кореляційний аналіз за методом Пірсона виявив негативні кореляції між результатами нейропсихологічного тестування когнітивних функцій (MoCA, SDMT, PASAT-3) та вогнищевим ураженням різних структур мозку за даними МРТ. Так, для уражень у мозолистому тілі виявлені статистично значущі негативні кореляції із бальною оцінкою за тестом MoCA $r = -0.255$; результатами за тестом SDMT $r = -0.263$ та тестом PASAT: $r = -0.171$ ($p < 0.05$). Коефіцієнти кореляції для уражень у стовбурі мозку склали: для тесту MoCA – $r = -0.191$; тесту SDMT – $r = -0.209$; тесту PASAT – $r = -0.214$ ($p < 0.05$).

Проведений аналіз показав також наявність негативних кореляцій між результатами тестів когнітивних функцій (MoCA, SDMT, PASAT) та вогнищевим ураженням мозочка, таламуса та ізолюваних уражень головного мозку за даними МРТ. Для мозочка коефіцієнти кореляції для кожного тесту становили: MoCA: $r = -0.279$, SDMT: $r = -0.313$, PASAT: $r = -0.149$; для ізолюваних уражень: MoCA: $r = -0.281$, SDMT: $r = -0.182$, PASAT: $r = -0.075$; для таламуса коефіцієнти кореляції склали: MoCA: $r = -0.007$, SDMT: $r = -0.013$, PASAT: $r = -0.086$. Однак жодна з цих кореляцій не досягла статистичної значущості ($p > 0.05$), що свідчить про відсутність достовірного зв'язку між результатами тестів та ураженнями в цих областях.

Результати аналізу дисперсії (ANOVA) підтвердили описані вище кореляції між локалізацією уражень у головному мозку та результатами

нейропсихологічного тестування у пацієнтів з PPPC. Зокрема, ANOVA виявила статистично значущі різниці у результатів тестів MoCA і SDMT залежно від локалізації уражень у мозолистому тілі та стовбурі головного мозку (MoCA: $F(14, 57) = 5.052, p < 0.001$; SDMT: $F(14, 57) = 2.609, p < 0.05$). Це підтверджує наявність значущого зв'язку між формуванням вогнищ ураження в областях мозолистого тіла та стовбуру головного мозку та порушенням когнітивних функцій у пацієнтів з PPPC. В той же час, для тесту PASAT-3 не було виявлено статистично значущих різниць у результатів між групами ($F(14, 57) = 1.693, p > 0.05$).

Результати наших досліджень підтверджуються літературними даними. Ряд досліджень продемонстрували, що запальна демієлінізація та пошкодження аксонів мозолистого тіла є характерними ознаками РС і можуть частково пояснити погіршення когнітивних функцій [150]. При цьому ураження мозолистого тіла призводить до зниження швидкості обробки інформації, пам'яті, виконавчих та вербальних функцій [151]. В деяких дослідженнях було визначено, що ділянка мозолистого тіла була найбільш чутливим МРТ-маркером порушення пам'яті та швидкості обробки інформації [152]. Атрофія мозолистого тіла передбачає клінічно значуще зниження когнітивних функцій, що впливає на якість життя пацієнтів з РС та їх працездатність [151, 153].

Дослідження нейротрофічного фактора BDNF та IL-6 у сироватці крові пацієнтів з PPPC виявило значні зміни вмісту цих маркерів залежно від тривалості захворювання. Вміст BDNF статистично значуще знижувався, тоді як рівень IL-6 у крові, навпаки, збільшувався у всіх групах пацієнтів ($p < 0,001$). Аналіз результатів вмісту BDNF у сироватці крові 72 пацієнтів з PPPC показав помірну негативну кореляцію між рівнем BDNF та тривалістю захворювання (коефіцієнт Пірсона $r = -0,375; p = 0,0012$; коефіцієнт Спірмена $R_s = -0,235; p = 0,047$). Розрахунки показали, що співвідношення вмісту BDNF у пацієнтів з різним стажем захворювання до контролю становило: $k_1 = 0,38, k_2 = 0,36, k_3 = 0,25$, що вказує на найбільше зниження у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 10 років.

Кореляційний аналіз показав помірну позитивну кореляцію між рівнем IL-6 та тривалістю захворювання (коефіцієнт Пірсона $r = 0,317; p = 0,007$; коефіцієнт

Спірмена $R_s = -0,232$; $p = 0,049$). Співвідношення рівня ІЛ-6 у пацієнтів з РРРС до контролю становило: $k_1 = 2,03$, $k_2 = 2,15$, $k_3 = 3,03$, що свідчить про найбільше підвищення у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 10 років. Зниження співвідношення BDNF/ІЛ-6 у пацієнтів з РРРС порівняно з контролем становило: 5,24 разів для пацієнтів зі строком захворювання до 5 років, 5,85 разів для пацієнтів другої групи та 12,11 разів для пацієнтів третьої групи. Це свідчить про значне зниження рівня BDNF на кожен одиницю підвищення ІЛ-6 у крові пацієнтів з РРРС. Кореляційний аналіз між вмістом BDNF та ІЛ-6 у сироватці крові здорових людей і пацієнтів з РРРС, а також показниками когнітивної дисфункції за шкалами МоСА, PASAT-3 та SDMT показав значні кореляційні зв'язки (для МоСА $r = 0,61$ та $r = -0,417$ ($p = 0,000$), SDMT $r = 0,668$ та $r = -0,532$ ($p = 0,000$), для PASAT-3 $r = 0,634$ та $r = -0,415$ ($p = 0,000$)). Когнітивна дисфункція була більш вираженою у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 10 років.

Отримані нами результати збігаються з дослідженнями науковців. Дослідження показали, що нейротрофічні фактори, такі як BDNF, відіграють ключову роль у підтримці та відновленні нервових клітин, а їх зниження пов'язане з нейродегенеративними процесами при РС [19].

Деякі дослідники повідомляли, що пацієнти з РС мають знижений вміст BDNF у сироватці крові порівняно зі здоровими особами, що збігається з нашими дослідженнями [19, 97, 160].

В ряді досліджень були отримані дані про значне збільшення продукції BDNF в стадії рецидиву розсіяного склерозу, що пов'язане зі збільшенням прозапальних цитокінів TNF- α і ІФН- γ [22]. Ці дані підтверджуються гіпотезою про те, що підвищення рівня BDNF пов'язано з розвитком активного запального процесу.

Підвищені рівні ІЛ-6 є маркером запалення і пов'язані з прогресуванням РС [186]. Таким чином, наші результати підтверджують, що зміни у рівнях BDNF та ІЛ-6 можуть бути використані як маркери для моніторингу прогресування РС та оцінки ефективності терапії.

У нашому дослідженні були визначені діагностичні та прогностичні аспекти когнітивної дисфункції у пацієнтів з РРРС. За допомогою методу дерев

класифікації була побудована прогностична модель розвитку когнітивних порушень. Як предиктори були вибрані всі загальні показники: вік, тривалість захворювання, шкалу інвалідизації EDSS; лабораторні показники: рівні інтерлейкіну-6 та BDNF, результати за шкалами нейропсихологічного тестування (MoCA, SDMT, PASAT-3, HADS). Для точності прогнозування використовували мінімізацію ціни помилки з використанням апріорних ймовірностей, пропорційно розмірам груп. Метод C&RT був використаний для вибору кращих варіантів розгалуження з мірою Джині (Gini measure) як критерієм згоди, а зупинка процесу розгалуження здійснювалась методом FACT, коли кожна термінальна вершина містила об'єкти лише однієї групи. Для оцінки точності на тестовій вибірці було використано v -кратну крос-перевірку, яка показала: $CV\ cost = 0,248 \pm 0,019$ для MoCA, $CV\ cost = 0,348 \pm 0,031$ для SDMT, $CV\ cost = 0,428 \pm 0,041$ для PASAT-3, що відповідає високій якості класифікації. Точність класифікації 72 пацієнтів на навчальній вибірці становила 100%.

Щоб краще оцінити вплив кожного показника на ступінь тяжкості захворювання, було проведено класифікацію пацієнтів за допомогою багатовимірного дискримінантного аналізу. Дискримінантний аналіз виявив чотири значущі для дискримінації показники: EDSS, MoCA, HADS (підшкала «тривога») та тривалість захворювання. Статистична значущість отриманої дискримінантної функції оцінювалася на основі L - статистики Уїлкса і склала $L=0,25$ при $\chi^2=93,24$ ($p<0,000$), що свідчить про хорошу якість дискримінації. Найбільший внесок у дискримінацію давала шкала EDSS, що узгоджується з тим, що ця шкала є основною для оцінки тяжкості РС.

Наші результати підтверджують, що багатофакторний підхід з використанням дерев класифікації та дискримінантного аналізу є ефективним для прогнозування когнітивної дисфункції у пацієнтів з РС.

Метод дерев класифікації, який ми використовували для прогнозування когнітивної дисфункції, показав високу точність класифікації, що узгоджується з даними аналогічних досліджень у галузі медичних наук. Дослідження Arya et al. (2023) показало, що метод дерев класифікації, може бути ефективними у

прогнозуванні когнітивних порушень [187]. Висока якість класифікації, підтверджена в нашому дослідженні за допомогою крос-перевірки, підкреслює ефективність дерев класифікації як надійного інструменту для медичних досліджень.

Дискримінантний аналіз виявив чотири значущі показники для дискримінації пацієнтів за ступенем тяжкості захворювання, з найбільшим внеском шкали EDSS, що підтверджується дослідженням Meyer-Moock et al. (2014), які також показали, що EDSS є надійним індикатором тяжкості захворювання у пацієнтів з РС [188].

Отже, рання діагностика, визначення прогностичних чинників несприятливого перебігу когнітивних порушень РППС із урахуванням структурних порушень головного мозку, вмісту нейротрофічного фактору BDNF, інтерлейкіну-6 та коефіцієнту співвідношення BDNF/ІЛ-6, сприяють своєчасному призначенню лікування та можуть значно поліпшити якість життя пацієнтів з РППС.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення науково-практичного завдання щодо розвитку когнітивних порушень у хворих на рецидивуючо-ремітуючий тип розсіяного склерозу. На основі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейровізуалізаційного та біохімічного дослідження розроблена прогностична модель перебігу когнітивних розладів при РРРС.

2. Проведений аналіз рівня когнітивного функціонування хворих на РРРС свідчить про його неоднорідність та залежність від тривалості й тяжкості захворювання. У хворих з тривалістю захворювання до 5 років (1 група) клінічно когнітивні порушення виявляються у 55,56 % випадків; у хворих з тривалістю РРРС 5-10 років (2 група) – у 56,52 %; у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 10 років – у 63,64 % випадків. Нейропсихологічне тестування збільшує відсоток виявлення когнітивних порушень до 88,89 %; 91,31 %; 95,45 % в 1-й, 2-й та 3-й групах відповідно. Погіршення результатів тестування у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп за шкалами SDMT та PASAT-3 має зворотну кореляційну залежність від тяжкості стану пацієнтів за балом EDSS ($r = -0,61$ ($p < 0,05$) для тесту SDMT; $r = -0,37$ ($p < 0,05$) для тесту PASAT-3) та тривалості РРРС ($r = -0,29$; ($p < 0,05$) для тесту SDMT).

3. Тестування за шкалою МоСА виявило, що найбільш вразливими когнітивними доменами у хворих із тривалістю РРРС до 5 років є «зорово-конструктивні та виконавчі навички» (85,19%), «увага» (74,07%) та «вербальна швидкість» (48,15 %), у хворих з тривалістю РРРС 5-10 років – «зорово-конструктивні та виконавчі навички» (86,96 %), «увага» (82,61 %), «пам'ять» (73,91 %) та «вербальна швидкість» (65,21 %), у хворих з тривалістю захворювання більше ніж 10 років – «пам'ять» (90,91 %), «зорово-конструктивні та виконавчі навички» (86,36 %), «вербальна швидкість» (81,82 %), «увага» (72,73 %). Погіршення показників за тестом МоСА вірогідно негативно корелює з балом за шкалою EDSS ($r = -0,63$ ($p < 0,05$)).

4. У пацієнтів з РРРС відбувається зростання рівня тривоги та депресії прямо пропорційно тяжкості стану пацієнтів ($r = 0,37$ ($p < 0,05$), $r = 0,52$ ($p < 0,05$) між балом

EDSS та балом за підшкалами «тривога» та «депресія» шкали HADS). Рівень тривоги у хворих на PPPC набуває субклінічного рівня вже при тривалості захворювання від 5 до 10 років, а рівень депресії – при тривалості захворювання понад 10 років.

5. Серед усіх локалізацій вогнищевого ураження при PPPC найбільш поширеними є ураження мозолистого тіла (у 83,33 % випадків) та його комбінації з іншими областями мозку, а саме Мозолисте тіло+Мозочок+Стовбур (у 25% випадків), Мозолисте тіло+Мозочок+Стовбур+Ізольовані (у 13,89%), Мозолисте тіло +Стовбур (у 11,11%). У чоловіків було виявлено більше вогнищ ураження у стовбурі головного мозку у порівнянні з жінками (85,7% та 61%, $p=0,027$), тоді як ізольовані пошкодження виявлялися рідше ніж у жінок (52,3% та 25%, $p=0,022$). Зі збільшенням тривалості PPPC спостерігається стрімке зростання кількості пошкоджень у комбінованій локалізації Мозолисте тіло+стовбур до 32% ($p=0,03$). Тоді як ізольовано у мозолистому тілі зростання пошкоджень відбувається тільки при тривалості захворювання до 10 років до 90% і потім стабілізується ($p=0,041$). Збільшення ступеня інвалідизації супроводжується зростанням ушкоджень одночасно в мозолистому тілі та стовбурі головного мозку ($p=0,028$).

6. Найнижчі середні значення за нейропсихологічним тестуванням спостерігалися у групах пацієнтів з локалізаціями вогнищ уражень: МТ+Ізольовані, МТ+Стовбур, МТ+Мозочок+Стовбур+Ізольовані у порівнянні з середнім значенням по групі обстежених ($p < 0,05$).

Виявлені значущі негативні кореляції для уражень у мозолистому тілі із бальною оцінкою за тестом MoCA $r = -0.255$; результатами за тестом SDMT $r = -0.263$ та тестом PASAT: $r = -0.171$ ($p < 0.05$). Коефіцієнти кореляції для уражень у стовбурі мозку склали: для тесту MoCA – $r = -0.191$; тесту SDMT – $r = -0.209$; тесту PASAT – $r = -0.214$ ($p < 0.05$). Аналіз дисперсії ANOVA виявив статистично значущі різниці у результатах тестів залежно від локалізації уражень у мозолистому тілі та стовбурі головного мозку (MoCA: $F(14, 57) = 5.052$, $p < 0.001$; SDMT: $F(14, 57) = 2.609$, $p < 0.05$), що підтверджує наявність зв'язку між

формуванням вогнищ у вказаних в областях головного мозку та порушенням когнітивних функцій у пацієнтів з PPPC.

7. У хворих зі стажем захворювання до 5 років та від 5 до 10 років спостерігається різке зниження вмісту BDNF в крові у порівнянні із групою контролю на 61,2 % й 63,5 % відповідно ($p < 0,001$), у третій групі пацієнтів при тривалості PPPC більше ніж 10 років цей показник знов знижується на 74,9 % ($p < 0,001$) у порівнянні з контролем та на 35,39 % ($p = 0,024$) у порівнянні з 1-ю та 2-ю групами. Рівень у крові інтерлейкіну - 6 на початку захворювання збільшується практично у два рази ($p < 0,001$), до 10 років захворювання концентрація практично не змінюється ($p > 0,05$), а у третій групі хворих з терміном захворювання більш ніж 10 років - знов суттєво зростає ($p = 0,0448$). Визначені помірна негативна кореляція між вмістом в крові BDNF та тривалістю PPPC: коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона $r = -0,375$; $p = 0,0012$ та Спірмена $R_s = -0,235$; $p = 0,047$), та помірна позитивна кореляція між вмістом в крові ІЛ-6 та тривалістю PPPC: коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона - $r = 0,317$; $p = 0,007$ та Спірмена - $R_s = -0,232$; $p = 0,049$.

8. Зниження вмісту нейротрофічного фактору та підвищення рівню інтерлейкіну-6 є вірогідно пов'язаним з порушенням когнітивного функціонування хворих на PPPC із коефіцієнтами кореляції між BDNF та інтерлейкіном-6 й балом за MoCA ($r = 0,61$ та $r = -0,417$; $p = 0,000$); показником за SDMT ($r = 0,668$ та $r = -0,532$; $p = 0,000$); показником за PASAT-3 ($r = 0,634$ та $r = -0,415$; $p = 0,000$).

9. Ґрунтуючись на отриманих даних були розроблені прогностичні моделі формування когнітивної дисфункції (за показниками тестів MoCA, SDMT та PASAT-3) при рецидивуючо-ремітуючому типі РС, побудовані за допомогою дерев класифікації з ціною крос-перевірки $CV \text{ cost} = 0,248 \pm 0,019$, що відповідає високій якості класифікації збудованого дерева, та визначені маркери мінімальної та максимально вираженої когнітивної дисфункції.

Методом кластерного аналізу визначені предиктори погіршення стану хворих на PPPC, а саме бали EDSS, MoCA, HADS-T та тривалість захворювання. Статистична значущість отриманої дискримінантної функції склала $A = 0,25$ при $\chi^2 = 93,24$ ($p < 0,000$), що говорить про хорошу якість дискримінації.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Активне опитування пацієнтів та проведення нейропсихологічного тестування є необхідними для своєчасного виявлення когнітивних порушень у хворих на РППС, навіть на ранніх етапах захворювання (при тривалості РППС до 5 років). Підтверджена діагностична цінність шкали МоСА для оцінки когнітивного функціонування пацієнтів з РППС, яка дозволяє визначити не тільки загальне когнітивне зниження, але і його структуру по окремих доменах.

2. При нейровізуалізаційному обстеженні необхідно звертати увагу на наявне розташування вогнищ ураження в речовині мозку. Найбільш несприятливими щодо розвитку когнітивних порушень є локалізація вогнищ МТ+Ізольовані, МТ+Стовбур, МТ+Мозочок+Стовбур+Ізольовані.

3. Визначення рівнів в крові мозкового нейротрофічного фактору, інтерлейкіну-6 та коефіцієнту співвідношення BDNF/ІЛ-6 є важливими та інформативними біохімічними маркерами перебігу та тяжкості когнітивних порушень та захворювання в цілому. Для прогнозування вираженості когнітивної дисфункції у хворих з РППС рекомендовано використовувати коефіцієнт співвідношення BDNF/ІЛ-6: чим нижче коефіцієнт, тим значна когнітивна дисфункція може спостерігатися у пацієнтів з РППС.

4. Використання побудованої за допомогою методу дерев класифікації прогностичної моделі та розрахованих прогнозованих умов для найменших та найтяжчих порушень когнітивних функцій дає змогу оцінити прогноз щодо розвитку та ступеня тяжкості когнітивних порушень у хворих на РППС.

5. Використання визначених за допомогою кластерного аналізу предикторів погіршення стану хворих на РППС, а саме тривалість захворювання, бали за шкалами EDSS, МоСА та HADS-T, дозволяє виявити ризик несприятливого перебігу розсіяного склерозу на всіх етапах захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*. 2016 Dec;16(Suppl 6):53-59. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-6-s53.
2. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018 Dec;31(6):752-759. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000622
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 Oct 25;372(9648):1502-17. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
4. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015 Apr;14(4):406-19. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70305-9.
5. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816-1821. DOI: 10.1177/1352458520970841.
6. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):3-13. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.10.006.
7. Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, Osowski U, Weinhold C, Blauwitz S, et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One*. 2020 May 1;15(5):e0231846. DOI: 10.1371/journal.pone.0231846.
8. Ruiz F, Vigne S, Pot C. Resolution of inflammation during multiple sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2019 Nov;41(6):711-726. DOI: 10.1007/s00281-019-00765-0.
9. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):765-779. DOI: 10.1001/jama.2020.26858.
10. Lemus HN, Warrington AE, Rodriguez M. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurol Clin*. 2018 Feb;36(1):1-11. DOI: 10.1016/j.ncl.2017.08.002.
11. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, Lezhnyova V, Khaibullin T, Martynova E, Khaiboullina S, Baranwal M. Autoreactive lymphocytes in multiple

sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol.* 2022 Sep 23;13:996469. DOI: 10.3389/fimmu.2022.996469.

12. Garg N., Smith T.W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior.* 2015. No 5(9). e00362 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.362>

13. Brust J.M. *Current Diagnosis & Treatment Neurology*, Third edition. LANGE medical book. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 250–257.

14. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology.* 2006;253(8):1002-1010. DOI: 10.1007/s00415-006-0145-8.

15. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008 Dec;7(12):1139-1151. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X.

16. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology.* 2001;58(10):1602-1606. DOI: 10.1001/archneur.58.10.1602.

17. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Centonze D. Multiple sclerosis: Inflammation, autoimmunity and plasticity. *Handb Clin Neurol.* 2022;184:457-470. DOI: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00024-2

18. Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci.* 2013 Jan;14(1):7-23. DOI: 10.1038/nrn3379

19. Nociti V, Romozzi M. The Role of BDNF in Multiple Sclerosis Neuroinflammation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8447. DOI: 10.3390/ijms24098447

20. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics.* 2007 Sep;90(3):397-406. DOI: 10.1016/j.ygeno.2007.05.004

21. Sarchielli P, Greco L, Stipa A, Floridi A, Gallai V. Brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2002 Nov;132(1-2):180-8. DOI: 10.1016/s0165-5728(02)00319-3

22. Caggiula M, Batocchi AP, Frisullo G, Angelucci F, Patanella AK, Sancricca C, Nociti V, Tonali PA, Mirabella M. Neurotrophic factors and clinical recovery in

relapsing-remitting multiple sclerosis. *Scand J Immunol.* 2005 Aug;62(2):176-82. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2005.01649.x

23. Patanella AK, Zinno M, Quaranta D, Nociti V, Frisullo G, Gainotti G, Tonali PA, Batocchi AP, Marra C. Correlations between peripheral blood mononuclear cell production of BDNF, TNF-alpha, IL-6, IL-10 and cognitive performances in multiple sclerosis patients. *J Neurosci Res.* 2010 Apr;88(5):1106-12. DOI:10.1002/jnr.22276

24. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol.* 2019 Jan;26(1):27-40. DOI:10.1111/ene.13819. Epub 2018 Nov 18.

25. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, Weinstock-Guttman B. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2024 Jan 13;403(10422):183-202. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01473-3.

26. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2022 Aug 1;28(4):988-1005. DOI:10.1212/CON.0000000000001136.

27. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2016 Nov;34(4):919-939. DOI:10.1016/j.ncl.2016.06.016.

28. Eskandarieh S, Heydarpour P, Minagar A, Pourmand S, Sahraian MA. Multiple Sclerosis Epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A Systematic Review. *Neuroepidemiology.* 2016;46(3):209-21. DOI:10.1159/000444019.

29. Шульга О.Д., Чабанова А.С., Коцюба О.Г. Розсіяний склероз в Україні. *Український медичний часопис, №1 (153) – І/ІІ 2023, с. 63-66.* DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.237930

30. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2016 Jan;172(1):3-13. DOI:10.1016/j.neurol.2015.10.006.

31. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.* 2006 Jul;13(7):700-22. DOI:10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x.

32. Louapre C, Papeix C, Lubetzki C, Maillart E. Multiple sclerosis and aging. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2017 Dec 1;15(4):402-408. DOI:10.1684/pnv.2017.0685.

33. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2015;44(4):199-214. DOI:10.1159/000382130.
34. Niino M, Miyazaki Y. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Brain Nerve*. 2021 May;73(5):442-449. DOI: 10.11477/mf.1416201784.Japanese.
35. Gallo P, Van Wijmeersch B; ParadigMS Group. Overview of the management of relapsing-remitting multiple sclerosis and practical recommendations. *Eur J Neurol*. 2015 Oct;22 Suppl 2:14-21. DOI:10.1111/ene.12799.
36. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):157-69. DOI:10.1016/S1474-4422(11)70274-5.
37. Thouvenot É. Update on clinically isolated syndrome. *Presse Med*. 2015 Apr;44(4 Pt 2):e121-36. DOI: 10.1016/j.lpm.2015.03.002.
38. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2014 Dec;21(12):2065-71. DOI:10.1016/j.jocn.2014.02.026.
39. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Pozo Ramajo A, Murphy N, Lassmann H. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology*. 2021 Aug 24;97(8):378-388. DOI:10.1212/WNL.0000000000012323.
40. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol*. 2021 Apr;268(4):1210-1221. DOI:10.1007/s00415-019-09489-5.
41. Ziemssen T, Bhan V, Chataway J, Chitnis T, Cree BAC, Havrdova EK, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Review of Clinical Characteristics, Definition, Prognostic Tools, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 Jan;10(1):e200064. DOI:10.1212/NXI.0000000000200064.
42. Montalban X. Primary progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2005 Jun;18(3):261-6. DOI:10.1097/01.wco.0000169742.37159.e9.
43. Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol*. 2012 May;123(5):627-38. DOI: 10.1007/s00401-012-0953-0.

44. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, Cohen JA, Correale J, Graves J, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol*. 2023 Jan;22(1):78-88. DOI:10.1016/S1474-4422(22)00289-7.
45. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, Daneshvar S, Talebi M. Clinical features of late-onset multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 May;50:102816. DOI: 10.1016/j.msard.2021.102816.
46. Saguil A, Farnell EA 4th, Jordan TS. Multiple Sclerosis: A Primary Care Perspective. *Am Fam Physician*. 2022 Aug;106(2):173-183.
47. Duffy SS, Lees JG, Perera CJ, Moalem-Taylor G. Managing Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis: Pharmacological Interventions. *Med Chem*. 2018 Feb 6;14(2):106-119. DOI:10.2174/1573406413666170906122508.
48. Brandão PMF, Lino TB, Oliveira RT, Parra AV, Andrade PHM, Christofolletti G. Age, motor dysfunction and neuropsychiatric symptoms impact quality of life in multiple sclerosis. *Rev Bras Enferm*. 2022 Jun 6;75(6):e20210207. DOI:10.1590/0034-7167-2021-0207
49. Williams KL, Brauer SG. Walking impairment in patients with multiple sclerosis: The impact of complex motor and non-motor symptoms across the disability spectrum. *Aust J Gen Pract*. 2022 Apr;51(4):215-219. DOI:10.31128/AJGP-08-21-6116.
50. Nerrant E, Tilikete C. Ocular Motor Manifestations of Multiple Sclerosis. *J Neuroophthalmol*. 2017 Sep;37(3):332-340. DOI:10.1097/WNO.0000000000000507
51. Tilikete C, Jasse L, Vukusic S, Durand-Dubief F, Vardanian C, Péliesson D, Vighetto A. Persistent ocular motor manifestations and related visual consequences in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Sep;1233:327-34. DOI:10.1111/j.1749-6632.2011.06116.x.
52. Rougier MB, Tilikete C. Ocular motor disorders in multiple sclerosis. *J Fr Ophthalmol*. 2008 Sep;31(7):717-21. DOI: 10.1016/s0181-5512(08)74390-0.
53. Cameron MH, Nilsagard Y. Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2018;159:237-250. DOI:10.1016/B978-0-444-63916-5.00015-X.

54. Fietsam AC, Darling WG, Sosnoff JJ, Workman CD, Kamholz J, Rudroff T. Cerebellar Contributions to Motor Impairments in People with Multiple Sclerosis. *Cerebellum*. 2022 Dec;21(6):1052-1060. DOI:10.1007/s12311-021-01336-6.
55. Cameron MH, Lord S. Postural control in multiple sclerosis: implications for fall prevention. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 Sep;10(5):407-12. DOI:10.1007/s11910-010-0128-0.
56. Costello F. Vision Disturbances in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016 Apr;36(2):185-95. DOI:10.1055/s-0036-1579692.
57. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, Lutterotti A, Müller A, Stephan KE. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jun;90(6):642-651. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320050.
58. Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B. Fatigue in multiple sclerosis - a brief review. *J Neurol Sci*. 2012 Dec 15;323(1-2):9-15. DOI:10.1016/j.jns.2012.08.007.
59. Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother*. 2010 Sep;10(9):1437-47. DOI:10.1586/ern.10.99. PMID: 20819014.
60. Vecchio M, Chiamonte R, Di Benedetto P. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2022 Jun;58(3):387-396. DOI:10.23736/S1973-9087.22.07217-3.
61. Yang CC. Bladder management in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013 Nov;24(4):673-86. DOI:10.1016/j.pmr.2013.06.004.
62. Rahnama'i MS. Neuromodulation for functional bladder disorders in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020 Oct;26(11):1274-1280. DOI: 10.1177/1352458519894714.
63. Ruzs J, Vaneckova M, Benova B, Tykalova T, Novotny M, Ruzickova H, et al. Brain volumetric correlates of dysarthria in multiple sclerosis. *Brain Lang*. 2019 Jul;194:58-64. DOI:10.1016/j.bandl.2019.04.009.

64. Iorio R, Capone F, Plantone D, Batocchi AP. Paroxysmal ataxia and dysarthria in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2014 Jan;21(1):174-5. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.01.031.
65. Nakhostin Ansari N, Tarameshlu M, Ghelichi L. Dysphagia in multiple sclerosis patients: diagnostic and evaluation strategies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2020 Mar 26;10:15-28. DOI: 10.2147/DNND.S198659.
66. D'Amico E, Zanghì A, Serra A, Murabito P, Zappia M, Patti F, et al. Management of dysphagia in multiple sclerosis: current best practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jan;13(1):47-54. DOI: 10.1080/17474124.2019.1544890.
67. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006 Aug;253(8):1002-10. DOI: 10.1007/s00415-006-0145-8.
68. Alosaimi FD, AlMulhem A, Moscovici M, AlShalan H, Alqazlan M, Aldaif A, et al. The Relationship between Psychosocial Factors and Cognition in Multiple Sclerosis. *Behav Neurol.* 2017;2017:6847070. DOI: 10.1155/2017/6847070.
69. Benedict RH, Morrow S, Rodgers J, Hojnacki D, Bucello MA, Zivadinov R, et al. Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014 Nov;20(13):1745-52. DOI: 10.1177/1352458514533229.
70. Giazkoulidou A, Messinis L, Nasios G. Cognitive functions and social cognition in multiple sclerosis: An overview. *Hell J Nucl Med.* 2019 Jan-Apr;22 Suppl:102-110.
71. Lacy M, Hauser M, Pliskin N, Assuras S, Valentine MO, Reder A. The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study. *Mult Scler.* 2013 Nov;19(13):1765-72. DOI: 10.1177/1352458513485981.
72. Kalb R, Beier M, Benedict RHB, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler.* 2018 Nov;24(13):1665-1680. DOI: 10.1177/1352458518803785.
73. Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, Dolev M, Lavie M, Bercovich E, et al. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-

sectional study. PLoS One. 2013 Aug 1;8(8):e71058. DOI: 10.1371/journal.pone.0071058.

74. Riccitelli GC, Pagani E, Rodegher M, Colombo B, Preziosa P, Falini A, et al. Imaging patterns of gray and white matter abnormalities associated with PASAT and SDMT performance in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 Feb;25(2):204-216. DOI:10.1177/1352458517743091.

75. Sandroff BM, Schwartz CE, DeLuca J. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016 Nov;263(11):2158-2169. DOI:10.1007/s00415-016-8104-5.

76. Benedict RH, Morrow SA, Weinstock Guttman B, Cookfair D, Schretlen DJ. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010 Sep;16(5):829-35. DOI:10.1017/S1355617710000688.

77. Maurelli M, Marchioni E, Cerretano R, Bosone D, Bergamaschi R, Citterio A, Martelli A, Sibilla L, Savoldi F. Neuropsychological assessment in MS: clinical, neurophysiological and neuroradiological relationships. *Acta Neurol Scand*. 1992 Aug;86(2):124-8. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1992.tb05052.x.

78. Alba-Arbalat S, Solana E, Lopez-Soley E, Camos-Carreras A, Martinez-Heras E, Vivó F, et al. Predictive value of retinal atrophy for cognitive decline across disease duration in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024 Apr 12;95(5):419-425. DOI:10.1136/jnnp-2023-332332.

79. Rojas JI, Murphy G, Sanchez F, Patrucco L, Fernandez MC, Miguez J, et al. Thalamus volume change and cognitive impairment in early relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Neuroradiol J*. 2018;31(4):350-5. DOI: 10.1177/1971400918781977.

80. Koutsouraki E, Kalatha T, Grosi E, Koukoulidis T, Michmizos D. Cognitive decline in Multiple Sclerosis patients. *Hell J Nucl Med*. 2019 Jan-Apr;22 Suppl:75-81.

81. Sabanagic-Hajric S, Memic-Serdarevic A, Sulejmanpasic G, Salihovic-Besirovic D, Kurtovic A, Bajramagic N, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: relation to disability, duration, and type of disease. *Mater Sociomed*. 2023 Mar;35(1):23-27. DOI: 10.5455/msm.2023.35.23-27.

82. Vasileiou ES, Fitzgerald KC. Multiple Sclerosis Pathogenesis and Updates in Targeted Therapeutic Approaches. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023 Sep;23(9):481-496. DOI: 10.1007/s11882-023-01102-0.
83. Katsara M, Apostolopoulos V. Editorial: Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Therapeutics. *Med Chem.* 2018 Feb 6;14(2):104-105. DOI:10.2174/157340641402180206092504.
84. Ontaneda D, Hyland M, Cohen JA. Multiple sclerosis: new insights in pathogenesis and novel therapeutics. *Annu Rev Med.* 2012;63:389-404. DOI: 10.1146/annurev-med-042910-135833.
85. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Semin Immunol.* 2009 Dec;21(6):328-33. DOI:10.1016/j.smim.2009.08.003.
86. Hu S, Chen Y, Sun XD, Li FJ, Shu QF, Liu XL, Jiang SF. Association between IL-6-174G/C polymorphism and risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014 Feb;18(2):127-30. DOI:10.1089/gtmb.2013.0387.
87. Shobeiri P, Seyedmirzaei H, Karimi N, Rashidi F, Teixeira AL, Brand S, et al. IL-6 and TNF- α responses to acute and regular exercise in adult individuals with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2022 Sep 26;27(1):185. DOI: 10.1186/s40001-022-00814-9.
88. Petržalka M, Meluzínová E, Libertínová J, Mojžišová H, Hanzalová J, Ročková P, et al. IL-2, IL-6 and chitinase 3-like 2 might predict early relapse activity in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2022 Jun 27;17(6):e0270607. DOI: 10.1371/journal.pone.0270607.
89. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Landi D, Monteleone F, Gilio L, Simonelli I, et al. Delayed treatment of MS is associated with high CSF levels of IL-6 and IL-8 and worse future disease course. *J Neurol.* 2018 Nov;265(11):2540-2547. DOI: 10.1007/s00415-018-8994-5.
90. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci.* 1996;19:289-317. DOI:10.1146/annurev.ne.19.030196.001445.
91. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on

Neuroinflammation. *Mol Neurobiol.* 2019 May;56(5):3295-3312. DOI: 10.1007/s12035-018-1283-6.

92. Lin CC, Huang TL. Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. *Biomed J.* 2020 Apr;43(2):134-142. DOI:10.1016/j.bj.2020.01.001.

93. Sharma V, Singh TG, Kaur A, Mannan A, Dhiman S. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Novel Dynamically Regulated Therapeutic Modulator in Neurological Disorders. *Neurochem Res.* 2023 Feb;48(2):317-339. DOI: 10.1007/s11064-022-03755-1.

94. Notaras M, van den Buuse M. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): Novel Insights into Regulation and Genetic Variation. *Neuroscientist.* 2019 Oct;25(5):434-454. DOI: 10.1177/1073858418810142.

95. Costa RO, Martins LF, Tahiri E, Duarte CB. Brain-derived neurotrophic factor-induced regulation of RNA metabolism in neuronal development and synaptic plasticity. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2022 Sep;13(5):e1713. DOI: 10.1002/wrna.1713.

96. Benarroch EE. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance. *Neurology.* 2015 Apr 21;84(16):1693-704. DOI:10.1212/WNL.0000000000001507.

97. Karimi N, Ashourizadeh H, Akbarzadeh Pasha B, Haghshomar M, Jouzdani T, Shobeiri P, et al. Blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in people with multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Sep;65:103984. DOI:10.1016/j.msard.2022.103984.

98. Vacaras V, Paraschiv AC, Iluț S, Vacaras C, Nistor C, Marin GE, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Multiple Sclerosis Disability: A Prospective Study. *Brain Sci.* 2024 Feb 29;14(3):243. DOI: 10.3390/brainsci14030243.

99. Naegelin Y, Saeuberli K, Schaedelin S, Dingsdale H, Magon S, Baranzini S, et al. Levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Nov;7(11):2251-2261. DOI: 10.1002/acn3.51215.

100. Sarchielli P, Zaffaroni M, Floridi A, Greco L, Candelieri A, Mattioni A, et al. Production of brain-derived neurotrophic factor by mononuclear cells of patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate, interferon-beta 1a, and high doses of

immunoglobulins. *Mult Scler.* 2007 Apr;13(3):313-31. DOI: 10.1177/1352458506070146.

101. Azoulay D, Vachapova V, Shihman B, Miler A, Karni A. Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate. *J Neuroimmunol.* 2005 Oct;167(1-2):215-8. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.07.001.

102. Yoshimura S, Ochi H, Isobe N, Matsushita T, Motomura K, Matsuoka T, et al. Altered production of brain-derived neurotrophic factor by peripheral blood immune cells in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010 Oct;16(10):1178-88. DOI: 10.1177/1352458510375706.

103. Comini-Frota ER, Rodrigues DH, Miranda EC, Brum DG, Kaimen-Maciel DR, Donadi EA, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with the number of T2 MRI lesions in multiple sclerosis. *Braz J Med Biol Res.* 2012 Jan;45(1):68-71. DOI:10.1590/s0100-879x2011007500165.

104. Comini Frota ER, Rodrigues DH, Donadi EA, Brum DG, Kaimen Maciel DR, Teixeira AL. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) after multiple sclerosis relapse. *Neurosci Lett.* 2009 Aug 28;460(2):130-2. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.05.057.

105. Cross A, Riley C. Treatment of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2022 Aug 1;28(4):1025-1051. DOI: 10.1212/CON.0000000000001170.

106. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Wang Q, Bernasconi C, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2020 Sep 1;77(9):1132-1140. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1568.

107. Travers BS, Tsang BK-T, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract.* 2022 Apr;51(4):199-206. DOI: 10.31128/AJGP-07-21-6103.

108. Konen FF, Möhn N, Witte T, Schefzyk M, Wiestler M, Lovric S, et al. Treatment of autoimmunity: The impact of disease-modifying therapies in multiple

sclerosis and comorbid autoimmune disorders. *Autoimmun Rev.* 2023 May;22(5):103312. DOI:10.1016/j.autrev.2023.103312.

109. Hartung HP, Cree BAC, Barnett M, Meuth SG, Bar-Or A, Steinman L. Bioavailable central nervous system disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2023 Nov 29;14:1290666. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1290666.

110. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol.* 2018 Jun;31(3):233-243. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000561.

111. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Nov 1;8(11):a032003. DOI: 10.1101/cshperspect.a032003.

112. Bellucci G, Albanese A, Rizzi C, Rinaldi V, Salvetti M, Ristori G. The value of Interferon β in multiple sclerosis and novel opportunities for its anti-viral activity: a narrative literature review. *Front Immunol.* 2023 Jun 2;14:1161849. DOI:10.3389/fimmu.2023.1161849.

113. Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Recent developments in interferon-based therapies for multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018 Jun;18(6):665-680. DOI: 10.1080/14712598.2018.1462793.

114. McKeage K. Glatiramer Acetate 40 mg/mL in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Review. *CNS Drugs.* 2015 May;29(5):425-32. DOI: 10.1007/s40263-015-0245-z.

115. Johnson KP. Glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2012 Apr;12(4):371-84. DOI:10.1586/ern.12.25. PMID: 22449210.

116. Boster AL, Ford CC, Neudorfer O, Gilgun-Sherki Y. Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2015 Jun;15(6):575-86. DOI: 10.1586/14737175.2015.1040768.

117. Malpas CB, Roos I, Sharmin S, Buzzard K, Skibina O, Butzkueven H, et al.; MSBase Study Group. Multiple Sclerosis Relapses Following Cessation of Fingolimod. *Clin Drug Investig.* 2022 Apr;42(4):355-364. DOI: 10.1007/s40261-022-01129-7.

118. Thomas K, Proschmann U, Ziemssen T. Fingolimod hydrochloride for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Oct;18(15):1649-1660. DOI: 10.1080/14656566.2017.1373093.
119. Morrow SA, Clift F, Devonshire V, Lapointe E, Schneider R, Stefanelli M, et al. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Sep;65:103995. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103995.
120. Outteryck O. Natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2016 May;16(5):471-81. DOI: 10.1586/14737175.2016.1169924.
121. Pimentel MLV. Natalizumab and multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Mar;71(3):135-6. DOI:10.1590/s0004-282x2013000300001.
122. Evan JR, Bozkurt SB, Thomas NC, Bagnato F. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2018 Mar;18(3):323-334. DOI: 10.1080/14712598.2018.1425388.
123. Riera R, Torloni MR, Martimbianco ALC, Pacheco RL. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jun 5;6(6):CD011203. DOI:10.1002/14651858.CD011203.pub3.
124. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and other CD20+ B-cell-depleting therapies in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):835-841. DOI: 10.1007/s13311-017-0557-4.
125. Lin M, Zhang J, Zhang Y, Luo J, Shi S. Ocrelizumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 18;5(5):CD013247. DOI: 10.1002/14651858.CD013247.pub2.
126. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-220. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.
127. Edan G, Le Page E. Escalation versus induction/high-efficacy treatment strategies for relapsing multiple sclerosis: Which is best for patients? *Drugs*. 2023 Oct;83(15):1351-1363. DOI: 10.1007/s40265-023-01942-0.

128. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Jun;174(6):449-457. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.04.004.
129. Fenu G, Loreface L, Frau F, Coghe GC, Marrosu MG, Cocco E. Induction and escalation therapies in multiple sclerosis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2015;14(1):26-34. DOI: 10.2174/1871523014666150504122220.
130. Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler*. 2019 Apr;25(5):627-636. DOI: 10.1177/1352458518807082.
131. Kubsik-Gidlewska AM, Klimkiewicz P, Klimkiewicz R, Janczewska K, Woldańska-Okońska M. Rehabilitation in multiple sclerosis. *Adv Clin Exp Med*. 2017 Jul;26(4):709-715. DOI: 10.17219/acem/62329.
132. Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:513-62. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00023-6.
133. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*. 2017 Oct;29(5):463-472. DOI: 10.1080/09540261.2017.1322555.
134. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*. 2017 Oct;29(5):463-472. DOI: 10.1080/09540261.2017.1322555.
135. Sakkas GK, Giannaki CD, Karatzaferi C, Manconi M. Sleep Abnormalities in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Jan 31;21(1):4. DOI: 10.1007/s11940-019-0544-7.
136. Şen S. Neurostatus and EDSS Calculation with Cases. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2018;55(Suppl 1):S80-S83. DOI: 10.29399/npa.23412.
137. Amato MP, Ponziani G. Quantification of impairment in MS: discussion of the scales in use. *Mult Scler*. 1999 Aug;5(4):216-9. DOI: 10.1177/135245859900500404.
138. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

139. Benedict RHB, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R, Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Apr;23(5):721-733. DOI: 10.1177/1352458517690821
140. Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills*. 1977 Apr;44(2):367-73. DOI: 10.2466/pms.1977.44.2.367.
141. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
142. Kolb, H., Al-Louzi, O., Beck, E. S., Sati, P., Absinta, M., & Reich, D. S. From pathology to MRI and back: Clinically relevant biomarkers of multiple sclerosis lesions. *NeuroImage Clinical* 2022, 36, 103194. DOI: 10.1016/j.nicl.2022.103194
143. Simon, J. H. MRI in Multiple Sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 2005, 16(2), 383-409. DOI: 10.1016/j.pmr.2005.01.012
144. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017;389(10076):1336-1346. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X
145. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 May 1;8(5):a028969. DOI: 10.1101/cshperspect.a028969
146. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
147. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019;92(1):26-33. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006659
148. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurology*. 2016 Mar;15(3):292-303. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2.

149. Hoseinipourasl M, Zandkarimi M, Abdolmohammadi J, Sharifi K, Miraki S. Evaluation of FLAIR Sensitivity and DWI Post-inject in Comparison with Delayed Enhancement T1w for Better Detection of Active MS Lesions. *J Biomed Phys Eng.* 2018 Dec 1;8(4):365-374. DOI: 10.31661/jbpe.v0i0.1009.
150. Paul F. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS. *Acta Neurol Scand.* 2016 Sep;134 Suppl 200:24-33. DOI:10.1111/ane.12649.
151. Huang SY, Fan Q, Machado N, Eloyan A, Bireley JD, Russo AW, et al. Corpus callosum axon diameter relates to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2019 May;6(5):882-892. DOI: 10.1002/acn3.760.
152. Ozturk A, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Harrison DM, Shiee N, Pham DL, et al. MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability. *Mult Scler.* 2010 Feb;16(2):166-177. DOI: 10.1177/1352458509353649.
153. Platten M, Brusini I, Andersson O, Ouellette R, Piehl F, Wang C, Granberg T. Deep learning corpus callosum segmentation as a neurodegenerative marker in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2021 May;31(3):493-500. DOI: 10.1111/jon.12838.
154. Naegele M, Martin R. The good and the bad of neuroinflammation in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:59-87. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00003-0.
155. Rodríguez Murúa S, Farez MF, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2022 Jan 24;17:121-139. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052920-040318.
156. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015 Sep 15;15(9):545-58. DOI: 10.1038/nri3871.
157. Kalinowska-Lyszczarz A, Losy J. The role of neurotrophins in multiple sclerosis-pathological and clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2012 Oct 22;13(10):13713-25. DOI: 10.3390/ijms131013713.
158. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:677-736. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677.

159. Graber JJ, Dhib-Jalbut S. Protective autoimmunity in the nervous system. *Pharmacol Ther.* 2009 Feb;121(2):147-59. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.10.001.
160. Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, Knudsen GM, Aznar S. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011 Apr;14(3):347-53. DOI: 10.1017/S1461145710000738.
161. Lai SW, Chen JH, Lin HY, Liu YS, Tsai CF, Chang PC, et al. Regulatory Effects of Neuroinflammatory Responses Through Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Microglial Cells. *Mol Neurobiol.* 2018 Sep;55(9):7487-7499. DOI: 10.1007/s12035-018-0933-z.
162. Lee DH, Geyer E, Flach AC, Jung K, Gold R, Flügel A, Linker RA, Lühder F. Central nervous system rather than immune cell-derived BDNF mediates axonal protective effects early in autoimmune demyelination. *Acta Neuropathol.* 2012 Feb;123(2):247-58. DOI: 10.1007/s00401-011-0890-3.
163. Briken S, Rosenkranz SC, Keminer O, Patra S, Ketels G, Heesen C, et al. Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2016 Oct 15;299:53-58. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.08.007.
164. Petković F, Castellano B. The role of interleukin-6 in central nervous system demyelination. *Neural Regen Res.* 2016 Dec;11(12):1922-1923. DOI: 10.4103/1673-5374.195273.
165. Yong H, Chartier G, Quandt J. Modulating inflammation and neuroprotection in multiple sclerosis. *J Neurosci Res.* 2018 Jun;96(6):927-950. DOI: 10.1002/jnr.24090.
166. Breiman L, Friedman J, Olshen RA, Stone CJ. *Classification and Regression Trees.* 1st ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 1984. 368 p. eBook Published 2017 Oct 25. DOI: 10.1201/9781315139470. eBook ISBN: 9781315139470.
167. Izenman AJ. *Modern Multivariate Statistical Techniques.* Springer Texts in Statistics. New York: Springer Science+Business Media; 2013. DOI: 10.1007/978-0-387-78189-1_8.

168. AlSaeed S, Aljouee T, Alkhwajah NM, Alarieh R, AlGarni H, Aljarallah S, et al. Fatigue, depression, and anxiety among ambulating multiple sclerosis patients. *Front Immunol.* 2022 Mar 29;13:844461. DOI: 10.3389/fimmu.2022.844461.
169. Schriefer D, Haase R, Ness NH, Ziemssen T. Cost of illness in multiple sclerosis by disease characteristics - A review of reviews. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022 Mar;22(2):177-195. DOI: 10.1080/14737167.2022.1987218.
170. Hawton A, Goodwin E, Boddy K, Freeman J, Thomas S, Chataway J, Green C. Measuring the cost-effectiveness of treatments for people with multiple sclerosis: Beyond quality-adjusted life-years. *Mult Scler.* 2022 Mar;28(3):346-351. DOI:10.1177/1352458520954172.
171. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J; MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 2017 Jul;23(8):1123-1136. DOI: 10.1177/1352458517694432.
172. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006 Mar;129(Pt 3):606-616. DOI:10.1093/brain/awl007.
173. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008 Oct 25;372(9648):1502-1517. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
174. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28;343(13):938-952. DOI: 10.1056/NEJM200009283431307.
175. Benedict RH, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJ. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020 Oct;19(10):860-871. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5.
176. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, Hojnacki D, Munschauer FE, Benedict RH. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler.* 2010 Feb;16(2):228-237. DOI: 10.1177/1352458509354552.

177. Dagenais E, Rouleau I, Demers M, Jobin C, Roger E, Chamelian L, Duquette P. Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 2013 May;40(3):410-415. DOI: 10.1017/s0317167100014384.
178. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, et al.; MAGNIMS Study Group. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015 Mar;14(3):302-317. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70250-9.
179. Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol.* 2006 Jan;21(1):53-76. DOI: 10.1016/j.acn.2005.07.006.
180. Rosti E, Hämäläinen P, Koivisto K, Hokkanen L. The PASAT performance among patients with multiple sclerosis: analyses of responding patterns using different scoring methods. *Mult Scler.* 2006 Oct;12(5):586-593. DOI:10.1177/1352458506070624.
181. Beiske AG, Svensson E, Sandanger I, Czujko B, Pedersen ED, Aarseth JH, Myhr KM. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 2008 Mar;15(3):239-245. DOI:10.1111/j.1468-1331.2007.02041.x.
182. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler.* 2009 Mar;15(3):385-392. DOI: 10.1177/1352458508099477.
183. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain.* 2019 Jul 1;142(7):1858-1875. DOI: 10.1093/brain/awz144.
184. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302. DOI: 10.1002/ana.22366.
185. Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, et al.; MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* 2015 Aug;11(8):471-482. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.106.

186. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015 Apr;14(4):406-419. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70305-9.

187. Arya AD, Verma SS, Chakarabarti P, Chakrabarti T, Elngar AA, Kamali AM, Nami M. A systematic review on machine learning and deep learning techniques in the effective diagnosis of Alzheimer's disease. *Brain Inform.* 2023 Jul 14;10(1):17. DOI: 10.1186/s40708-023-00195-7.

188. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014 Mar 25;14:58. DOI: 10.1186/1471-2377-14-58.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Тесленко О.С., Товажнянська О.Л. Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивно- ремітуючим типом розсіяного склерозу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. № 1(48). С. 28–39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>
2. Тесленко ОС, Товажнянська ОЛ, Каук ОІ, Марковська ОВ, Шапкін АС. Структурно-функціональні зіставлення при когнітивних порушеннях у хворих на розсіяний склероз. *Int Neurol J*. 2024;20(3):137-142. doi: 10.22141/2224-0713.20.3.2024.1067.
3. Тесленко ОС, Товажнянська ОЛ. Удосконалення оцінки стану пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом з урахуванням когнітивних аспектів. *Перспективи та інновації науки*. 2024;6(40):1326-1336. doi:10.52058/2786-4952-2024-6(40)-1326-1336.
4. Тесленко ОС, Товажнянська ОЛ. Роль мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну-6 у формуванні когнітивних порушень у пацієнтів з розсіяним склерозом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2024;2(173):263-273. doi: 10.2954/2077-4214-2024-2-173-263-273.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Тесленко О.С. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз. Науково-практичний симпозиум «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги», 7-8 жовтня 2021; Харків.
2. Тесленко О.С. Динаміка когнітивних порушень у пацієнтів з розсіяним склерозом на тлі лікування. VI Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України. «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку»; 6-8 жовтня 2022; Харків.
3. Тесленко О.С. Рівень нейротрофічного фактору BDNF у пацієнтів з розсіяним склерозом. Науково-практичний симпозиум «Моделі надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги населенню в період війни», 24-25 листопада 2023; Харків.
4. Teslenko O. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. International scientific interdisciplinary conference; Харків. Харків: ХНМУ, 2020. с. 156-158.
5. Teslenko O. Beneficial effect of disease-modifying therapy on cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. International scientific interdisciplinary conference; Харків. Харків: ХНМУ, 2022. с. 139-140.
6. Teslenko O. Особливості когнітивних порушень у пацієнтів з розсіяним склерозом. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2023 лют. 13-15; Харків. Харків: ХНМУ, 2023. с. 269-271.
7. Teslenko O. Neuropsychological testing of cognitive impairments in patients with multiple sclerosis. V International Scientific and Practical Conference SCIENTIFIC PRACTICE: MODERN AND CLASSICAL RESEARCH METHOD, 22 December 2023, Boston, USA, p. 356. DOI: 10.36074/logos-22.12.2023.099
8. Тесленко О.С. «Оцінка локалізації уражень на магнітно-резонансній томографії у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом», Медицина

третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2024 січня 15-17; Харків. Харків: ХНМУ, 2024. с. 121.

9. Teslenko O. BDNF as a potential biomarker of disease activity in patients with multiple sclerosis. II Correspondence International Scientific and Practical Conference «SCIENCE IN MOTION: CLASSIC AND MODERN TOOLS AND METHODS IN SCIENTIFIC INVESTIGATIONS», 19.01.2024, Vinnytsia, Ukraine, Vienna, Austria, p. 528 - 529. DOI: 10.36074/grail-of-science.19.01.2024.095

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертаційної роботи:

10. Teslenko O, Tovazhnyanska O. New markers for diagnosis and prognosis of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis (review). Inter Collegas. 2022;9(1):14-18. doi: 10.35339/ic.9.1.14-18.

Акти впровадження у клінічну практику

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. генерального директора
КНІ ХОР «ОКЛ»
Врагов Р.С.
«_____» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** метод діагностики з метою раннього виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Харківський національний медичний університет, м. Харків, просп. Науки 4
Випахідники: Тесленко О.С., Товажнянська О.Л.
3. **Джерела інформації:**
Teslenko O., Tovazhnyanska O. Neuropsychological testing of cognitive impairments in patients with multiple sclerosis. Scientific practice: modern and classical research methods: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ» with Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference, Boston, 22 December 2023, p. 356. DOI 10.36074/logos-22.12.2023.099.
Тесленко О.С., Товажнянська О.Л. Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим типом розсіяного склерозу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. No 1(48). С. 28–39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>.
4. **Найменування установи:** Харківський національний медичний університет.
5. **Термін впровадження:** квітень – травень 2024 року.
6. **Галузь застосування:** діагностика когнітивних порушень на розсіяний склероз при надходженні до неврологічного відділення.
7. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращення ранньої діагностики та моніторинг прогресування когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу.
8. **Прогнози:** Рекомендовано використання з початку захворювання та для відслідковування нейрокогнітивного статусу у хворих на розсіяний склероз наступних шкал: Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3), Монреальська шкала оцінки пізнавальних функцій (MoCA).

Відповідальний за впровадження:

зав. від. неврол. Т. Василюк О.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор
навчально-наукового медичного
центру «Університетська клініка»
Харківського національного
медичного університету
д.м.н. А.В. Мальцев
« 15 » 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції для впровадження: метод діагностики з метою раннього виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу.

Установа-розробник: Харківський національний медичний університет, 61000, м. Харків, просп. Науки 4

Автори розробки: д.мед.н., професор, завідувачка кафедри неврології О.Л. Тovaжнянська, аспірант кафедри неврології О.С. Тесленко.

Джерела інформації:

1. Teslenko O., Tovazhnyanska O. Neuropsychological testing of cognitive impairments in patients with multiple sclerosis. Scientific practice: modern and classical research methods: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ» with Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference, Boston, 22 December 2023, p. 356. DOI: 10.36074/logos-22.12.2023.099.
2. Тесленко О.С., Тovaжнянська О.Л. Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим типом розсіяного склерозу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. № 1(48). С. 28–39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>.

Базова установа, яка проводить впровадження: неврологічне відділення навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету.

Форма впровадження: у лікувально-діагностичний процес.

Термін впровадження: квітень – травень 2024 року.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Зав. неврологічного відділення к.мед.н. І.О. Лапшина

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП
"Зміївська центральна районна лікарня"
Зміївської міської ради Харківської області
Ворошова Є.В.
2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** метод діагностики з метою раннього виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу.
- Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Харківський національний медичний університет, м. Харків, просп. Науки 4
Винахідники: Тесленко О.С., Товажнянська О.Л.
- Джерела інформації:**
Teslenko O., Tovazhnyanska O. Neuropsychological testing of cognitive impairments in patients with multiple sclerosis. Scientific practice: modern and classical research methods: Collection of scientific papers «ЛОГОΣ» with Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference, Boston, December 22, 2023, p. 356. DOI 10.36074/logos-22.12.2023.099.
Тесленко О.С., Товажнянська О.Л. Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивно- ремітуючим типом розсіяного склерозу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. No 1(48). С. 28–39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>.
- Найменування установи:** Харківський національний медичний університет.
- Термін впровадження:** квітень – травень 2024 року.
- Галузь застосування:** діагностика когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз при надходженні до стаціонару.
- Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращення ранньої діагностики та моніторинг прогресування когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу.
- Пропозиція:** Рекомендовано використання з початку захворювання та для відслідковування нейрокогнітивного статусу у хворих на розсіяний склероз наступних шкал: Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3), Монреальська шкала оцінки пізнавальних функцій (MoCA).

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора
з медичної частини

Черкашова В.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

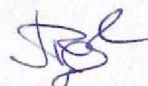
Директор КНП
«Дергачівська центральна лікарня»
Дергачівської міської ради Харківської області
Бережна С.Г.
« » 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** метод діагностики з метою раннього виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу.
- Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Харківський національний медичний університет, м. Харків, просп. Науки 4
Винахідники: Тесленко О.С., Товажнянська О.Л.
- Джерела інформації:**
Teslenko O., Tovazhnyanska O. Neuropsychological testing of cognitive impairments in patients with multiple sclerosis. Scientific practice: modern and classical research methods: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ» with Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference, Boston, December 22, 2023, p. 356. DOI 10.36074/logos-22.12.2023.099.
Тесленко О.С., Товажнянська О.Л. Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивно- ремітуючим типом розсіяного склерозу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. No 1(48). С. 28–39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>.
- Найменування установи:** Харківський національний медичний університет.
- Термін впровадження:** квітень – травень 2024 року.
- Галузь застосування:** діагностика когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз при надходженні до стаціонару.
- Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращення ранньої діагностики та моніторинг прогресування когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу.
- Пропозиція:** Рекомендовано використання з початку захворювання та для відслідковування нейрокогнітивного статусу у хворих на розсіяний склероз наступних шкал: Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3), Монреальська шкала оцінки пізнавальних функцій (MoCA).

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора
з медичної частини

 Павлушченко А.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП
«Чугуївська центральна лікарня ім. М.І. Кононенка»
Грушка В.Ю.
« 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** метод діагностики з метою раннього виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Харківський національний медичний університет, м. Харків, просп. Науки 4
Винахідники: Тесленко О.С., ТОВАЖНЯНЬСКА О.Л.
3. **Джерела інформації:**
Teslenko O., Tovazhnyanska O. Neuropsychological testing of cognitive impairments in patients with multiple sclerosis. Scientific practice: modern and classical research methods: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ» with Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference, Boston, December 22, 2023. p. 356. DOI 10.36074/logos-22.12.2023.099.
Тесленко О.С., ТОВАЖНЯНЬСКА О.Л. Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивно- ремітуючим типом розсіяного склерозу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024, Т. 32. No 1(48). С. 28–39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>.
4. **Найменування установи:** Харківський національний медичний університет.
5. **Термін впровадження:** квітень – травень 2024 року.
6. **Галузь застосування:** діагностика когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз при підходженні до стаціонару.
7. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращення ранньої діагностики та моніторинг прогресування когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу.
8. **Пропозиція:** Рекомендовано використання з початку захворювання та для відслідковування нейрокогнітивного статусу у хворих на розсіяний склероз наступних шкал: Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3), Монреальська шкала оцінки пізнавальних функцій (MoCA).

Відповідальний за впровадження:

*Зав. неврологічного відділу
з ліцензією для хворих з
неврологічною патологією*

В.Ю. Грушка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник госпітально-полицейського медичного об'єднання
ДУ «Територіальне медичне об'єднання
Міністерства внутрішніх справ України
Госпітальний відділення Харківської області»
Михайлова М.О.
_____ 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** метод діагностики з метою раннього виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу.
- Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Харківський національний медичний університет, м. Харків, просп. Науки 4
Винахідники: Тесленко О.С., ТОВАЖНЯНЬСКА О.Л.
- Джерела інформації:**
Teslenko O., Tovazhnyanska O. Neuropsychological testing of cognitive impairments in patients with multiple sclerosis. Scientific practice: modern and classical research methods: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ» with Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference, Boston, 22 December 2023, p. 356. DOI 10.36074/Logos-22.12.2023.099.
Тесленко О.С., ТОВАЖНЯНЬСКА О.Л. Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим типом розсіяного склерозу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32, No 1(48). С. 28–39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>.
- Найменування установи:** Харківський національний медичний університет.
- Термін впровадження:** квітень – травень 2024 року.
- Галузь застосування:** діагностика когнітивних порушень на розсіяний склероз при надходженні до неврологічного відділення.
- Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращення ранньої діагностики та моніторингу прогресування когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу.
- Пропозиція:** Рекомендовано використання з початку захворювання та для відслідковування нейрокогнітивного статусу у хворих на розсіяний склероз наступних шкал: Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3), Монреальська шкала оцінки пізнавальних функцій (MoCA).

Відповідальний за впровадження:

Зав. неврологічного відділення

Сафонова Н.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник поліклініки
ДУ «Територіальне медичне об'єднання
Міністерства внутрішніх справ України
по Харківській області»
Лобойко О.І.
2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** метод діагностики з метою раннього виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу.
- Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Харківський національний медичний університет, м. Харків, просп. Науки 4
Винахідники: Тесленко О.С., ТОВАЖНЯНЬСКА О.Л.
- Джерела інформації:**
Teslenko O., Tovazhnyanska O. Neuropsychological testing of cognitive impairments in patients with multiple sclerosis. Scientific practice: modern and classical research methods: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ» with Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference, Boston, 22 December 2023, p. 356. DOI 10.36074/logos-22.12.2023.099.
Тесленко О.С., ТОВАЖНЯНЬСКА О.Л. Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим типом розсіяного склерозу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32. No 1(48). С. 28–39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>.
- Найменування установи:** Харківський національний медичний університет.
- Термін впровадження:** квітень – травень 2024 року.
- Галузь застосування:** діагностика когнітивних порушень на розсіяний склероз при надходженні до неврологічного відділення.
- Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращення ранньої діагностики та моніторинг прогресування когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом розсіяного склерозу.
- Пропозиція:** Рекомендовано використання з початку захворювання та для відслідковування нейрокогнітивного статусу у хворих на розсіяний склероз наступних шкал: Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3), Монреальська шкала оцінки пізнавальних функцій (MoCA).

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника поліклініки
з медичної частини та ЕТН

Корочанська О.О.

Інформована згода пацієнта на участь в клінічному дослідженні

Я, що нижче підписався (лася) _____

(прізвище, ім'я, по-батькові)

і мешкаю за адресою _____

згоден (на) прийняти участь в проведенні дослідження за темою: «Роль нейротрофічних факторів та факторів запалення у формуванні когнітивної дисфункції у хворих на розсіяний склероз».

Я детально поінформований лікарем: Тесленко О.С., який проводить дане дослідження, про його мету, завдання та строки дослідження. Я мав можливість задати йому запитання по всім аспектам дослідження. Мені також було надано для ознайомлення Інформаційний лист учасника дослідження.

Отримавши роз'яснення, я повністю згоден співпрацювати з дослідником та негайно інформувати його в разі погіршення мого самопочуття.

Я проінформований про те, що можу вийти з дослідження на будь-якому з його етапів і це не впливатиме на подальше отримання мною медичної допомоги.

Я знаю, що інформація про мою участь в дослідженні залишається суворо конфіденційною.

Я згоден/а з тим, що у мене буде відібрано кров для виконання імуноферментного аналізу, що мій біологічний матеріал піддаватиметься зберіганню, архівації, утилізації та у подальшому також можуть бути використані для наукового дослідження.

Я згоден з тим, що узагальнені результати дослідження можуть бути опубліковані, обговорюватись дослідниками, а також представниками уповноважених державних структур із збереженням конфіденційності щодо моїх особистих даних.

(підпис дослідника)

"Прочитав і згоден"

" _____ " _____ 20 __ р.

(підпис пацієнта)

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 15:57:04 26.06.2024

Назва файлу з підписом: Дисертація Тесленко О.С.pdf

Розмір файлу з підписом: 5.6 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація Тесленко О.С.pdf

Розмір файлу без підпису: 5.5 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Тесленко Олександра Сергіївна

П.І.Б.: Тесленко Олександра Сергіївна

Країна: Україна

РНОКПП: 3477807807

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 15:56:59 26.06.2024

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF9704000000D9542100E3B96C02

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.04.15 13:00