



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СОМІЛО ОЛЬГА ВЛАДИСЛАВІВНА

УДК 616-004:616.831-007.23]-036-07-037

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ПЕРЕБІГУ
РЕЦИДИВУЮЧО – РЕМІТУЮЧОГО РОЗСІЯНОГО
СКЛЕРОЗУ**

спеціальність – 222 «Медицина»
галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Ольга СОМІЛО

Науковий керівник – КАЛЬБУС Олександр Іванович,
доктор медичних наук, професор.

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Соміло О.В. Прогностичні критерії перебігу рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина» – Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2023р.

Дисертаційне дослідження виконано на кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету на базі Комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради».

Дисертаційна робота присвячена дослідженню клінічних, нейропсихологічних характеристик, радіологічних, а також сезонних особливостей перебігу у хворих на рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз (РРРС).

У дослідженні представлено розв'язання проблеми прогнозування перебігу РРРС на основі отриманих клініко-неврологічних, клініко-анамнестичних, нейровізуалізаційних та нейропсихологічних даних обстеження хворих із даною патологією.

Для участі в дослідженні було залучено 105 учасників із верифікованим діагнозом «РРРС» згідно до критеріїв McDonald перегляду 2017 року. Перед залученням до дослідження для кожного пацієнта проводився аналіз критеріїв включення та виключення, які були розроблені заздалегідь на етапі планування дизайну дослідження.

Усі обстеження, що проводились в рамках даної роботи, були схвалені комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за

участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Дисертаційна робота заснована на даних комплексного проспективного обстеження 105 пацієнтів віком від 20 до 67 років, серед яких найбільша частка (80 осіб-76,2%) припадала на вікову групу від 25 до 40 років.

Серед обстежених пацієнтів кількість осіб жіночої статі склала 74 хворих (70,5%), а кількість осіб чоловічої статі склала 31 хворий (29,5%). Загальне співвідношення жінок до чоловіків у вибірці дорівнювало 2,4 до 1, з найбільшою відмінністю 4,3 до 1 у віковій категорії 20 – 25 років, що відтворює епідеміологічні характеристики РРРС.

Усі обстежені хворі були розподілені на дві групи за ступенем тяжкості неврологічного дефіциту, який був визначений шляхом оцінювання пацієнта за Розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale-EDSS). До групи 1 було включено 73 пацієнти (69,5%) з показником оцінки за EDSS $\leq 3,5$ балів, що відповідає легкому ступеню інвалідизації, до групи 2 увійшли 32 особи з цим показником, що коливався у межах від 4,0 до 6,5 балів (включно), що відображає помірний ступінь тяжкості неврологічного дефіциту і, відповідно, помірний ступінь інвалідизації пацієнта. Середній вік хворих склав 39,5 (11,53) років, більшість (68,8%) представлена учасниками віком 25 – 50 років.

Проведене співставлення груп дослідження між собою продемонструвало, що вони істотно не відрізняються між собою за статтю та віковою структурою ($p > 0,05$).

Окремо був урахований прийом лікування, що модифікує перебіг розсіяного склерозу. Так, із загальної вибірки дану терапію не отримували 58 учасників (55,2%), а отримували – 47 (44,8%).

Встановлено, що середній вік прояву перших симптомів захворювання становить 25,9 років (95% ДІ 24,9-27,0). Зазвичай діагноз

установлювався в середньому через 9,9 місяців (95% ДІ 8,4-11,4) після виникнення симптоматики, а середній вік верифікації діагнозу становив 26,5 років (95% ДІ 25,4-27,5), за відсутності значних відмінностей між групами. В основній частині хворих (56,2%) діагноз був установлений протягом 6-9 місяців після появи симптоматики.

За структурою неврологічної симптоматики серед усіх обстежених перші рангові місця займали рухові розлади (24,7 %), зорові порушення (22,6 %) та сенсорні розлади (19,9 %); далі у порядку убутання: явища мозочкової атаксії (16,1 %), симптоми ураження стовбура мозку (8,6 %) та порушення функцій тазових органів (7,5 %).

Перше місце у групі 1 за частотою перших симптомів посідали моторні порушення – 39,7 % (95 % ДІ 28,5 – 51,0) %, у 2-й групі – сенсорні розлади – 59,4 % (95 % ДІ 42,4 - 76,4) %.

Між групами дослідження виявлені статистично значущі розбіжності ($p=0,001$) з переважанням даного прояву у 2-й групі на 34,7 % (95 % ДІ 12,7 - 54,0) %. Аналогічна картина була зареєстрована і за розладами функції тазових органів ($p=0,001$), які у 2-й групі перевищують частоту даного прояву у 1-й групі на 25,8 % (95 % ДІ 8,7 - 45,0) %.

У роботі також вивчалися сезонні характеристики перебігу захворювання. Встановлено, що перші рангові місця серед місяців за проявом перших симптомів хвороби в усіх обстежених хворих займали березень (23,8 %), лютий (16,2 %) та травень (12,4 %), що свідчить переважно про весняний дебют захворювання – загалом 41,0 %.

Найбільш часто діагноз «PPPC» встановлювався у листопаді - у 24 пацієнтів (22,9%), за ним йдуть жовтень із 14 випадками (13,3%) та вересень із 12 випадками (11,4%). Рівну кількість діагнозів було встановлено також у травні та червні, як і у вересні.

У дослідженні було виявлено, що існує асоціативний зв'язок між місяцем встановлення діагнозу та кількістю загострень за останній рік (r_s

= 0,21; $p = 0,032$). Однак не було знайдено інших статистичних даних, що підтверджують асоціацію між часом початку захворювання та його агресивнішим перебігом у досліджених пацієнтів.

На першому місці за частотою супутньої патології серед усіх обстежених хворих на РРРС зустрічалися гастроінтестинальні захворювання, які домінували також у групах дослідження, на другому місці знаходилися захворювання сечовидільної системи, третє місце займала офтальмологічна патологія, останнє місце в структурі коморбідності займала кардіоваскулярна патологія, що пояснюється відносно молодим віком обстежених.

Розбіжності між групами дослідження було виявлено за частотою аутоімунного тиреоїдиту ($p < 0,001$), який майже не реєструвався в учасників групи 1, на відміну від групи 2, де дане захворювання фіксувалося з частотою 46,9 % (95,0 % ДІ 129,6 - 64,2) %, що перевищувала показник групи порівняння на 42,8 % (95,0 % ДІ 23,5 - 61,5) %. Також у 2-й групі спостерігається більша на 36,3 % (95,0 % ДІ 15,6 - 55,7) % ($p < 0,001$) ніж у 1-й групі захворюваність на патологію сечовидільної системи.

Психоемоційні порушення у хворих на РРРС вивчалися за допомогою шкали депресії Бека та опитувальника Спілбергера–Ханіна з метою виявлення та оцінки ступеня тяжкості депресії та тривоги, з огляду на значну поширеність даних порушень у хворих на РС. Депресія була виявлена у 99 (94,3%) пацієнтів, а рівень реактивної тривожності у більшості - 99 учасників - (94,3%) сягав помірного та середнього рівнів при відносно низькому рівні особистісної тривожності (27,0 балів (24,0; 31,0), що загалом відображає аналогічну картину у хворих з неврологічною аутоімунною патологією.

Виявлено, що ступінь виразності депресивних проявів і тривожності був достовірно вище у пацієнтів з більш тяжким неврологічним дефіцитом при оцінці за EDSS ($p < 0,001$), а також у

хворих, які не отримують хворобо-модифікуючу терапію ($p < 0,001$). Виявлено потужні кореляційні зв'язки між показниками депресії за BDI й індексами BCR ($r_s = 0,81$ ($p < 0,001$)) та SFR ($r_s = 0,79$ ($p < 0,001$)), а також між рівнем ОТ і РТ з величинами BCR ($r_s = 0,81$; $p < 0,001$ та $r_s = 0,71$; $p < 0,001$ відповідно) і SFR ($r_s = 0,79$; $p < 0,001$ та $r_s = 0,73$; $p < 0,001$ відповідно).

З метою оцінки структурних змін головного мозку у пацієнтів з PPPC, а саме задля визначення типу та виразності атрофічних явищ, усім хворим була проведена магнітно-резонансна томографія головного з мозку з подальшим розрахунком лінійних морфометричних індексів атрофії. Обчислювалися два з них: бікаудальний індекс (BCR-Bicaudal Ratio) як показник підкіркової атрофії та індекс Сільвієвої борозни (SFR – Sylvian Fissure Ratio) як маркер атрофії кіркового типу. Аналіз результатів продемонстрував переважання підкіркової атрофії над кірковою ($p < 0,001$) у групах дослідження, групах за отриманням модифікуючого лікування та в цілому серед усіх обстежених.

За дослідженими індексами атрофії мозку були визначені статистично значущі розбіжності між групами дослідження зі статистично суттєво вищими ($p < 0,001$) середніми показниками у хворих 2-ї групи порівняно з 1-ю: для BCR-0,146 (0,145; 0,148) проти 0,139 (0,138; 0,141); для SFR-0,051 (0,046; 0,055) проти 0,037 (0,035; 0,040). Незважаючи на високі статистично значущі розбіжності між групами для обох досліджених індексів атрофії ($p < 0,001$), медіанним значенням SFR спостерігається вищий показник у 2-й групі на 37,8 %, тоді, як за BCR на 5,0 %.

У пацієнтів, що отримували хворобо-модифікуючу терапію спостерігалися суттєво менші рівні індексів атрофії мозку порівняно з обстеженими, що не отримували даного лікування ($p < 0,001$): для BCR-на 4,1 % за медіанними значеннями, для SFR-на 19,6 %. Визначено низку зв'язків результатів обстеження пацієнтів та індексами атрофії мозку.

Розроблення прогностичної моделі перебігу PPPC проводилося на підставі порівняльного аналізу результатів у групах дослідження. Остаточний вибір потенційних предикторів проводився на підставі проведеного кореляційного аналізу.

Відбиралися чинники, що мали високі коефіцієнти кореляції зі шкалою інвалідизації EDSS, зокрема: оцінки депресії за шкалою Бека ($r_s=0,98$; $p<0,001$), ступінь реактивної й особистісної тривожності за STAI (відповідно $r_s=0,98$; $p<0,001$ та $r_s=0,81$; $p<0,001$), атрофія BCR-підкіркова та SFR-кіркова (відповідно $r_s=0,84$; $p<0,001$ та $r_s=0,81$; $p<0,001$), прийом хворобо-модифікуючої терапії ($r_s=-0,79$; $p<0,001$), кількість супутніх захворювань ($r_s=0,77$; $p<0,001$) та кількість перших симптомів ($r_s=0,72$; $p<0,001$).

Площі під ROC-кривою мали відмінні характеристики для індексів атрофії, рівнів тривожності та депресії, а для прийому хворобо-модифікуючої терапії, кількості супутніх захворювань та перших симптомів – добрі характеристики прогностичної здатності щодо значних неврологічних проявів (EDSS>3,5 балів) у хворих на PPPC.

Оптимальні точки відсікання (Optimal cut-off point), які можна використовувати у якості критичного рівню індексу атрофії для прогнозу тяжких неврологічних проявів (більшого ступеня інвалідизації: EDSS>3,5 балів) у хворих на PPPC складають для BCR>0,141, для SFR>0,043, для особистісної тривожності STAI>30 балів, для реактивної тривожності STAI>38 балів, для депресії BDI>17 балів.

За даними множинного логістичного регресійного аналізу, статистично значущі самостійні фактори впливу на появу значних неврологічних проявів, згідно скоригованих, очищені від впливу інших чинників, відношення шансів є BCR (ВШ=26,2; 95 % ДІ 3,5 – 198,3), показник депресії за BDI (ВШ=97,2; 95 % ДІ (3,4 – 2744,0), прийом хворобо-модифікуючої терапії (ВШ=0,006; 95 % ДІ 0,001 – 0,045).

Відношення шансів менше 1 вказує на захисний ефект прийому хворобомодифікуючої терапії.

Відношення шансів показує, що на кожен одиницю збільшення BCR шанси значних неврологічних проявів ($EDSS > 3,5$ балів) збільшуються в 2,86 рази ($p = 0,049$); на кожен одиницю збільшення депресії за BDI – збільшуються в 97,2 рази ($p = 0,007$), при прийомі ХМТ – зменшуються в 166,7 разів ($p < 0,001$).

За результатами проведеного аналізу даних, розроблено модель прогнозування перебігу РРРС.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше виділено комплекс взаємопов'язаних клінічних, нейропсихологічних та морфометричних чинників, що можуть впливати на перебіг РРРС та на ступінь інвалідизації пацієнта.

Вперше на основі даних комплексного аналізу даних клінічного, клініко-анамнестичного, нейропсихологічного та нейровізуалізаційного дослідження розроблено прогностичну модель розвитку неврологічного дефіциту при перебігу РРРС.

На основі отриманих даних уточнено сезонні характеристики дебюту та перебігу РРРС, доповнено уявлення про сезонні клініко-неврологічні особливості у хворих на РРРС.

Ґрунтуючись на отриманих результатах психодіагностичного дослідження розширено уявлення про порушення психоемоційної сфери, зокрема депресивних проявів і тривоги у хворих на РРРС, в тому числі доповнено дані про характеристики реактивної та особистісної тривожності у даної категорії пацієнтів та їх зв'язок зі ступенем інвалідизації, атрофічними змінами мозку, клінічними даними.

На підставі проведеного нейровізуалізаційного обстеження з обчисленням морфометричних індексів церебральної атрофії визначено основні характеристики атрофічного процесу головного мозку у хворих

на РРРС, а також виділені особливості його еволюції в контексті перебігу РРРС.

Теоретична та практична цінність роботи. Отримані результати дослідження дозволили виділити фактори, що впливають на перебіг РРРС, на основі яких розроблено прогностичну модель розвитку захворювання, впровадження якої в клінічну практику збільшує ефективність лікувально-діагностичних алгоритмів для даної патології.

Обґрунтовано доцільність проведення поглибленого клініко-анамнестичного дослідження хворих на РРРС з урахуванням сезонних особливостей перебігу захворювання з метою прогнозування перебігу хвороби.

Доведена необхідність впровадження поглибленого психодіагностичного обстеження хворих на РРРС з метою своєчасного виявлення та корекції психоемоційних порушень, які є вкрай поширеними у даної категорії хворих.

Наочно продемонстрована доцільність оцінки ступеня та типу атрофічних явищ головного мозку при проведенні нейровізуалізаційного обстеження пацієнтів з РРРС.

Ключові слова: рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз, прогнозування перебігу, інвалідизація, хворобо-модифікуюча терапія, тривога, депресія, атрофія головного мозку, морфометричні індекси, прогностичні чинники, коморбідність, аутоімунний тиреоїдит, порушення травлення.

ANNOTATION

Somilo O.V. Prognostic Criteria for the Course of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, field of knowledge - 22 "Healthcare", specialty - 222 "Medicine" - Ministry of Health of Ukraine, Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

The dissertation research was conducted at the Department of Neurology of Dnipro State Medical University based on the Municipal Enterprise "Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnikov" of the Dnipropetrovsk Regional Council.

The dissertation work is devoted to the study of clinical, neuropsychological characteristics, radiological, as well as seasonal features of the course in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

The study presented solutions to the problem of predicting the course of RRMS based on clinical-neurological, clinical-anamnestic, neuroimaging, and neuropsychological data of patients with this pathology.

For the study, 105 participants with a verified diagnosis of "RRMS" according to the McDonald criteria revision of 2017 were involved. Before inclusion in the study, an analysis of inclusion and exclusion criteria, which were developed in advance at the planning stage of the research design, was conducted for each patient.

All examinations conducted within this work were approved by the Biomedical Ethics Committee of Dnipro State Medical University and conducted in accordance with the written consent of the participants and the principles of bioethics outlined in the Helsinki Declaration "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" and the "Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)".

The dissertation work is based on data from a comprehensive prospective examination of 105 patients aged 20 to 67 years, among whom the largest share (80 people-76.2%) fell into the age group from 25 to 40 years.

Among the examined patients, the number of females was 74 (70.5%), and the number of males was 31 (29.5%). The overall ratio of women to men in the sample was 2.4 to 1, with the largest difference of 4.3 to 1 in the age category of 20 – 25 years, reflecting the epidemiological characteristics of RRMS.

All examined patients were divided into two groups according to the degree of neurological deficit, which was determined by assessing the patient using the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Group 1 included 73 patients (69.5%) with an EDSS score ≤ 3.5 points, corresponding to a mild degree of disability, and Group 2 included 32 individuals with this indicator ranging from 4.0 to 6.5 points (inclusive), reflecting a moderate degree of neurological deficit and, accordingly, a moderate degree of disability of the patient. The average age of patients was 39.5 (11.53) years, the majority (68.8%) represented participants aged 25 – 50 years.

The comparison of the study groups showed that they did not significantly differ from each other in terms of gender and age structure ($p > 0.05$).

Separately, the intake of therapy modifying the course of multiple sclerosis was considered. Thus, out of the total sample, 58 participants (55.2%) did not receive this therapy, while 47 (44.8%) did.

It was found that the average age of the first symptoms of the disease was 25.9 years (95% CI 24.9-27.0). Usually, the diagnosis was established on average 9.9 months (95% CI 8.4-11.4) after the onset of symptoms, and the average age of diagnosis verification was 26.5 years (95% CI 25.4-27.5), with no significant differences between groups. In the majority of patients (56.2%),

the diagnosis was established within 6-9 months after the appearance of symptoms.

In terms of the structure of neurological symptomatology among all examined, the first rank places were occupied by motor disorders (24.7%), visual disturbances (22.6%), and sensory disorders (19.9%); followed in decreasing order by cerebellar ataxia phenomena (16.1%), symptoms of brainstem lesions (8.6%), and dysfunction of pelvic organs (7.5%).

In Group 1, motor disorders occupied the first place in frequency of initial symptoms – 39.7% (95% CI 28.5 – 51.0) %, in Group 2 – sensory disorders – 59.4% (95% CI 42.4 - 76.4) %. Statistically significant differences were found between the study groups ($p=0.001$) with a predominance of this manifestation in Group 2 by 34.7% (95% CI 12.7 - 54.0) %. A similar pattern was also registered for disorders of the function of pelvic organs ($p=0.001$), which in Group 2 exceeded the frequency of this manifestation in Group 1 by 25.8% (95% CI 8.7 - 45.0) %.

The study also examined seasonal characteristics of the disease course. It was found that the first rank places among the months for the appearance of initial symptoms of the disease in all examined patients were occupied by March (23.8%), February (16.2%), and May (12.4%), indicating a predominantly spring onset of the disease – overall 41.0%.

The diagnosis of "RRMS" was most often established in November - in 24 patients (22.9%), followed by October with 14 cases (13.3%) and September with 12 cases (11.4%). An equal number of diagnoses were also established in May and June, as in September.

The study found an associative link between the month of diagnosis and the number of exacerbations in the last year ($r_s= 0.21$; $p = 0.032$). However, no other statistical data were found confirming an association between the time of disease onset and its more aggressive course in the studied patients.

In the first place in terms of the frequency of accompanying pathology among all examined patients with RRRS, gastrointestinal diseases were

found, which also dominated in the study groups, in the second place were diseases of the urinary system, third place was occupied by ophthalmic pathology, the last place in the structure of comorbidity was occupied by cardiovascular pathology, which is explained relatively young age of the examinees.

Differences between the study groups were found in the frequency of autoimmune thyroiditis ($p < 0.001$), which was almost not registered in participants of Group 1, unlike Group 2, where this disease was recorded with a frequency of 46.9% (95.0% CI 129.6 - 64.2) %, exceeding the indicator of the comparison group by 42.8% (95.0% CI 23.5 - 61.5) %. Also, in Group 2, there was a higher by 36.3% (95.0% CI 15.6 - 55.7) % ($p < 0.001$) incidence of urinary system pathology compared to Group 1.

Psycho-emotional disorders in patients with RRMS were studied using the Beck Depression Inventory and the Spielberger-Hanin questionnaire to identify and assess the severity of depression and anxiety given the significant prevalence of these disorders in patients with MS. Depression was detected in 99 (94.3%) patients, and the level of reactive anxiety in the majority - 99 participants - (94.3%) reached moderate and average levels with a relatively low level of personal anxiety (27.0 points (24.0; 31.0) which overall reflects a similar picture in patients with neurological autoimmune pathology.

It was found that the degree of severity of depressive manifestations and anxiety was significantly higher in patients with more severe neurological deficits as assessed by EDSS ($p < 0.001$), as well as in patients not receiving disease-modifying therapy ($p < 0.001$). Strong correlational links were found between BDI depression scores and BCR ($r_s = 0.81$ ($p < 0.001$)) and SFR ($r_s = 0.79$ ($p < 0.001$)) indices, as well as between the level of STAI personal and reactive anxiety and BCR ($r_s = 0.81$; $p < 0.001$ and $r_s = 0.71$; $p < 0.001$ respectively) and SFR ($r_s = 0.79$; $p < 0.001$ and $r_s = 0.73$; $p < 0.001$ respectively).

To evaluate the structural changes in the brain in patients with RRMS, namely to determine the type and severity of atrophic phenomena, all patients

underwent MRI of the brain with subsequent calculation of linear morphometric atrophy indices. Two of them were calculated: the Bicaudal Ratio (BCR) as an indicator of subcortical atrophy and the Sylvian Fissure Ratio (SFR) as a marker of cortical type atrophy. Analysis of the results demonstrated a predominance of subcortical over cortical atrophy ($p < 0.001$) in the study groups, groups receiving modifying treatment, and among all examined.

Statistically significant differences were found between the study groups in brain atrophy indices with statistically significantly higher ($p < 0.001$) average values in patients of the 2nd group compared to the 1st: for BCR-0.146 (0.145; 0.148) versus 0.139 (0.138; 0.141); for SFR-0.051 (0.046; 0.055) versus 0.037 (0.035; 0.040). Despite the high statistically significant differences between the groups for both studied atrophy indices ($p < 0.001$), the median value of SFR shows a higher indicator in the 2nd group by 37.8%, while for BCR by 5.0%.

Patients receiving disease-modifying therapy had significantly lower levels of brain atrophy indices compared to those who did not receive such treatment ($p < 0.001$): for BCR by 4.1% in median values, for SFR by 19.6%. A number of links between patient examination results and brain atrophy indices were determined.

The development of a predictive model for the course of RRMS was based on a comparative analysis of results in the study groups. The final selection of potential predictors was based on the conducted correlational analysis. Factors with high correlation coefficients with the EDSS disability scale were selected, specifically: Beck Depression Scale scores ($r_s = 0.98$; $p < 0.001$), degrees of reactive and personal anxiety by STAI (respectively $r_s = 0.98$; $p < 0.001$ and $r_s = 0.81$; $p < 0.001$), BCR subcortical and SFR cortical atrophy (respectively $r_s = 0.84$; $p < 0.001$ and $r_s = 0.81$; $p < 0.001$), intake of disease-modifying therapy ($r_s = -0.79$; $p < 0.001$), number of comorbidities ($r_s = 0.77$; $p < 0.001$) and number of initial symptoms ($r_s = 0.72$; $p < 0.001$).

Areas under the ROC curve had distinct characteristics for atrophy indices, levels of anxiety and depression, and for intake of disease-modifying therapy, number of comorbidities and initial symptoms - good characteristics of predictive ability regarding significant neurological manifestations (EDSS>3.5 points) in patients with RRMS.

Optimal cut-off points that can be used as a critical level of atrophy index for predicting severe neurological manifestations (greater degree of disability: EDSS>3.5 points) in patients with RRMS are BCR>0.141, SFR>0.043, STAI personal anxiety >30 points, STAI reactive anxiety >38 points, BDI depression >17 points.

According to multiple logistic regression analysis, statistically significant independent factors affecting the occurrence of significant neurological manifestations, according to adjusted odds ratios free from the influence of other factors, are BCR (OR=26.2; 95% CI 3.5 – 198.3), BDI depression score (OR=97.2; 95% CI (3.4 – 2744.0), intake of disease-modifying therapy (OR=0.006; 95% CI 0.001 – 0.045). An odds ratio less than 1 indicates a protective effect of disease-modifying therapy intake.

The odds ratio shows that for every unit increase in BCR, the chances of significant neurological manifestations (EDSS>3.5 points) increase by 2.86 times ($p=0.049$); for every unit increase in BDI depression – increases by 97.2 times ($p=0.007$), upon taking DMT – decreases by 166.7 times ($p<0.001$).

Based on the analysis of the data, a model for predicting the course of RRMS was developed.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, a complex of interrelated clinical, neuropsychological, and morphometric factors that can influence the course of RRMS and the degree of patient disability has been identified.

For the first time, based on the data of a comprehensive analysis of clinical, clinical-anamnestic, neuropsychological, neuroimaging studies, a

predictive model for the development of neurological deficits in the course of RRMS has been developed.

Based on the obtained data, the seasonal characteristics of the onset and course of RRMS have been clarified, supplementing the understanding of seasonal clinical-neurological features in patients with RRMS.

Based on the results of psychodiagnostic research, the understanding of psycho-emotional disorders, particularly depressive manifestations and anxiety in patients with RRMS, has been expanded, including data on the characteristics of reactive and personal anxiety in this category of patients and their relationship with the degree of disability, atrophic brain changes, clinical data.

Based on the conducted neuroimaging examination with the calculation of cerebral atrophy morphometric indices, the main characteristics of the atrophic process of the brain in patients with RRMS have been determined, as well as the features of its evolution in the context of the course of RRMS.

Theoretical and practical value of the work. The obtained research results have allowed identifying factors that affect the course of RRMS, based on which a predictive model for the development of the disease has been developed, the implementation of which in clinical practice increases the effectiveness of therapeutic and diagnostic algorithms for this pathology.

The appropriateness of conducting an in-depth clinical-anamnestic study of patients with RRMS, taking into account the seasonal characteristics of the disease course for the purpose of predicting its course, has been justified.

The necessity of implementing an in-depth psychodiagnostic examination of patients with RRMS in order to timely detect and correct psycho-emotional disorders, which are extremely common in this category of patients, has been proven.

The appropriateness of assessing the degree and type of atrophic phenomena of the brain during neuroimaging examination of patients with RRMS has been clearly demonstrated.

Key words: relapsing-remitting multiple sclerosis, prediction of the course, disability, disease-modifying therapy, anxiety, depression, brain atrophy, morphometric indexes, predictive factors, comorbidity, autoimmune thyroiditis, indigestion.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких оприлюднено основні наукові результати

1. Somilo OV, Kalbus OI, Makarov SO, Sorokin AV, Shastun NP. Prognosis of disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *World of Medicine and Biology*. 2023;19(84):147-152. doi:10.26724/2079-8334-2023-2-84-147-152

(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).

2. Соміло ОВ, Макаров СО, Кальбус ОІ, Сорокін АВ. Тривога та депресія у хворих на розсіяний склероз. *Медичні перспективи*. 2023; 28(2):106-111. doi: [10.26641/2307-0404.2023.2.283349](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283349)

(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).

3. Somilo OV, Kalbus OI. Seasonal characteristics of relapsing-remitting multiple sclerosis course. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2023;1(3):264-271. doi:10.29254/2077-4214-2023-3-170-264-271

(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).

4. Соміло ОВ, Шастун НП. Сезонні характеристики дебюту захворювання та ускладнень рецидивуюче-ремітуючого розсіяного склерозу. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2022. 19:31-38. doi: 10.26565/2312-5675-2022-19-04

(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Somilo OV, Kalbus OI. Seasonal characteristics of the onset and clinical course of relapsing-remitting multiple sclerosis [abstract]. In: *Innovative development of science, technology and education*. Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference. Perfect Publishing. Vancouver, Canada. 2023. P 49-50.

2. Somilo OV, Kalbus OI. Brain volume changes in patients with relapsingremitting multiple sclerosis [abstract]. In: *Innovations and prospects in modern science*. Proceedings of the 12th International scientific and practical conference. SSPG Publish. Stockholm, Sweden. 2023. P. 70-71.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	29
1.1 Визначення. Класифікація. Етіологія. Патогенез.....	29
1.2 Епідеміологія РС. Географічні та сезонні чинники розвитку та поширеності РС.....	39
1.3 Принципи діагностики та лікування РС.....	43
1.4 Принципи оцінювання динаміки стану та ефективності лікування пацієнтів з РС.....	44
1.5 Тривожність, депресія та якість життя при РС.....	46
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. ЗАГАЛЬНА ТА КЛІНІКО – НЕВРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1 Дизайн дослідження. Критерії включення та виключення.....	50
2.2 Обсяг вибірки та його обґрунтування.....	51
2.3 Загальна клінічна характеристика обстежених хворих.....	54
2.4 Характеристика методів дослідження.....	63
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО – НЕВРОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА СЕЗОННІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РРРС.....	69
3.1 Вікові характеристики РРРС.....	69
3.2 Структура симптомів дебюту у хворих на РРРС.....	71
3.3 Сезонні характеристики дебюту захворювання та ускладнень РРРС.....	76

3.4 Клінічні та сезонні характеристики загострень РРРС.....	81
3.5 Коморбідність у хворих на РРРС.....	85
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧО – РЕМІТУЮЧИЙ РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ.....	91
4.1 Оцінка тривоги у хворих на РРРС.....	91
4.2 Оцінка депресивної симптоматики у хворих на РРРС.....	97
РОЗДІЛ 5. ВИВЧЕННЯ АТРОФІЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧО – РЕМІТУЮЧИЙ РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ.....	105
РОЗДІЛ 6. КЛІНІКО – ПАРАКЛІНІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РРРС.....	116
6.1 Кореляційний аналіз основних клініко – параклінічних показників.....	116
6.2 ROC – аналіз чинників загострень РРРС.....	121
6.3 Прогностична модель перебігу РРРС.....	124
6.4 Аналіз часу до настання значущого неврологічного дефіциту (ознаки інвалідизації), (аналіз виживанності).....	135
РОЗДІЛ 7. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	141
ВИСНОВКИ.....	154
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	157
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	158
ДОДАТКИ.....	174

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВПРС – вторинно – прогресуючий розсіяний склероз;
- ВШ – відношення шансів;
- ГЕБ – гематоенцефалічний бар’єр;
- ГМ – головний мозок;
- ДІ – довірчий інтервал;
- ІЛ – інтерлейкін;
- КПТ - когнітивно-поведінкова терапія;
- МРТ – магнітно – резонансна томографія;
- ОТ – особистісна тривожність;
- ППРС - первинно – прогресуючий розсіяний склероз;
- РС – розсіяний склероз;
- РРС – рецидивуючо – ремітуючий розсіяний склероз;
- РТ – реактивна тривожність;
- ССЗ – серцево – судинні захворювання;
- ФНП – фактор некрозу пухлин;
- ФС – функціональна система;
- ФТО – функція тазових органів;
- ХМТ – хворобо – модифікуюча терапія;
- ЦНС – центральна нервова система;
- ШКТ – шлунково – кишковий тракт;
- AUC - Area under the curve;
- BDI – Beck Depression Inventory - BDI), шкала депресії Бека;
- BCR - Bicaudal Ratio (бікаудальний індекс);
- EDSS - Expanded Disability Status Scale (розширена шкала інвалідизації);
- FDA – Food and Drug Administration (управління з контролю якості продуктів харчування і медикаментів);
- HLA - system – Human Leukocyte Antigens system (система людських лейкоцитарних антигенів);
- NEDA – No evidence of disease activity (Відсутність ознак активності хвороби);
- ROC – receiver operating characteristic, робоча характеристика приймача;
- SFR – Sylvian Fissure Ratio (індекс Сільвієвої борозни);
- STAI – (State – Trait Anxiety Inventory - STAI), шкала тривожності Спілбергера – Ханіна;
- TRIOBP – TRIO and F- actin binding protein.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Розсіяний склероз (РС) – це хронічне нейродегенеративне, демієлінізуюче, запальне захворювання центральної нервової системи, що характеризується появою в спинному та головному мозку дисемінованих вогнищ демієлінізації [1–4]. Найчастішою клінічною формою РС є рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз (РРРС) [1–2].

Хоча причини РС залишаються в основному невідомими, вважається, що певну роль відіграє поєднання генетичних чинників і чинників навколишнього середовища. Існують дані про роль географічних та сезонних чинників у розвитку РС, проте вони залишаються суперечливими та потребують уточнення [5–15].

Станом на 2023 рік глобальний контекст РС характеризується збільшенням кількості людей, уражених цим захворюванням. Атлас РС показує, що кількість людей, які живуть з РС, у всьому світі зросла з приблизно 2,3 мільйона у 2013 році до приблизно 2,9 мільйона у 2023 році [16]. Всесвітня організація охорони здоров'я також повідомляє про постійно зростаючу кількість хворих на РС, зазначаючи, що понад 1,8 мільйона людей у всьому світі страждають на РС [17–18].

РС є складним і часто виснажливим захворюванням, яке впливає на різні функції, включаючи когнітивні, емоційні, моторні, сенсорні та зорові сфери. Психоемоційні зміни при РРРС можуть призводити до погіршення якості життя хворих. Тривога, депресія іноді можуть маскувати симптоми РС, призводити до неадекватної оцінки ефективності лікування РС [19–27]. Суперечливими та до кінця не вивченими залишаються фактори, що впливають на розвиток депресії та тривоги при РРРС, не вивчено їх прогностичну роль щодо перебігу РС.

Основним додатковим методом, що використовується в діагностиці РС, є магнітно-резонансна томографія (МРТ) [28]. За

допомогою даного метода нейровізуалізації можна оцінювати не лише локалізацію та кількість вогнищ демієлінізації, але й оцінювати ступінь атрофії речовини головного мозку як маркера нейродегенеративних процесів [29–40]. Прогностична роль кількісної оцінки атрофічного процесу при РС потребує уточнення.

Зростаюча поширеність РС і труднощі в його діагностиці та лікуванні підкреслюють важливість поточних досліджень у цій галузі. Розуміння клінічних і нейропсихологічних змін, а також атрофії головного мозку в контексті прогнозування перебігу РРРС має вирішальне значення. Такі дослідження можуть сприяти ранній діагностиці, кращим стратегіям лікування та, можливо, розробці більш ефективних методів лікування, що зрештою покращить якість життя тих, хто страждає на РС.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами.

Робота виконана в рамках НДР кафедри неврології ДДМУ «Порушення нервової системи при пароксизмальних, нейроімунологічних та цереброваскулярних захворюваннях», № держреєстрації: 0119U104025, термін виконання: 01.2019-11.2022 і НДР кафедри неврології ДДМУ «Клініко-патогенетичні й прогностичні маркери порушень нервової системи та оптимізація діагностичних і лікувальних алгоритмів», № держреєстрації: 0122U201970, термін виконання: 01.2023-12.2025.

Мета роботи - Розроблення прогностичної моделі перебігу РРРС на основі даних комплексного клініко-неврологічного, нейровізуалізаційного, нейропсихологічного обстеження.

Задачі дослідження:

1. Вивчити клініко-неврологічні особливості та їх сезонні характеристики у хворих на РРРС.
2. Оцінити характер нейропсихологічних розладів у пацієнтів з РРРС.

3. З'ясувати характер атрофічних змін ГМ у хворих на РРРС за даними нейровізуалізаційного дослідження.

4. Вивчити характер взаємозв'язків між клінічними, нейропсихологічними, нейровізуалізаційними показниками у хворих з РРРС з сезонними характеристиками перебігу захворювання.

5. Розробити прогностичну модель розвитку неврологічних порушень за результатами дослідження.

Об'єкт дослідження – рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз.

Предмет дослідження – клініко-неврологічні, нейропсихологічні, морфометричні, статистичні показники.

Методи дослідження:

1. Клініко-неврологічне обстеження з вивченням сезонних характеристик перебігу РРРС.

2. Психодіагностичні методи, що включають у себе оцінку психоемоційного стану з використанням шкали депресії Бека (BDI), опитувальника Спілбергера-Ханіна (STAI).

3. Нейровізуалізаційне обстеження (МРТ головного мозку з розрахунком лінійних морфометричних індексів атрофії мозку – бікаудального індексу, BCR; індексу Сильвієвої борозни, SFR).

4. Методи статистичного аналізу (з використанням методів параметричної та непараметричної статистики та ROC – аналізу).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше виділено комплекс клінічних, нейропсихологічних та морфометричних чинників, що можуть впливати на перебіг РРРС та на ступінь інвалідизації пацієнта.

Вперше на основі даних комплексного аналізу даних клінічного, клініко-анамнестичного, нейропсихологічного та нейровізуалізаційного дослідження розроблено прогностичну модель розвитку неврологічного дефіциту при перебігу РРРС.

На основі отриманих даних уточнено сезонні характеристики дебюту та перебігу РРРС, доповнено уявлення про сезонні клініко-неврологічні особливості у хворих на РРРС.

Ґрунтуючись на отриманих результатах психодіагностичного дослідження розширено уявлення про порушення психоемоційної сфери, зокрема депресивних проявів і тривоги у хворих на РРРС, в тому числі доповнено дані про характеристики реактивної та особистісної тривожності у даної категорії пацієнтів та їх зв'язок зі ступенем інвалідизації, атрофічних змін мозку, клінічними даними.

На підставі проведеного нейровізуалізаційного обстеження з обчисленням морфометричних індексів церебральної атрофії визначено основні характеристики атрофічного процесу головного мозку у хворих на РРРС, а також виділені особливості його еволюції в контексті перебігу РРРС.

Теоретична та практична цінність роботи. Отримані результати дослідження дозволили виділити фактори, що впливають на перебіг РРРС, на основі яких розроблено прогностичну модель розвитку захворювання, впровадження якої в клінічну практику збільшує ефективність лікувально-діагностичних алгоритмів для даної патології.

Обґрунтовано доцільність проведення поглибленого клініко-анамнестичного дослідження хворих на РРРС з урахуванням сезонних особливостей перебігу захворювання з метою прогнозування перебігу хвороби.

Доведена необхідність впровадження поглибленого психодіагностичного обстеження хворих на РРРС з метою своєчасного виявлення та корекції психоемоційних порушень, які є вкрай поширеними у даної категорії хворих.

Наочно продемонстрована доцільність оцінки ступеня та типу атрофічних явищ головного мозку при проведенні нейровізуалізаційного обстеження пацієнтів з РРРС.

Результати роботи впроваджено в практичну роботу неврологічних відділень КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» ДОР», КНП «Міська клінічна лікарня №16» ДМР» (м. Дніпро), ВСП «Університетська клініка» Дніпровського державного медичного університету, ВСП «Університетська лікарня» Дніпровського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Визначення ідеї дослідження, розробка етапів його проведення та обговорення поточних результатів дослідження здійснювалися разом з науковим керівником, д.мед.н. професором О.І. Кальбусом. Авторка самостійно визначила мету та задачі дослідження, провела патентно-інформаційний пошук та здійснила аналіз літературних даних з теми дослідження. Здобувачкою особисто розроблено дизайн дослідження, проведено клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування, оцінено результати нейровізуалізаційного досліджень. Самостійно сформовано базу даних, проведено статистичну обробку результатів дослідження й сформульовано основні положення роботи. Усі розділи дисертації, висновки та рекомендації сформульовано та написано здобувачкою самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було оприлюднено на 2-ій міжнародно-практичній конференції «Innovative development of science, technology and education» (м. Ванкувер, Канада, 2023 р.), а також на 12-ій міжнародно-практичній конференції «Innovations and prospects in modern science» (м.Стокгольм, Швеція, 2023 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковані 6 праць, з них: 4 – статті в наукових фахових виданнях за переліком ДАК МОН України (з них 1 стаття – у виданні, що індексується у міжнародних наукометричних базах Scopus та Web of Science, 1– у виданні, що індексується у міжнародній наукометричній базі Web of Science), 2 –

тези доповідей у матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 180 сторінках друкованого тексту (з них – 114 сторінок основного тексту). Вона має класичну структуру та складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, загальної характеристики хворих, дизайну дослідження та методів обстеження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Дисертацію ілюстровано 24 таблицями, 27 рисунками, 2 клінічними прикладами. Список літератури містить 175 джерел (латиницею).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Визначення. Класифікація. Етіологія. Патогенез

Розсіяний склероз (РС) – хронічне нейродегенеративне, демієлінізуюче, запальне захворювання центральної нервової системи. РС характеризується появою в спинному та головному мозку дисемінованих вогнищ демієлінізації. Захворювання є імуноопосередкованим, гетерогенним, обумовленим впливом генетичних детермінацій та факторів зовнішнього середовища[1–4].

Виділяють такі типи перебігу РС [1–2]:

- Рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу (РРРС) – має періодичність в клінічному перебігу з чіткими періодами загострення, після яких уражені функції організму частково або повністю відновлюються.
- Первинно-прогресуючий тип перебігу – постійне наростання клінічної симптоматики від моменту дебюту захворювання. Можливі рідкісні епізоди стабілізації та незначні періоди часткової ремісії.
- Вторинно-прогресуючий тип перебігу – зазвичай є переходом від рецидивуючо-ремітуючого типу перебігу, наростаючою вираженістю клінічних проявів та наступним посиленням неврологічної симптоматики.
- Клінічно ізольований синдром – перший клінічний епізод, який може бути проявом запального демієлінізуючого захворювання центральної нервової системи. Не завжди клінічно ізольований синдром (КІС) переходить у РС, однак у разі підкріплення КІС змінами з боку МРТ, схожими на РС, шанси на прогресування значно збільшуються.

Також трапляється *радіологічно* ізольований синдром – зміни видно лише за умови нейровізуалізації, але клінічних проявів немає. Зазвичай це буває випадкова радіологічна знахідка без будь-якої

симптоматики, характерної для РС. Пацієнтам з радіологічно ізольованим синдромом не призначають лікування, а рекомендують спостереження [3, 41–45].

Бувають і більш рідкі форми РС, а саме [41–44]:

- Форма Марбурга – блискавична, швидко прогресуюча форма захворювання, без періодів ремісії. Може закінчуватися смертю пацієнта протягом декількох місяців з моменту початку захворювання. Частота виявлення цієї форми складає близько 5%.
- Високоактивний розсіяний склероз – характеризується наявністю 2 або більше ускладнень протягом 1 року та виявленням 1 і більше контрастних вогнищ. Якщо цей діагноз виставляється не на початку захворювання, то його можна виставляти за умови пропорційного збільшення кількості вогнищ у T2 режимі МРТ головного або спинного мозку, порівнюючи з попереднім дослідженням.
- Концентричний склероз Бало – розглядався як один із варіантів хвороби Шильдера, але потім відокремився в іншу форму. Названий так, оскільки на МРТ візуалізується характерна картина чергування здорової та пошкодженої білої речовини, що свідчить про прогресування процесу назовні від шлуночків. В основному характерні більш виражені запальні зміни в спинномозковій рідині та більш швидкий розвиток захворювання та загострення клінічної симптоматики, порівняно з типовим РС.
- Хвороба Шильдера – в основному спостерігається серед дітей і підлітків, що характеризується масивною демієлінізацією в білій речовині у вигляді асиметричних вогнищ. Прогноз несприятливий: погіршення стану через кілька років або, навіть, місяців, кіркова сліпота, гемі- або параплегія. Захворювання може відповідати на терапію стероїдами та іншу імуносупресію [4].

Мієлінова оболонка представляє собою високоорганізовані, багаті ліпідами шари мембран, які оточують аксони (довгі відростки нейронів).

Її наявність сприяє тому, що аксони мають високий електричний опір, забезпечуючи ефективно і швидко сальтаторне поширення нервових імпульсів із мінімальним використанням простору та енергії [10–13].

Мієлінова оболонка забезпечує трофічну функцію, а також відіграє важливу роль у підтримці та захисті аксонів. Регенерація мієліну ЦНС в основному забезпечується мультипотентною паренхіматозною популяцією стовбурових клітин - клітин-попередників олігодендроцитів, які згодом диференціюються в олігодендрогліальні клітини [4–6].

Клітини-попередники олігодендроцитів швидко ампліфікуються в ділянках демієлінізації, коли відбувається ураження мієліну. Це є основним механізмом ремієлінізації. Ампліфіковані клітини-попередники олігодендроцитів згодом дають початок мієлінізуючим олігодендроцитам. Ці клітини-попередники є високпроліферативними, рухливими біполярними клітинами, що експресують велику кількість гангліозидів. Ці гліколіпіди розпізнають антитіло A2B5, рецептор PDGF-альфа і протеоглікан NG2. Транскрипційний фактор олігодендроцитів 1 і 2 регулюють спеціалізацію та диференціювання клітин-попередників [5, 8, 10–15].

Останні становлять 5-8% усіх клітин ЦНС. Вони розташовуються найбільшим скупченням у субвентрикулярній зоні, моторній корі, зоровому нерві, мозочку, мозолистому тілі, але також дифузно розподілені в дорослому мозку. Зазначені зони є резервуарами, з яких згодом диференціюються нові олігодендроцити. Олігодендроцити постійно проліферують у здоровому мозку для підтримання своєї клітинної щільності, але значно повільніше, ніж це відбувається в дитячому віці або в разі пошкодження. Тому в головному мозку є резервний потенціал для ремієлінізації, але, оскільки при РС швидкість та обсяг демієлінізації значно підвищується, то резервного потенціалу не вистачає для повної компенсації втрат. Це призводить до розвитку лише часткової ремієлінізації. Також вважається, що утворення нових

мієлінізуючих олігодендроцитів є важливим механізмом нейропластичності, оскільки це зумовлено їхньою участю в регуляції гомеостазу ЦНС за допомогою впливу на глутаматергічну медіаторну нейротрансмісію. Новоутворені олігодендроцити беруть важливу участь у створенні та формуванні гліальних рубців. Після пошкодження мієліну зрілі клітини-попередники олігодендроцитів, що експресують NG2/PDGFR α , диференціюються в олігодендроцити, здатні до ремієлінізації аксонів і відновлення, втраченої від РС, нервової провідності [5–15].

У більшості випадків перебіг РС представлений розвитком гострої рецидивуючої фази, під час якої відбуваються проникнення ефекторних імунних клітин крізь гематоенцефалічний бар'єр, інфільтрація гліальних тканини ЦНС і розвиток запалення з утворенням гострих активних вогнищ демієлінізації, а також прогресуванням нейродегенеративних змін, що характеризуються стоншенням і імунним пошкодженням аксонів, прискореним наростанням атрофії головного мозку, що призводить до розвитку тяжкого неврологічного дефіциту. Запалення і нейродегенерація протікають у безпосередньому зв'язку один з одним [7, 8].

Причина, через яку трапляються такі різні типи ураження ЦНС залишається до кінця не зрозумілою. Досі не ідентифіковано аутоантигени, що запускають синтез специфічних антитіл і активацію ефекторних лімфоцитів при РС. Багато дослідників припускають, що РС має первинну аутоімунну етіологію. Тобто збій не починається з нервової тканини, а спочатку порушуються механізми імунної сенсibiliзації до певних білків ЦНС [5].

Велика кількість наукових робіт була зосереджена на розкритті причин неадекватної імунологічної відповіді й молекулярних мішеней. Через це виявлено міцні генетичні асоціації з механізмами імунної

регуляції, супресії ефекторних клітин, з'ясовано механізми імунної атаки на ЦНС [8].

Також є клінічні та патогенетичні чинники, що виключають участь у патогенезі одних лише аутоімунних розладів. Спостереження за клінічним перебігом РС виявило низку невідповідностей, які ставлять під сумнів припущення про виключно аутоімунну теорію розвитку РС [9–11].

Інша точка зору припускає, що РС є нейродегенеративним захворюванням, а початковий збій відбувається всередині самої ЦНС, а не тільки в системі імунної регуляції. Ця альтернативна модель стверджує, що первинна нейродегенерація сфокусована на комплексі взаємодії олігодендроцит-мієлін. Патологія при такій взаємодії є початковою подією і, вивільняючи високоантигенні компоненти, які призводять до імунної десенсибілізації, вторинно сприяє запуску каскаду імунопатологічних процесів [9, 14, 15].

У цьому випадку можливо пояснити існування форми первинного прогресування розсіяного склерозу і дифузної втрати мієліну, олігодендроцитів, аксонів і нейронів у незмінній білій і сірій речовині, які виявляють уже на ранніх етапах РС, але які переважають на пізніших стадіях РС [10].

Під час переходу РС у форму вторинного прогресування аутоімунні реакції на периферії згасають і запалення поширюється в ЦНС через збережений гематоенцефалічний бар'єр. Скупчення макрофагів, В- і Т-лімфоцитів, а також інших ефекторних клітин імунної системи переважають у мозкових оболонках, здебільшого з формуванням фолікулоподібних структур, які виробляють різні імуногенні медіатори – хемокіни, інтерлейкіни, інтерферони, що сприяють ураженню нейронів головного мозку та дегенерації аксонів. У процес хронічного запалення втягується «резидентна» мікроглія, що секретує вільні радикали – активні форми кисню, оксид азоту, пероксид

водню. Окислювальний стрес, що розвивається, призводить до прямого пошкодження клітин, дисфункції мітохондрій і настання гіпоксії. Активована мікроглія і периваскулярні інфільтрати дифузно поширюються по білій і сірій речовині, яка при макроскопічному дослідженні виглядає незміненою, але містить пошкоджені аксони і нейрони [1, 6, 7, 11].

Під час прогресування РС спостерігається накопичення токсичного заліза в глибокій сірій речовині та навколо хронічних вогнищ. Іони заліза призводять до нейротоксичної дії і посилюють окислювальні процеси в нервових клітинах головного та спинного мозку. Повільна швидкість диференціювання мієліноутворювальних олігодендроцитів веде до недостатньої ремієлінізації. Усі ці механізми призводять до поширеного нейроаксонального пошкодження та атрофії головного мозку [8].

Оскільки дуже сильно превалюють процеси демієлінізації, мієлін є основною мішенню імунної атаки. Першим ушкоджується і піддається деградації мієлінолігодендрокітарний глікопротеїн, який має найнижчу молекулярну масу і експресується на зовнішній поверхні мієлінової оболонки. Потім відбувається ушкодження інших білків із вищою молекулярною масою – основний білок мієліну і мієлін-асоційований глікопротеїн. Це структурні білки, що входять до складу мембрани олігодендроцитів [44, 46–48].

Виникнення гострих вогнищ РС характеризується великою інфільтрацією макрофагами (CD68+), що містять продукти розпаду мієліну – мієлінолігодендрокітарний глікопротеїн, основний білок мієліну і мієлін-асоційований глікопротеїн. Надалі ділянки гострого ураження зазнають певних морфологічних змін. Пізніше вогнища гострої демієлінізації характеризуються численним скупченням макрофагів, але тепер вони містять неспецифічні ліпідні залишки, у них відсутні мієлінолігодендрокітарний глікопротеїн, основний білок

мієліну і мієлін-асоційований глікопротеїн. Т- і В-клітини в цих вогнищах локалізуються не тільки периваскулярно, а й дифузно – по всій ділянці ураження. Далі гострі ураження перетворюються на хронічні активні вогнища, що характеризуються зонами активного і неактивного запалення. Лімфоцитарні та мікрогліальні інфільтрати переміщуються до периферії вогнища, формують запальний обідок. Центральна частина такого вогнища характеризується менш вираженою клітинною інфільтрацією, зате вираженою демієлінізацією з ознаками ураження та дегенерації аксонів. Також у цих зонах спостерігається гіпертрофія астроцитів, як компенсаторний механізм для збільшення енергетичного постачання ураженим олігодендроцитам та нейронам. У крайових зонах хронічно активних вогнищ можна спостерігати початок процесів неповної ремієлінізації. Хронічні активні вогнища різко відмежовані від навколишньої тканини. В них уже практично відбулося активне руйнування мієліну і є лише незначна кількість Т-клітин, макрофагів і мікроглії. Ці зони практично позбавлені олігодендроцитів, і щільність аксонів різко знижена. Всі ці патологічні знахідки свідчать про їхню дегенерацію. Також відзначається дуже низька кількість попередників олігодендроцитів, що перешкоджає ремієлінізації з високою інтенсивністю. Інтенсивне розмноження астроцитів у підсумку перетворює бляшку на астрогліальний рубець [12, 49–55].

При ремітуючо-рецидивуючому типі перебігу РС переважає активне вогнищеве ураження білої речовини. Надалі в пацієнтів при переході захворювання в прогресуючу стадію активні бляшки трапляються рідше, переважають хронічно активні вогнища [56–62].

Окрім вогнищевих уражень білої речовини ЦНС, у пацієнтів з РС виявляють зміни білої речовини дифузного характеру, що представлені ділянками периваскулярної та інтерстиціальної запальної інфільтрації з нечіткими межами, що оточують бляшки. Під час мікроскопічного дослідження ззовні незміненої білої речовини виявляють дифузну

активацію мікроглії та нечисленні скупчення тканинних лімфоцитів. Для цих зон достатньо типовими є дифузна втрата мієліну, стоншення аксонів і проліферація астроглії [57, 62, 63].

Вогнища РС характеризуються значним гістопатологічним розмаїттям. Є, наприклад, різні ступені запального демієлінізуючого ураження – від того, де ще збережено мієлін, аксони, олігодендроцити і є можливість ремієлінізації, до формування хронічних гліальних рубців. Нейроаксональне ураження не обмежується тільки активними вогнищами РС, а поширюється далеко за їхні межі [10, 11].

Як же змінюється імунопатологічний склад тканин в залежності від етапу захворювання?

На перших етапах розвитку РС аутореактивні CD4+ і CD8+ Т-лімфоцити, В-клітини (CD20+) і макрофаги (CD68+) з різними кластерами диференціювання, праймовані антигеном на периферії, долають ушкоджений ГЕБ. Гематоенцефалічний бар'єр страждає від впливу запальних цитокінів та імунної агресії. Ефекторні клітини долають бар'єр завдяки взаємодії між інтегринами лімфоцитів і молекулами адгезії на поверхні ендотеліальних клітин в умовах підвищеної продукції прозапальних цитокінів. Далі різні субпопуляції лімфоцитів скупчуються навколо судин, утворюючи щільні периваскулярні інфільтрати, які розпочинають демієлінізуюче ураження [4, 6, 10, 11, 14, 58–62].

На початкових стадіях високою є роль CD4+ Т-лімфоцитів, особливо Th17 підтипу, утворення яких опосередковане трансформувальним фактором росту бета та інтерлейкіном-6. Під час розвитку цієї аутоімунної атаки спостерігається дихотомія наївних CD4+ Т-лімфоцитів, вони починають експресувати маркери, притаманні Th17. Крім того, знижується утворення індукованих регуляторних Т-клітин із фенотипом CD4+CD25+FoxP3+, які забезпечують баланс між різними субпопуляціями активних імунних клітин. Th17 є ефекторними

клітинами, що спричиняють енцефалітогенну дію за рахунок секреції великої кількості ІЛ-17. Останній, в свою чергу, бере участь у пошкодженні ГЕБ і стимуляції продукції медіаторів запалення резидентними клітинами ЦНС (мікрогліальні цитокіни). На первинних етапах розвитку РС CD4⁺ Т-лімфоцити відповідають за рекрутування макрофагів, які задіяні в процесі антигенпрезентації. CD4⁺ Т-клітини беруть участь в ініціації імуноопосередкованої демієлінізації, але надалі, навіть у гострих вогнищах запалення, вони виявляються лише в дуже малій кількості [58–62].

Інфільтрація цитотоксичними лімфоцитами CD8⁺ Т-лімфоцитами переважає незалежно від типу перебігу РС у гострих і хронічних вогнищах демієлінізації в зонах компартменталізованого запалення, пов'язаного з мозковими оболонками, і в дифузно зміненій або незміненій білій і сірій речовині. Активовані CD8⁺ Т-клітини можуть брати участь у руйнуванні ГЕБ за допомогою перфорин-опосередкованої активації астроцитів та подальшого їхнього апоптозу, зміни щільних контактів та індукції фактора росту ендотелію судин. Цитотоксичні лімфоцити мають спорідненість до головного комплексу гістосумісності I (HLA I), який високо експресують такі антигенпредставницькі клітини ЦНС, як олігодендроцити, астроцити, нейрони, ендотеліоцити. За рахунок формування контактів із клітинами CD8⁺ Т-лімфоцити викликають їхній апоптоз, опосередкований Fas-лігандом фактора некрозу пухлини [60].

Пряма цитотоксична дія CD8⁺ Т-лімфоцитів на олігодендроцити та аксони зумовлена також секрецією гранзиму В і перфоринів [61].

Ступінь інфільтрації цитотоксичними лімфоцитами корелює зі ступенем пошкодження аксонів в активних вогнищах РС. Значний відсоток цієї субпопуляції лімфоцитів у процесі розвитку аутоімунного запалення, особливо в прогресуючій стадії, набуває здатності до продукції ІЛ-17, що у поєднанні з секрецією інтерферону гамма

обумовлює апоптоз астроцитів та олігодендрогліоцитів у хронічних неактивних бляшках і незмінній білій речовині. Саме цитотоксичним лімфоцитам відводиться одна з провідних патогенетичних та гістохімічних ролей у розвитку як гострих вогнищ демієлінізації, так і подальшої компартменталізації запалення та ураження білої речовини ЦНС [6, 11, 14, 61].

У розвитку РС також важливу участь беруть В-лімфоцити. Вони приймають участь у гуморальній імунній відповіді на різних стадіях РС. В-лімфоцити трансформуються в плазматичні клітини, які продукують імуноглобуліни, особливо імуноглобулін G. Це відбувається у гострій фазі розвитку аутоімунного процесу, під стимуляцією антигеном та ефекторними Т-клітинами. Коли плазмоцити потрапляють в ЦНС, вони реалізують антитілозалежну клітинну цитотоксичність, спрямовану переважно проти нейронів і астроцитів. Вони меншою мірою беруть участь у пошкодженні мієліну. Інtrateкальний синтез олігоклональних IgG у пацієнтів із РС є в більшості випадків патогномонічною ознакою захворювання, що підтверджує значення гуморальної імунної відповіді. Відбувається утворення довготривалих В-клітин пам'яті, які здатні швидко активуватися при повторній зустрічі з антигеном і почати продукувати велику кількість IgG. Це є другим напрямом диференціювання В-лімфоцитів як на периферії, так і за гемато-енцефалічним бар'єром [14, 63].

В-лімфоцити і плазматичні клітини є складовою частиною запальних периваскулярних інфільтратів. Вони здатні залучати Т-лімфоцити у вогнища запалення. Це відбувається, тому що В-лімфоцити експресують головний комплекс гістосумісності II, завдяки чому здатні презентувати антигени. Клональна експансія В-клітин призводить до продукції ними прозапальних цитокінів, здебільшого секретії високих рівнів ФНП- α і екзосом. Це зумовлює апоптоз гліальних клітин, особливо астроцитів. Слід зазначити, що при прогресуванні РС

спостерігається тенденція до збільшення інфільтрації ріа mater В-лімфоцитами. Вони угруповуються в так звані фолікулярні структури, які призводять до демієлінізації прилеглої сірої речовини і загибелі нейронів, за рахунок продукції антитіл, спричиняючи наростання нейродегенеративних змін. В-клітини також продукують цитотоксичний розчинний фактор, який може спричинити як пряме ураження клітин глії та нейронів, так і опосередковане, через активацію мікроглії. Його дію можна спостерігати навіть далеко від вогнищ демієлінізації, що пояснює дифузне ураження білої та сірої речовини [10, 11, 58–61, 64].

Біологічний механізм розвитку ремісії РС ще до кінця не вивчений. Це не просто пасивне зниження діяльності прозапальних ефекторних клітин через активацію регуляторної субпопуляції Т-лімфоцитів. Крім того, ремісія повинна виключати або, хоча б, пригнічувати спричинену активацією прозапальних цитокінів загибель клітин. Тривало діючий прозапальний клітинний фенотип більш сприйнятливий до знищення іншими імунними клітинами, оскільки може мати підвищену регуляцію поверхневих молекул. Кілька досліджень показали, що апоптоз імунних клітин, наприклад мієлін-реактивні Т-лімфоцити або плазмочити, що виробляють антитіла до мієлін-асоційованого олігодендроцитарного глікопротеїну може чинити позитивний вплив і пригнічувати нейрозапалення [57, 59, 61, 64].

1.2 Епідеміологія РС. Географічні та сезонні чинники розвитку та поширеності РС

Захворювання виникає, зазвичай, у досить молодих людей. У 70-80% пацієнтів перші симптоми РС проявляються у віці від 20 до 40 років, що є досить серйозною економічною та медико-соціальною проблемою. У цей момент на розсіяний склероз страждають понад 2,3 мільйона людей у всьому світі, і показники захворюваності показують тенденцію до зростання. У наші дні діагностика РС ґрунтується на

клінічному огляді невролога, використанні методів нейровізуалізації (магнітно-резонансному дослідженні ЦНС), імунологічних досліджень [16–18].

Відсутність достатньої кількості інформації щодо повного уявлення про етіологію та патогенез захворювання, труднощі лікування, високий рівень інвалідизації, а також великі економічні витрати в наданні допомоги таким хворим роблять цю проблему актуальною в усіх країнах світу, особливо в економічно розвинених, оскільки там це захворювання трапляється частіше [19–27]. Складалася різниця індивідуальних витрат між хворими на розсіяний склероз і відповідними їм особами контрольної групи. Важливо відмітити, що витрати соціальних служб, у тому числі на допомогу в побуті, становлять більшу частку загальних щорічних витрат на хворих на РС [65–70].

Багато дослідників вважають, що важливим чинником, який сприяє розвитку РС, є спадковість. Перші дослідження системи НЛА були проведені ще у минулому столітті. Особливо дослідження стали більш затребуваними після Другої світової війни, коли пацієнти все частіше були обстежувані неврологами, що спеціалізуються на РС. Так почалося формування когортних груп, в яких все частіше спостерігався обтяжений сімейний анамнез, тобто в родичів першої або другої лінії було наявне це захворювання. В одному з перших досліджень, проведених у Європі, виявлено, що ризик розвитку РС у 10-12 разів більший у пацієнтів, у яких серед родичів першої лінії є особи, хворі на РС. За наявності в анамнезі в пацієнта родичів із РС у другій лінії і далі ризик розвитку збільшувався в 3 рази, але все одно більший, ніж в іншій генетично нескромпрометованій частині популяції. Загалом масштабні генетичні дослідження по секвенуванню генома при розсіяному склерозі виявили понад 230 варіацій можливих ризиків по всьому геному людини, що робить його захворюванням зі складною, полігенною генетичною архітектурою [5–15].

При проведенні досліджень відкрився цікавий факт, що в різних етнічних групах при захворюванні на РС відмічається різна кількість генів, які сприяють розвитку клінічного процесу. Раніше проведені дослідження геномної асоціації часто були невдалими. Однак під час дослідження, проведеного китайськими вченими, виявлено, що у представників європеїдної та азіатської раси є характерні відмінності в наборі генів під час запуску різних шляхів виникнення, розвитку та прогресування РС. Виявлено, що у представників європеїдної раси у формуванні РС у середньому бере участь більша кількість генів, ніж у представників Китаю. Також при порівнянні групи здорових людей і тих, хто страждає на РС, відзначається значне збільшення кількості генів, які активізують процеси своєї транскрипції шляхи запуску РС. Одним із потенційних генів ризику може бути TRIOBP [71–74].

Водночас знання географічного розподілу захворювання і даних про якість життя, а також розуміння природної історії хвороби, покращує розуміння відповідної ролі ендогенних та екзогенних причин розсіяного склерозу. Численна кількість досліджень сприяли формулюванню гіпотези про етіологію та розвиток розсіяного склерозу, як про мультифакторне захворювання. Відомо, що РС найпоширеніший на територіях із прохолодним та вологим кліматом. Через це, імовірно, є зв'язок захворювання з низкою зовнішніх чинників, таких як склад води і ґрунту (недостатність мікроелементів - кобальту, міді, марганцю, цинку, йоду), продукти харчування (вживання в їжу великої кількості тваринних жирів), освітленість (інсоляція), забрудненості повітря, температури оточуючого середовища. Чим гірша екологічна ситуація в місті чи країні, тим вищі індекси забруднення повітря, води, ґрунту, і тим більше випадків розсіяного склерозу. Така ситуація спостерігається не тільки в Україні, а й у багатьох країнах - у Німеччині, Швеції, у США, де проведено аналогічні дослідження щодо впливу екологічної ситуації на розвиток цього захворювання [5–15].

За статистичними даними Міжнародної Федерації розсіяного склерозу це захворювання представлено в усіх регіонах світу, але з різною кількістю хворих. Поширеність сильно варіює, будучи найвищою в Північній Америці та Європі - 140 і 108 на 100 000 і найнижчою в країнах Африки на південь від Сахари і Східної Азії - 2,1 і 2,2 на 100 000. У країнах Східної Азії співвідношення жінок і чоловіків становить 3,0, в Америці - 2,6. У Середземноморському регіоні загалом дослідження показують, що співвідношення жінок до чоловіків із РС збільшилося значно за останні десятиліття, що пояснити доволі важко [16–18, 75].

Причина такої різниці в ризику РС між чоловіками і жінками не повністю вивчена, можливо, така тенденція пов'язана зі змінами в низці факторів навколишнього середовища та соціальних чинників, а також можуть відігравати роль генетичні відмінності, що лежать в основі захворювання [16, 18, 74].

Деякі сезонні фактори впливають на клінічний перебіг РС. Наприклад, підвищена температура навколишнього середовища погіршує перебіг захворювання. Це стало відомо як феномен Утхоффа, останній був офтальмологом, який обстежував хворих на розсіяний склероз. Цей феномен є частим симптомом РС, який проявляється персистуючим затуманенням зору із втратою яскравості кольорів, яке пов'язане з підвищенням температури тіла, виникає за наявності оптичного невриту будь-якого походження, часто за запально-дем'єлінізуючого характеру процесу. Також спостерігається загальне погіршення симптоматики при підвищенні температури, наприклад в тесті з гарячою ванною. Це пояснюється тим, що при явищах дем'єлінізації швидкість проведення нервового імпульсу падає сильніше під час високої температури [76, 77].

1.3 Принципи діагностики та лікування РС

Важливим інструментом у діагностиці РС є методи нейровізуалізації, особливо МРТ. За її допомогою можна розгледіти дисемінацію в просторі гіперінтенсивних вогнищ ураження на T2-зваженому режимі. Накопичення контрасту гадолінію допомагає відобразити дисемінацію в часі. З метою однозначного визначення діагнозу користуються так званими критеріями МакДональда. Вони ґрунтуються на методах нейровізуалізації. Також, при люмбальній пункції, в лікворі у 88 % пацієнтів виявляються олігоклональні IgG 2-го типу (найчастіше дебют) або 3-го типу синтезу [78–94].

Для ефективної постановки діагнозу РС були розроблені критерії МакДональда. Вони названі на честь новозеландського вченого, який описав їх вперше в 2001 році. Згодом вони були переглянуті в 2005, 2010, 2016 роках. Останній перегляд відбувся в 2017 році. Встановлення діагнозу РС вимагає поєднання клінічної картини і радіологічних ознак [95].

Лікування РС складається з двох абсолютно різних етапів терапії хворих. Один етап – лікування загострень (або релапсів) захворювання, інший етап – профілактика повторних епізодів загострень. Для таких цілей призначаються абсолютно різні види лікарських засобів. Для лікування загострень захворювання призначають глюкокортикоїди (пульс-терапія метилпреднізолоном) [2, 47].

Надалі з метою запобігання повторним епізодам або уповільнення прогресування захворювання використовують окрему групу препаратів під назвою «хворобо-модифікуюча терапія» (ХМТ) РС – препарати, що змінюють перебіг розсіяного склерозу. Перші представники цього класу – глатирамеру ацетат (суміш синтетичних поліпептидів) та інтерферон $\beta 1$. Потім вчені розробили більш нові препарати – терифлуномід (інгібітор синтезу піримідинів), диметилфумарат (агоніст NRF2). Препарати другої лінії: фінголімод (інгібітор S1P), алемтузумаб

(моноклональні антитіла до CD52), кладрибін (аналог пуринів), наталізумаб (моноклональні антитіла до VLA4), окрелізумаб (моноклональні антитіла до CD20). Також використовуються інші препарати [96–111].

Мітоксантрон (який використовується за агресивного перебігу захворювання, за ВПРС), ритуксимаб (як і окрелізумаб, є моноклональним антитілом до CD20+ В-клітин), терифлуномід (інгібітор дигідрооротат дегідрогенази синтезу піримідинів - знижує рівень лімфоцитів у ЦНС, використовується при рецидивуючих формах), а також нещодавно схвалений FDA препарат офтанумаб (теж як і окрелізумаб є моноклональним антитілом до CD20+ клітин), який створено у вигляді ін'єкційної ручки, що дає змогу проводити введення препарату в домашніх умовах) [110, 111].

На цей момент прийнято використовувати або метод ескалації терапії: починати з першої лінії, потім у разі розвитку толерантності, важких побічних явищ або непереносимості, переходять до препаратів другої лінії, або метод індукції – призначення вискоєфективних препаратів від початку лікування [110, 112].

Крім того, використовується симптоматична терапія, спрямована на поліпшення загального стану, пом'якшення певних симптомів – вираженості нейропатичного болю, дисфункції сечостатевої системи, когнітивних розладів, супутніх психічних розладів [110–112].

1.4 Принципи оцінювання динаміки стану та ефективності лікування пацієнтів з РС

Будь-яке оцінювання стану хворого на РС є суб'єктивним. Різні спеціалісти можуть по різному оцінити статус пацієнта. Це обумовлює важкість оцінювання інтенсивності прогресування захворювання, особливо, якщо пацієнту доводилося змінювати лікаря. Для об'єктивізації оцінки стану хворого були розроблені певні шкали [95].

Оцінювання тяжкості хворого, його стану, вираженості загострення, ефективності лікування ґрунтується на шкалах EDSS (Expanded Disability Status Scale - розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації) та шкалах ушкодження функціональних системи (пірамідної, мозочкової, стовбурової, сечового міхура тощо) за Дж. Куртцке. Важливо розуміти, що на підставі шкали EDSS проводиться оцінка ступеня інвалідизації пацієнта [95, 113–115].

Для того, щоб якісно оцінити ефективність проведеної терапії хворим на РС було розроблено принципово новий підхід під назвою NEDA. NEDA – No evidence of disease activity (Відсутність ознак активності хвороби) також відома як свобода від активності хвороби, є новою метою для лікування даних хворих. Сенс полягає в тому, щоб лікувати людей з рецидивуючо - ремітуючим розсіяним склерозом за допомогою препаратів, що модифікують перебіг хвороби (ХМТ) [53, 116, 117]. Важливе досягнення стану :

- відсутність рецидивів
- відсутність збільшення інвалідності за шкалою EDSS
- відсутність нових або активних уражень на МРТ

Цей показник називають NEDA-3, оскільки він враховує три компоненти активності захворювання. Часто також використовують NEDA-4. Така шкала включає ще показники атрофії мозку за даними нейровізуалізації [116, 117].

Раніше лікування людей з рецидивуючо - ремітуючим розсіяним склерозом було направлено тільки на зменшення кількості рецидивів. Пацієнту з РС починали давати помірно ефективний препарат з групи ХМТ. Переходили до препаратів другої лінії або більш новітніх препаратів лише після того, як перший демонстрував свою неефективність. Але при цьому вже відбувався прорив активності хвороби у вигляді релапсу, оскільки тільки так можна було зрозуміти, що препарат виявився неефективним [110, 111].

Але активність РС проявляється не лише рецидивами. Прояви запалення не завжди демонструються рецидивами або серйозними змінами клінічної симптоматики. Така непомітна активність РС може означати, що у пацієнта відбуваються зміни, спричинені РС, які можна побачити лише на нейровізуалізації. Мета NEDA - досягти такого стану, коли пацієнт досягає свободи від непомітної активності хвороби, а тим паче від видимих змін у клініці розсіяного склерозу [113–115].

Слід відзначити, концепція "Відсутність ознак активності хвороби", на якій також базується контроль лікування хворих на РС, виявилася успішною. Концепція цього методу полягає в тому, щоб почати лікування препаратами, що модифікують перебіг хвороби (ХМТ), якомога швидше після встановлення діагнозу. Це запобігає накопиченню симптомів і подальшому пошкодженню речовини головного мозку [113–115].

1.5 Тривожність, депресія та якість життя при РС

За умови своєчасної діагностики, коли налагоджено працює система сімейний лікар – невролог, прогноз для життя сприятливий. Дуже важливо при призначенні лікування таких пацієнтів притримуватися 2-етапної терапії – грамотне купірування гострого релапсу та якісна підтримка та профілактика рецидивів. Також важливо використовувати сучасні препарати, які модифікують перебіг розсіяного склерозу, оскільки вони показали більшу ефективність за препаратів першого покоління. При правильному веденні пацієнтів з РС, їхнє життя не буде відрізнятися ні за якістю, ні за тривалістю від здорових людей. Це стосується пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу РС. Пацієнти з первинно- або вторинно-прогресуючим типом перебігу схильні до швидкого погіршення клінічного стану та більш ранньої інвалідації. Тому дуже важливо притримуватися тактики NEDA для контролю лікування пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом

перебігу РС, оскільки це зменшує ризики переходу у вторинно-прогресуючий тип перебігу РС [53, 95, 113–117].

Слід зауважити, що окрім фізичних проявів, РРРС значно впливає на психічне здоров'я. Тривожність та депресія поширені серед зазначеної когорти пацієнтів. Дослідження постійно підкреслюють зв'язок між РРРС та збільшеними рівнями тривожності та депресії, що впливає на загальну якість життя хворих. Дослідження показують, що особи, які отримали діагноз РРРС, мають вищий ризик розвитку тривожності та депресії, порівнюючи з загальною популяцією [19–27].

Метааналіз Marrie et al. (2015) показав, що поширеність депресії серед пацієнтів з РРРС є приблизно у два рази вищою, ніж у загальній популяції. Також було виявлено значно вищу поширеність тривожних розладів у цій категорії пацієнтів, як показали дослідження Feinstein et al. (2014) та Solaro et al. (2018) [118–121].

Існує кілька факторів, які сприяють підвищеній схильності пацієнтів з РРРС до тривожності та депресії. Непередбачуваність загострень РРРС та їхній можливий вплив на повсякденне функціонування часто спричиняють почуття невизначеності, що веде до тривожності. Фізичні симптоми, такі як втома, біль та порушення когнітивних функцій, також можуть сприяти розвитку депресії [19–27, 118].

Біопсихосоціальна модель підкреслює взаємозв'язок біологічних, психологічних та соціальних факторів у розвитку тривожності та депресії, пов'язаних з РРРС. Нейрозапалення, демієлінізація та ураження нейронів при РРРС можуть безпосередньо впливати на ділянки мозку, які регулюють настрій. Крім того, психологічні стресори, такі як страх прогресування інвалідності та соціальні наслідки, такі як обмежена мобільність та змінені міжособистісні відносини, загострюють ці стани психічного здоров'я [19, 21, 118, 119].

Рішення проблем тривожності та депресії у пацієнтів з РРРС потребує комплексного підходу. Фармакологічні засоби, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), довели свою ефективність у лікуванні цих станів. Крім того, включення модифікацій у спосіб життя, технік управління стресом та підтримки соціальних мереж у режим лікування може значно покращити психічне самопочуття [20, 118, 122].

Отже, тривожність і депресія поширені серед осіб з РРРС, що значно впливає на їх якість життя. Розуміння багатогранності цих станів та впровадження комплексних втручань є ключовими для ефективного управління психічними аспектами РРРС. Додаткові дослідження, що спрямовані на налаштування терапевтичних стратегій та протоколів раннього втручання є важливими для зменшення впливу тривожності та депресії у пацієнтів з РРРС [123].

Ми не обмежувалися виключно літературним оглядом, за потреби пояснення специфічних методів та методик, а також аналізу та порівняння отриманих даних, додаткова інформація наводиться й у наступних розділах дисертації.

Резюме

Отже, розсіяний склероз – досить поширене аутоімунне захворювання центральної нервової системи. Епідеміологічні дослідження останніх років доводять невідоме зростання кількості хворих на РС у світі.

Незважаючи на драматичний прорив у лікувальних підходах РС, це захворювання залишається значним соціально-економічним тягарем, особливо для країн з невисокими економічними показниками. Це пов'язано з одного боку з віковими піками захворюваності на РС (у більшості випадків РС дебютує у молодому віці), а з іншого боку – з

прямими та непрямими економічними та соціальними втратами внаслідок РС, з навантаженням на систему охорони здоров'я тощо.

Сучасна концепція визначає етіологію РС як мультифакторну. Встановлено вплив географічних чинників на поширення РС у світі, проте й досі залишаються до кінця не вивченими питання впливу сезонних чинників на перебіг РС.

На сьогодні чітко визначена діагностична роль МРТ при РС, проте ще й досі не уточнено прогностичні можливості морфометричних індексів атрофії мозку.

Не зважаючи на те, що тривожність та депресивні прояви характерні для більшості хронічних аутоімунних захворювань, проте особливості їхнього розвитку при РППС, їхня роль у перебігу РС потребують уточнення.

Таким чином, враховуючи дані літератури, вивчення комплексу клінічних особливостей розвитку РППС, впливу сезонних, психоемоційних чинників, морфометричних показників на перебіг та прогнозування перебігу РППС, є актуальним та перспективним дослідженням.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. ЗАГАЛЬНА ТА КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження. Критерії включення та виключення

Дослідження у рамках дисертаційної роботи було проведено на кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету (Дніпро, Україна). Період обстеження пацієнтів відбувався з 2019 по 2022 рік та проводився на базі Комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова Дніпропетровської обласної ради» у місті Дніпро, Україна.

Дослідження проводились із дотриманням усіх етичних стандартів, визначених в Гельсінській декларації про етичні засади медичних досліджень з участю людей, та Загальній декларації ЮНЕСКО про біоетику і права людини, після погодження комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету

Перед проведенням будь-яких процедур, включених у рамки дослідження, всі учасники надавали інформовану згоду на участь у дослідженні, на проведення процедур даного дослідження, а також на збирання та обробку даних.

Відбір пацієнтів для участі у дослідженні у відповідності до критеріїв включення та виключення.

Критерії включення до дослідження:

1. Здатність і бажання пацієнта підписати інформовану згоду на участь у дослідженні, а також виконати процедури дослідження.
2. Установлений діагноз «Розсіяний склероз, рецидивуюче-ремітуючий перебіг» (згідно критеріїв McDonald перегляду 2017 року).

3. Вік пацієнта від 18 до 65 років

Критерії виключення:

1. Черепно-мозкова травма в анамнезі.
2. Зловживання алкоголем та/або наркотичними речовинами в анамнезі.
3. Онкологічні захворювання.
4. Оперативні втручання на мозку в анамнезі.
5. Тяжкі декомпенсовані супутні захворювання.
6. Наявність будь-якої іншої неврологічної патології, яка б могла зумовити появу симптоматики.
7. Наявність у хворого іншого типу перебігу РС: ППРС, ВПРС тощо.
8. Наявність психічних розладів в анамнезі (у тому числі, порушення емоційної сфери, розлади когнітивних функцій тощо).
9. Протипоказання до проведення МРТ.

Дизайн. Під час планування дослідження було розроблено його дизайн, який включав п'ять етапів. На першому етапі було здійснено огляд літературних даних з обраної теми, а також визначався обсяг вибірки. Другий, третій та четвертий етапи включали проведення поглибленого проспективного клініко-неврологічного, нейропсихологічного та нейровізуалізаційного обстежень пацієнтів. На заключному, п'ятому, етапі проводилася статистична обробка та аналіз отриманих даних, виявлялися основні прогностичні чинники, що впливають розвиток перебіг РПРС з метою розробки прогностичної моделі.

2.2. Обсяг вибірки та його обґрунтування.

Усі обстежені хворі – жителі Дніпропетровської області, що перебували на лікуванні у відділенні неврології №1 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» ДОР» протягом 2019-2022 років.

За даними Держкомстату України (https://ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2022/ds/kn/arh_kn2022_u.html), чисельність постійного дорослого населення (старше 18 років) у Дніпропетровській області на 1 січня 2022 р. складала 3 089 842 осіб. Отже, із розрахунку захворюваності на РС в країні 60,2 на 100 тис. населення (дані 2017 р.) [16, 124–126] та епідеміологічні дані про розповсюдженість РС у європейській популяції на рівні 100 на 100 тисяч населення [17], кількість населення області, що потенційно може страждати на РС (цільова популяція) складає від 1 860 до 3 090 осіб (в середньому 2 475 осіб). Отже генеральна сукупність дослідження у Дніпропетровському регіоні дорослих осіб, що потенційно страждають на розсіяний склероз складає $N=2\,475$ осіб.

Ураховуючи що рецидивуючо-ремітуючий перебіг захворювання реєструється у 85% пацієнтів з РС, генеральна сукупність дослідження у Дніпропетровському регіоні дорослих осіб, що потенційно страждають на РРРС складає $N=2\,104$ осіб.

За даними Атласу з РС [16], об'єднаний рівень первинної захворюваності в країнах, що аналізуються, становить 2,1 (95 % ДІ 2,09 – 2,12) на 100 000 осіб на рік. Отже, щорічно кількість людей, що можуть потенційно захворіти на РС у Дніпропетровській області складає 65 осіб, з них на РРРС 55 осіб (1,8 %; 95 % ДІ 1,67 – 1,92).

Дослідження проводилося на вибірковій сукупності, одиниці спостереження відбиралися із генеральної сукупності. Репрезентативність вибіркової сукупності забезпечувалася типологічними властивостями вибірки (хворі на РРРС) та розрахунком необхідної кількості спостережень за формулою [127]:

$$n = deff \times \frac{N \times p \times q}{\frac{d^2}{Z_{\alpha}^2} (N-1) + p \times q},$$

де n – необхідний обсяг вибіркового дослідження;

$deff$ – ефект дизайну, у нашому випадку 1, оскільки у дослідженні вивчається проста випадкова вибірка;

N – розмір генеральної сукупності;

p – відносний показник, що вивчається (оцінена пропорція у вигляді десяткового відсотка);

q – величина, зворотна до p ($100 - p$);

d – бажана абсолютна точність (максимальна прийнятна помилка спостереження) – 5 % (0,5);

Z_{α} – значення довірчого коефіцієнту t , необхідне для розрахунку довірчого інтервалу $1-\alpha$ ($Z_{95}=1,96$).

Для подальших розрахунків було використано дані, що в українській популяції може бути щорічний приріст захворюваності на РС в 2,1 % [16].

Використовуючи значення змінних ($N=2\ 104$, $p=1,8\ %$; $q=100\ % - 1,8\ % = 98,2\ %$), $Z_{95}=1,96$, $d=5\ %$ було проведено розрахунок необхідного мінімального розміру вибірки:

$$n = 1 \times \frac{2104 \times 1,8 \times 98,2}{\frac{5^2}{1,96^2} (2104 - 1) + 1,8 \times 98,2} = 26,83 \approx 27 \text{ (осіб)}$$

Розрахована необхідна кількість спостережень складає 27 осіб, приймаючи те, що розмір групи порівняння має бути також самого обсягу, отримуємо необхідний обсяг дослідження з 2-х груп порівняння $n=54$ особи, з 3-х груп порівняння $n=81$ особа, з 4-х груп порівняння $n=108$ осіб. Обсяг дослідження з 2-х груп порівняння кореспондується з розрахованою кількістю осіб, що можуть захворіти у регіоні на РРС протягом року (55 осіб), що підтверджує коректність проведених розрахунків.

Розрахована необхідна кількість спостережень складає 54 особи, а розмір генеральної вибірки для Дніпропетровського регіону хворих, що страждають на РРРС 2 104 особи. Отже, загальний обсяг дослідження з 105 осіб є достатньою кількістю спостережень для отримання статистично значущих результатів при похибці I типу $\alpha=5\%$ та розподілі обстежених на 2 групи або 3 групи порівняння. Рекомендованою потужністю дослідження є 80% [127], згідно наших даних, рівень потужності дослідження, якої вдалося досягти, складає 93% (рис. 2.1), що є підтвердженням достатності обсягу спостереження.

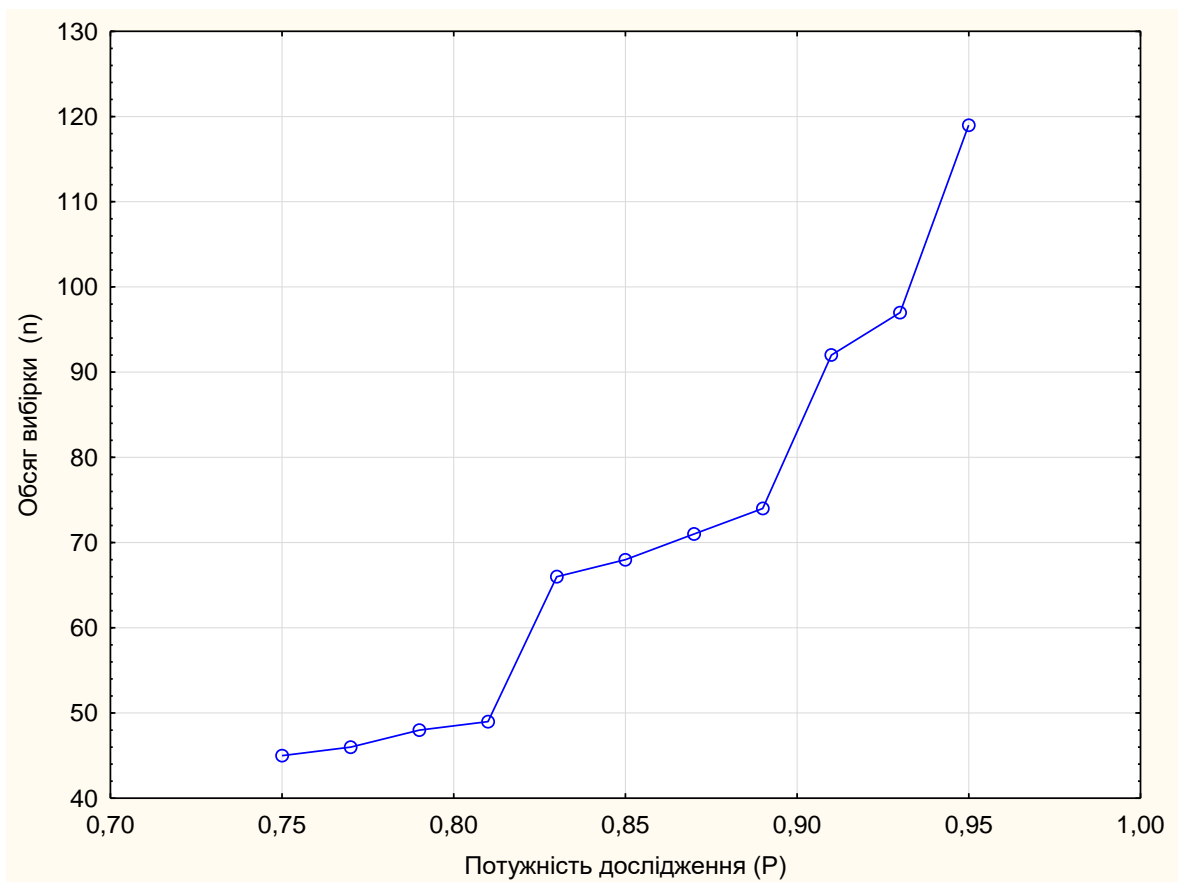


Рис. 2.1. Залежність потужності дослідження від обсягу вибіркової сукупності у хворих на РРРС Дніпропетровської області

2.3 Загальна клінічна характеристика обстежених хворих

У дослідження було включено 105 пацієнтів з підтвердженим діагнозом РРРС. Серед пацієнтів, включених у дослідження, було 74

жінки (70,5 %) та 31 чоловік (29,5 %). Вік пацієнтів з РРРС, що брали участь у дослідженні, варіював від 18 до 49 років, із середнім віком 31,9 року (95% довірчий інтервал (ДІ) від 30,6 до 33,3 років).

Найбільша частка обстежених припадає на вікову групу від 25 до 40 років – 80 (76,2 %) осіб. За віко-статевим розподілом обстежених (рис.2.2) спостерігалися специфічні для хвороби особливості із переважанням у структурі жінок віком 30 – 35 років – 19 осіб (25,7 % серед даної групи за статтю). Співвідношення жінок до чоловіків у дослідженій вибірці загалом склало 2,4 : 1 та було найбільшим 4,3 : 1 у віковій групі 20 – 25 років, що в цілому відображає епідеміологічні особливості захворювання. Статистично значущих розбіжностей у віковому розподілу обстежених у групах за статтю не було виявлено ($p=0,343$).

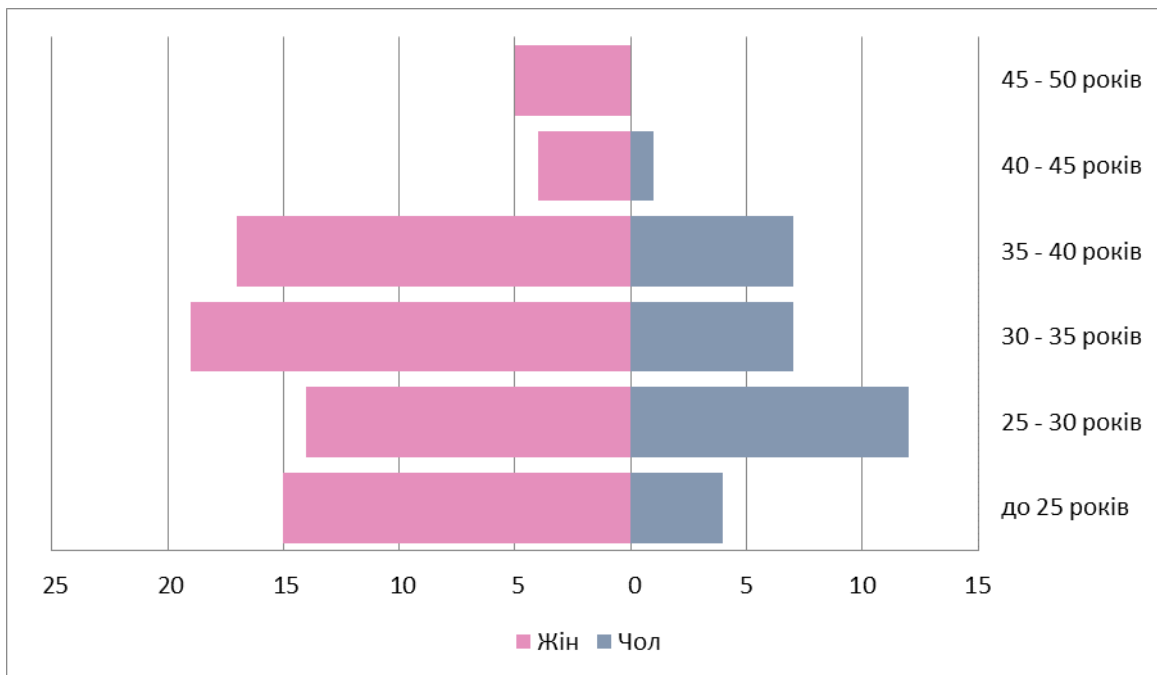


Рисунок 2.2. Віко-статевий розподіл обстежених хворих (абсолютна кількість хворих у відповідній групі за статтю)

Результати обстеження хворих аналізувалися за групами на підставі розподілу за EDSS і окремо, враховуючи те, що стратегія

лікування безпосередньо пов'язана із клінічними станами, за отриманням хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ) РС.

Розподіл досліджуваної вибірки хворих за EDSS (табл. 2.1) показав, що найбільша частка серед обстежених мала оцінку у 2 бали за шкалою інвалідизації, серед жінок – 27,0 %, серед чоловіків – 22,6 %, загалом – 25,7 %. Найбільша частка хворих – 85 осіб (81,0 %) мали оцінки за шкалою EDSS у 1,5 – 3,5 бали без статистично значущих розбіжностей за статтю ($p=0,699$). Водночас найвища оцінка у 5,5 балів спостерігалася лише у 1-ї жінки.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих на РППС за шкалою інвалідизації EDSS у групах за статтю

Бал EDSS	Характеристика статусу інвалідності	Жінки		Чоловіки		Усі обстежені	
		п	%	N	%	N	%
1 бал	Без інвалідності, мінімальні ознаки в 1-й ФС	4	5,4	2	6,5	6	5,7
1,5 бали	Відсутність інвалідності, мінімальні ознаки в більш ніж в 1-й ФС	13	17,6	4	12,9	17	16,2
2 бали	Мінімальна інвалідність в 1-й ФС	20	27,0	7	22,6	27	25,7
2,5 бали	Легка інвалідність в 1-й ФС або мінімальна інвалідність у 2-х ФС	4	5,4	4	12,9	8	7,6
3 бали	Помірна інвалідність в 1-й ФС або легка інвалідність у 3-х або 4-х ФС. Без перешкод для ходьби	8	10,8	7	22,6	15	14,3
3,5 бали	Помірна інвалідність в 1-й ФС і більш ніж мінімальна інвалідність у декількох інших. Без перешкод для ходьби	14	18,9	4	12,9	18	17,1
4 бали	Значна втрата працездатності, є самотійність та	6	8,1	1	3,2	7	6,7

	працездатність. Може пройти без сторонньої допомоги та відпочинку 500 м						
<i>Продовження табл. 2.1</i>							
4,5 бали	Значна втрата працездатності, є самостійність та працездатність, потребує мінімальної допомоги. Може пройти без сторонньої допомоги та відпочинку до 300 м	2	2,7	1	3,2	3	2,9
5 балів	Серйозна інвалідність, що заважає повноцінній повсякденній діяльності та здатності працювати. Може пройти без сторонньої допомоги та відпочинку 200 м	2	2,7	1	3,2	3	2,9
5,5 балів	Серйозна інвалідність, що перешкоджає повноцінній повсякденній діяльності. Може пройти без сторонньої допомоги та відпочинку 100 м	1	1,4	0	0	1	1,0
Всього	-	74	100	31	100	105	100

Примітка. ФС – функціональна система

Отже, у вибірку досліджуваних увійшло багато осіб на початкових етапах розвитку РС, які пов'язані з незначними обмеженнями працездатності повсякденної і фізичної активності, що дозволило проаналізувати прогресування неврологічного дефіциту у хворих на РППС. Враховуючи те, що ступінь інвалідизації $EDSS \leq 3,5$ визначається як легкий, і більшість пацієнтів мала саме такий її рівень, їх було розподілено до групи 1 дослідження, пацієнтів із показником $3,5 < EDSS \leq 6,5$ балів – у 2 групу помірного ступеню інвалідизації.

Доцільність саме такого розподілу була підтверджена за допомогою кластерного аналізу, який після ієрархічного алгоритму

кластеризації на підставі побудованої дендрограми (рис. 2.3) візуально показав оптимальну кількість груп у два кластери.

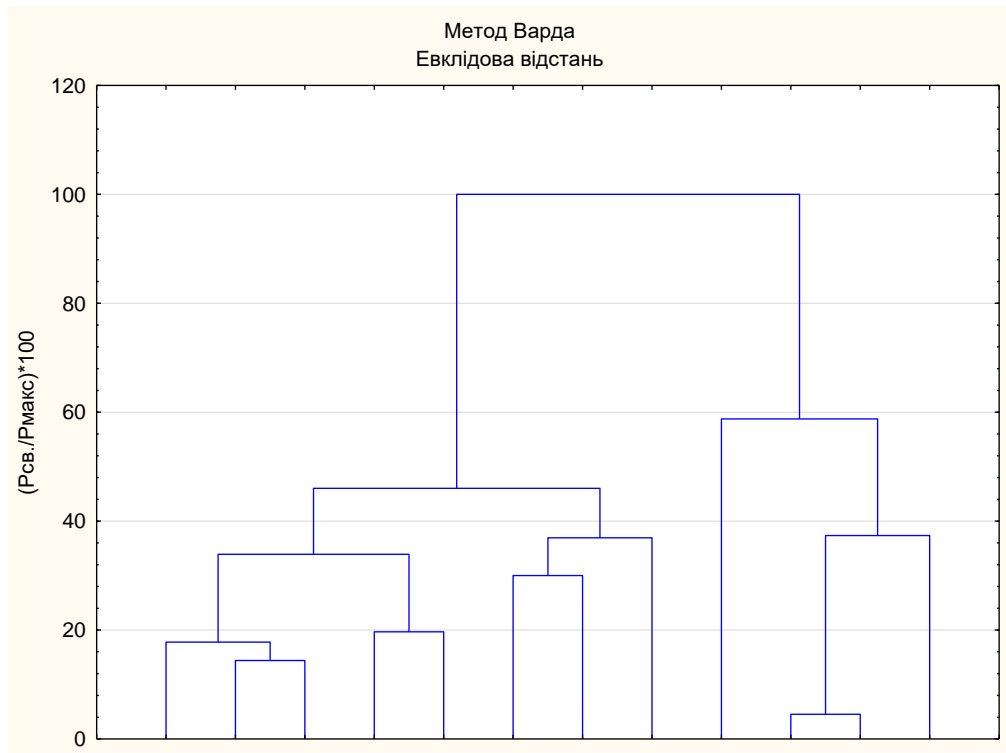


Рис. 2.3. Дендрограма ієрархічної кластеризації обстеженої вибірки хворих на PPPC (n=105) за результатами їхнього обстеження

Розподіл на кластери практично збігався з розподілом на групи за оцінкою EDSS – усі віднесені до одного кластеру мали $EDSS \leq 3,5$ балів, до іншого кластеру увійшли усі хворі з $EDSS > 3,5$ балів, також до нього ввійшла частина пацієнтів із нижчими оцінками за шкалою інвалідизації ($p=0,985$).

Розподіл хворих на групи дослідження та загальну характеристику обстежених хворих наведено у таблиці 2.2.

За статтю більшість серед обстежених склали жінки – 49 осіб (67,1 %) у 1-й групі, 25 (78,1 %) – у 2-й групі. Статистично значущих розбіжностей між групами за статтю не виявлено ($p=0,255$).

Більшість обстежених представлена хворими у віці від 25 до 35 років (52,4 % серед усіх обстежених), водночас у 2 групі спостерігалася більша частка обстежених у віковій групі старше 40 років (21,9 % проти

9,6 % у 1 групі), однак ці розбіжності не мали статистично значущого рівня ($p=0,164$). Не було виявлено розбіжностей між групами і загалом за віковим розподілом ($p=0,267$) і за середніми віковими характеристиками (рис. 2.4).

Таблиця 2.2

Віко-статеві та ХМТ характеристики обстежених хворих на РРРС

Характеристики	Усі обстежені	Група 1	Група 2	<i>p</i>
Загальна кількість, n (%)	105 (100,0)	73 (69,5)	32 (30,5)	-
<i>Стать, n (%)</i>				
жінки	74 (70,5)	49 (67,1)	25 (78,1)	0,255
чоловіки	31 (29,5)	24 (32,9)	7 (21,9)	
<i>Розподіл за віком, n (%)</i>				
до 25 років	15 (14,3)	10 (13,7)	5 (15,6)	0,267
від 25 до 30 років	25 (23,8)	21 (28,8)	4 (12,4)	
від 30 до 35 років	30 (28,6)	20 (27,4)	10 (31,3)	
від 35 до 40 років	21 (20,0)	15 (20,5)	6 (18,8)	
40 років і старше	14 (13,3)	7 (9,6)	7 (21,9)	
<i>Вікові характеристики, M (SD)</i>				
Середній вік, років	31,9 (6,95)	31,5 (6,7)	32,9 (7,53)	0,225
Вік перших симптомів, років	25,9 (5,45)	25,5 (5,4)	27,0 (5,52)	0,361
Вік постановки діагнозу, років	26,5 (5,47)	25,9 (5,4)	27,7 (5,51)	0,182
Час від перших симптомів до постановки діагнозу, місяці	9,9 (7,7)	9,3 (7,39)	11,3 (8,34)	0,231
<i>ХМТ</i>				
не отримували	58 (55,2)	26 (35,6)	32 (100,0)	<0,001

отримували	47 (44,8)	47 (64,4)	0 (0)	
------------	-----------	-----------	-------	--

Примітка. p – розбіжності між групами за χ^2 Пірсона для якісних ознак, за t критерієм Ст'юдента для кількісних

Вік хворих на РРРС, включених до дослідження коливався від 18 до 49 років і складав у середньому 31,9 (95 % ДІ 30,6 – 33,3) років без статистично значущих розбіжностей між групами: 31,5 (95 % ДІ 30,0 – 33,1) та 32,9 (95 % ДІ 30,2 – 36,6) років відповідно у 1-й та 2-й групах ($p=0,361$).

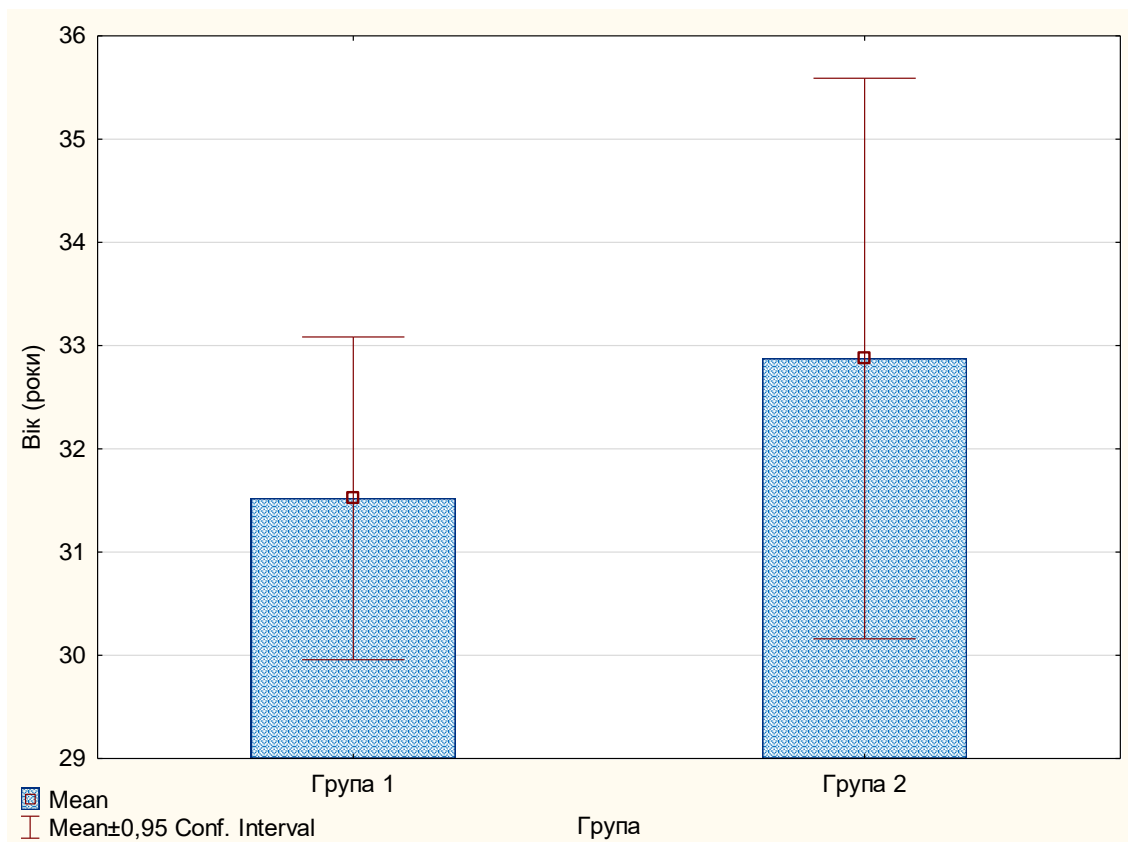


Рис. 2.4. Середній вік обстежених хворих на РРРС за групами дослідження (середня арифметична та 95% ДІ)

При розподілі груп за прийомом ХМТ також не було визначено розбіжностей між групами за гендерних розподілом та середнім віком (відповідно $p=0,420$ та $p=0,225$).

Щодо розподілу груп, визначених за ступенем інвалідизації за отриманням ХМТ, то відзначалися суттєві розбіжності ($p<0,001$),

пов'язані з тим, що ніхто з 2 групи не отримував ХМТ, що є, як доведенням її ефективності, так і підтвердженням того, що за даним чинником, який має свій незалежний вплив на результати, потрібно проводити окремий порівняльний аналіз, що і здійснювалося у роботі.

Щодо таких характеристик, як вік перших симптомів ($p=0,361$), вік постановки діагнозу ($p=0,182$), час від перших симптомів до постановки діагнозу у місяцях ($p=0,231$), то за ними не визначалося розбіжностей у групах аналізу, тоді як спостерігалися розбіжності при розподілі за ХМТ (табл. 2.3; рис. 2.5).

Таблиця 2.3

Статеві та вікові характеристики обстежених хворих розподілених за отриманням ХМТ

Характеристики	Усі обстежені	ХМТ-	ХМТ+	<i>p</i>
Загальна кількість, <i>n</i> (%)	105 (100,0)	58 (55,2)	47 (44,8)	-
<i>Стать, n (%)</i>				
жінки	74 (70,5)	39 (67,2)	35 (74,5)	0,420
чоловіки	31 (29,5)	19 (32,8)	12 (25,5)	
<i>Вікові характеристики, M (SD)</i>				
Середній вік, років	31,9 (6,95)	31,2 (7,35)	32,9 (6,39)	0,225
Вік перших симптомів, років	25,9 (5,45)	27,2 (5,77)	24,4 (4,64)	0,008
Вік постановки діагнозу, років	26,5 (5,47)	27,7 (5,75)	24,9 (4,7)	0,008
Час від перших симптомів до постановки	9,9 (7,7)	9,9 (7,14)	9,9 (8,43)	0,987

діагнозу, місяці				
------------------	--	--	--	--

Примітка. p – розбіжності між групами за χ^2 Пірсона для якісних ознак, за t критерієм Ст'юдента для кількісних

Під час формування груп за застосуванням ХМТ відзначаються розбіжності за віком перших симптомів ($p=0,008$) та віком постановки діагнозу ($p=0,008$), які вищі серед пацієнтів, що не отримували хворобомодифікуючої терапії (рис. 2.5).

При розподілі за прийомом ХМТ відзначаються розбіжності за віком перших симптомів ($p=0,008$) та віком постановки діагнозу ($p=0,008$), які вищі серед пацієнтів, що не отримували ХМТ (рис. 2.5).

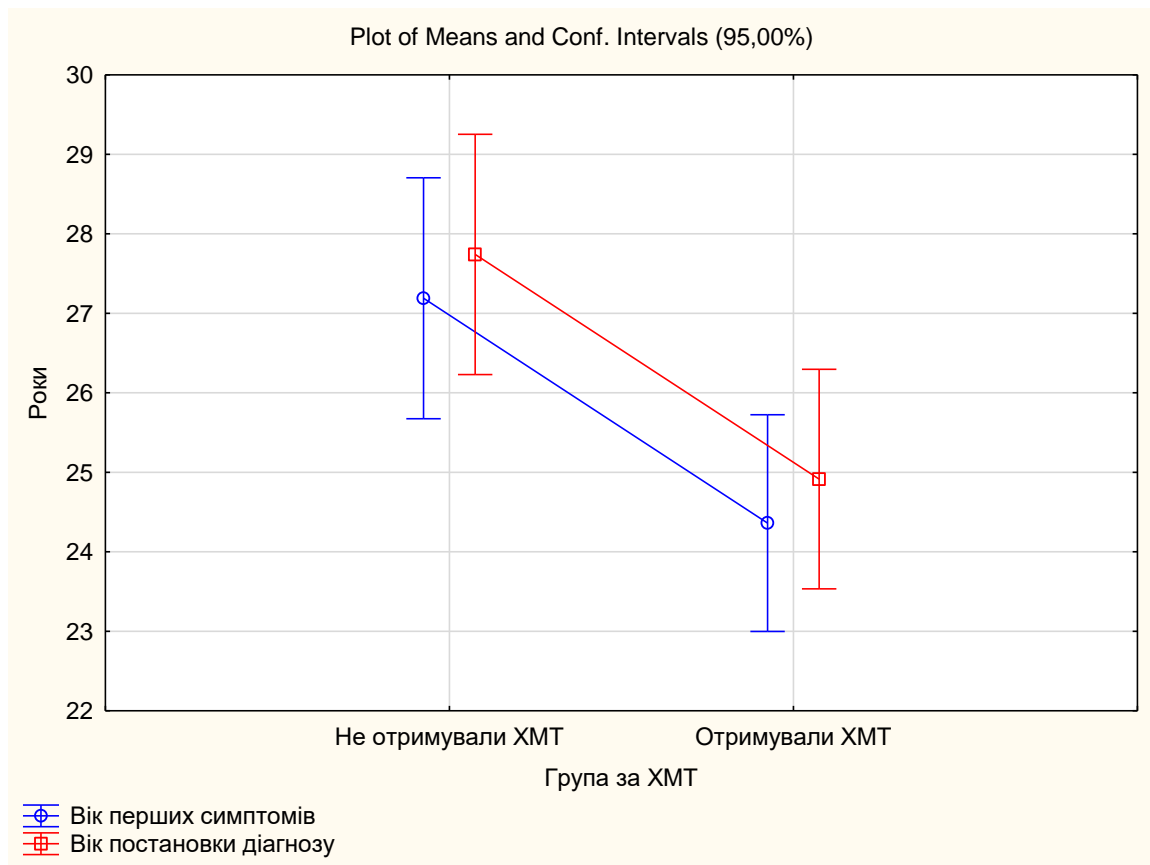


Рис. 2.5. Середній вік перших симптомів та постановки діагнозу (років) у обстежених хворих на РРРС за групами в залежності від застосування ХМТ (середня арифметична та 95% ДІ)

Отже, проведене співставлення груп дослідження (групи 1 та

групи 2) показало, що вони істотно не відрізняються між собою за загальними за віко-статевими характеристиками ($p > 0,05$), що підтверджує їхню зіставність та дозволяє коректно порівнювати за іншими параметрами.

2.4 Характеристика методів дослідження

З метою оцінювання психоемоційного стану пацієнтів використовувалися валідизовані психодіагностичні шкали: для визначення та оцінювання ступеня тяжкості депресивних проявів використовувалася шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory - BDI), а з метою оцінювання тривожних проявів-шкала тривожності Спілбергера – Ханіна (State – Trait Anxiety Inventory - STAI).

Оцінка за BDI. Для виявлення та детального аналізу симптомів депресії та з метою характеристики даного розладу була використана широко застосовувана методика – оцінка за BDI [128]. Цей метод являє собою опитувальник пацієнта для самостійного заповнення. Він включає 21 категорію, що охоплює різні аспекти емоційного стану. Кожна категорія містить певну кількість тверджень, що відображають різні прояви депресії. Кожне твердження оцінюється певною кількістю балів залежно від ступеня виразності симптомів. Пацієнта просять прочитати твердження і вибрати один варіант, який найкраще відображає його стан за останні 2 тижні, включно з днем огляду. Після заповнення опитувальника пацієнтом обчислюється загальний бал шляхом додавання всіх отриманих балів. Різні категорії характеристик відповідають різним аспектам депресії: наприклад, категорії з 1 по 13 спрямовані на виявлення когнітивно-афективних проявів, а категорії з 14 по 21 – на соматичні. Таким чином, застосування цієї методики дає змогу не тільки встановити наявність депресивного розладу та визначити його ступінь тяжкості, але й більш детально досліджувати та

характеризувати цей стан. Інтерпретація результатів BDI представлена нижче:

- 0 - 9 балів - норма;
- 10 - 15 балів - легкий ступінь тяжкості депресії;
- 16 - 19 балів - помірний ступінь тяжкості депресії;
- 20 - 29 балів - середній ступінь тяжкості депресії;
- 30 - 63 балів - тяжка депресія.

Оцінка тривожності за STAI. Для більш детального вивчення та характеристики рівня тривожності у пацієнтів було застосовано шкалу, розроблену С.Д. Spielberger та його співавторами [129], а потім адаптована Ю.Л. Ханіним – шкала Спілбергера-Ханіна. Пацієнтам запропоновано самостійно заповнити опитувальник, поділений на дві частини – частина реактивної (ситуативної) тривожності (РТ або СТ) (відображає поточний емоційний стан) та частина особистісної тривожності (ОТ) (характерологічна риса) – кожна із яких містить 20 тверджень (всього 40 тверджень). Праворуч представлені варіанти відповідей, що відображають ставлення пацієнта до кожного твердження: від «Ні, це не так», «Мабуть, так», «Вірно, «Цілком вірно». Кожному варіанту відповіді відповідає певна кількість балів: від 1 до 4. Крім того в кожній частині є як прямі, так і зворотні твердження. Рівень РТ та ОТ обчислюється окремо з використанням відповідних формул.

Формула для обчислення РТ: сума балів за прямі твердження-сума балів за зворотні твердження+ 50=РТ;

Формула для обчислення ОТ: сума балів за прямі твердження-сума балів за зворотні твердження+ 35=ОТ;

Інтерпретація результатів:

- 0 – 30 балів – низький рівень тривожності;
- 30 – 45 балів – помірний рівень тривожності;
- 45 балів – високий рівень тривожності.

Нейровізуалізація. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є неінвазивним методом дослідження, що дає змогу отримати зображення структур ЦНС. У порівнянні з іншими методами нейровізуалізації, такими як комп'ютерна томографія, МРТ вважається одним з найбезпечніших, оскільки не включає використання іонізуючого випромінювання. У дослідженні використовувався магнітно-резонансний томограф Toshiba Vantage з індукцією магнітного поля 1,5 Тесла (рік виробництва – 2009). Проводилося якісне і кількісне візуальне оцінювання всіх томограм. Для виявлення та оцінювання ступеня атрофії паренхіми ГМ використовувалося кількісне оцінювання, що включає обчислення двох лінійних морфометричних індексів атрофії. Ці індекси є відносними величинами, що відображають обсяг тканини головного мозку в конкретних ділянках [130]. Один із цих індексів, а саме індекс Сільвієвої борозни (Sylvian fissure ratio – SFR), вимірювався для оцінювання кіркової атрофії. Бікаудальний індекс (Bicaudate ratio – BCR) обчислювався для визначення атрофії підкіркового типу. Формули для розрахунку цих індексів наведені нижче:

SFR: Ширина латеральної борозни/Транспінеальний внутрішньочерепний діаметр.

BCR: Відстань між передніми рогами бічних шлуночків/Внутрішній діаметр черепа.

Статистичні методи. Обробка результатів дослідження проводилась за допомогою персонального комп'ютера з використанням програмних продуктів Microsoft Excel (Microsoft Office 2016 Professional Plus, Open License 67528927), STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та MedCalc Statistical Software trial version 20.305 (MedCalc Software, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).

Застосовувалися методи описової і аналітичної біостатистики та багатовимірного статистичного аналізу (логістичний регресійний аналіз, аналіз виживаності, кластерний аналіз, ROC - аналіз).

Перевірку гіпотези нормальності розподілу серед досліджуваних кількісних ознак проводили за критерієм Шапіро-Уїлка (SW-W) та критерію Колмогорова-Смірнова (D) з виправленням Ліллефорса, перевірку рівності дисперсій – із допомогою критерію Левіна.

За нормального розподілу застосовували параметричні характеристики і методи аналізу: середню арифметичну (M), стандартне відхилення (SD), 95% довірчий інтервал для середньої (95% ДІ), критерій Стьюдента для залежних (T) і незалежних вибірок (t). Для даних, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували непараметричні характеристики і критерії: медіану (Me), міжквартильний розмах (25 %;75 %) – 25 та 75 процентилі відповідно, для порівняння двох незалежних вибірок U-критерій Манна-Уїтні, для оцінювання динамічних змін – T критерій Вілкоксона [131–133].

Для описання відносних величин використовувалися статистичні характеристики: кількість спостережень (n), відносні величини (%), 95 % довірчий інтервал (ДІ), рівень статистичної значущості (p). Довірчі інтервали для відносних величин розраховувалися за методом Вальда з нормальною апроксимацією. Оцінювання достовірності відмінностей номінальних змінних проводилася за критерієм Хі-квадрат (χ^2) Пірсона в тому числі з поправкою Йейтса на безперервність для малих частот та значень показників близьких до 0 або 100 %.

Продився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s). Коефіцієнт кореляції у діапазоні $0,7 \leq |r_s| < 1$ вказував на сильний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |r_s| < 0,7$ – на зв'язок середньої сили; $0 < |r_s| < 0,3$ – на слабкий кореляційний зв'язок [Біостатистика: підручник для студентів [134].

Проводився простий парний і множинний логістичний регресійний аналіз. Простий логістичний регресійний аналіз включав розрахунок відношення шансів (ВШ, англ. odds ratio - OR) із 95 % ДІ. Якщо ВШ знаходився у діапазоні від 0 до 1 – це оцінювалося як

відповідність зниженню ризику виникнення небажаної події, відношення шансів, яке дорівнювало 1, означало, що несприятливий результат може статися в обох порівнюваних групах з однаковою ймовірністю, чим більше було ВШ, тим ймовірніше була поява події у групі порівняння [131–134].

Для визначення дискримінаційної здатності показників проводився ROC-аналіз (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis), що включав побудову та аналіз кривих операційних характеристик, визначення площі під ROC-кривою (AUC - Area under the curve) зі стандартною похибкою площі під кривою та 95 % довірчим інтервалом (95 % ДІ); показників чутливості (Se) та специфічності (Sp).

Значення площі під ROC кривою інтерпретували у показниках діагностичної точності: $0,9 \leq \text{AUC}$ – відмінна; $0,8 \leq \text{AUC} < 0,9$ – добра; $0,7 \leq \text{AUC} < 0,8$ – середня; $0,6 \leq \text{AUC} < 0,7$ – незадовільна; значення $0,5 \leq \text{AUC} < 0,6$ вказує на непридатність методу [135].

Для оцінювання часу до настання події використовувався аналіз виживаності з оцінюванням функції виживання за допомогою методу Каплана-Майєра; для характеристики середнього рівня тривалості життя використовувався показник медіани виживаності з 95 % ДІ, що характеризує момент часу, до якого доживає половина (50 %) спостережуваної сукупності; для оцінювання достовірності різниці показників виживаності застосовувався лог-ранговий тест (log-rank test) з поправкою Йейтса на безперервність; для оцінювання впливу чинників використовували регресію пропорційних ризиків Кокса з визначенням відношення ризиків (BP, HR hazard ratio) [131, 133].

Критичне значення рівня статистичної значимості (p) для всіх видів аналізу приймалося $< 5\%$ ($p < 0,05$) [132].

Резюме.

Дослідження складалося з п'яти етапів, які включали в себе збір і аналіз літературних даних з досліджуваної патології, проспективне клініко-параклінічне обстеження учасників, які були включені до дослідження після підписання інформованої згоди на участь у ньому та після аналізу критеріїв включення/виключення.

У дослідження взяли участь 105 учасників із установленим діагнозом «РРРС» віком від 18 до 49 років, серед яких було 74 жінки (70,5 %) та 31 чоловік (29,5 %).

За розподілом за віком та статтю спостерігалися риси, що характерні для досліджуваної патології із переважанням у структурі жінок віком 30 – 35 років – 19 осіб (25,7 % серед даної групи за статтю). Співвідношення між жіночою та чоловічою статтю у дослідженій вибірці загалом склало 2,4 : 1 та було найбільшим 4,3 : 1 у віковій групі 20 – 25 років, що повністю відображає епідеміологічні особливості РРРС.

Розподіл хворих на групи відбувався за рівнем інвалідизації за EDSS (група 1 і група 2) і окремо-за принципом отримання чи неотримання ХМТ (ХМТ+ і ХМТ-).

До групи 1 увійшли 73 учасники (69,5%) з легким ступенем інвалідизації ($EDSS \leq 3,5$), а до групи 2 було розподілено 32 пацієнти (30,5%) із помірним ступенем інвалідизації ($3,5 < EDSS \leq 6,5$ балів).

Проведене співставлення основних груп дослідження (групи 1 та групи 2) показало, що вони істотно не відрізняються між собою за загальними за віко-статевими характеристиками ($p > 0,05$), що підтверджує їхню зіставність та дає змогу коректно порівнювати за іншими параметрами.

Найбільш частими ініціальними симптомами в обстежених хворих були рухові розлади (24,7 %), порушення зору (22,6 %) та сенсорні розлади (19,9 %).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА СЕЗОННІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РРРС

Клінічні та сезонні особливості РРРС - це складний патологічний процес, який вимагає уваги до деталей свого перебігу. Вони розкривають складну гру патології та її взаємозв'язок з оточуючим середовищем. Відомо, що зазначена форма захворювання характеризується різними клінічними проявами. При цьому сезонні зміни можуть впливати на активність захворювання.

Дослідження показують, що багато хворих помічають збільшення кількості загострень у періоди пізньої осені та ранньої зими, можливо, пов'язане зі зменшенням вироблення вітаміну D через зменшене сонячне випромінювання.

Ці зв'язки між сезонністю та хронічним перебігом розсіяного склерозу відкривають нові можливості у розумінні та управлінні цим захворюванням, спонукаючи до більш глибоких досліджень індивідуальних реакцій пацієнтів на зміни в середовищі та сезонні впливи для розробки ефективних стратегій попередження загострень.

3.1 Вікові характеристики РРРС

Вік виявлення перших симптомів розсіяного склерозу складав серед усіх досліджених 25,9 (95 % ДІ 24,9 - 27,0) років (рис. 3.1). В середньому через 9,9 (95 % ДІ 8,4 - 11, 4) місяців пацієнтам було встановлено діагноз. Вік постановки діагнозу складав в середньому 26,5 (95 % ДІ 25,4 - 27,5) років без статистично значущих розбіжностей між групами спостереження за зазначеними характеристиками ($p > 0,005$). У більшості обстежених (56,2 %) від появи симптомів до встановлення діагнозу минуло від 6 до 9 місяців.

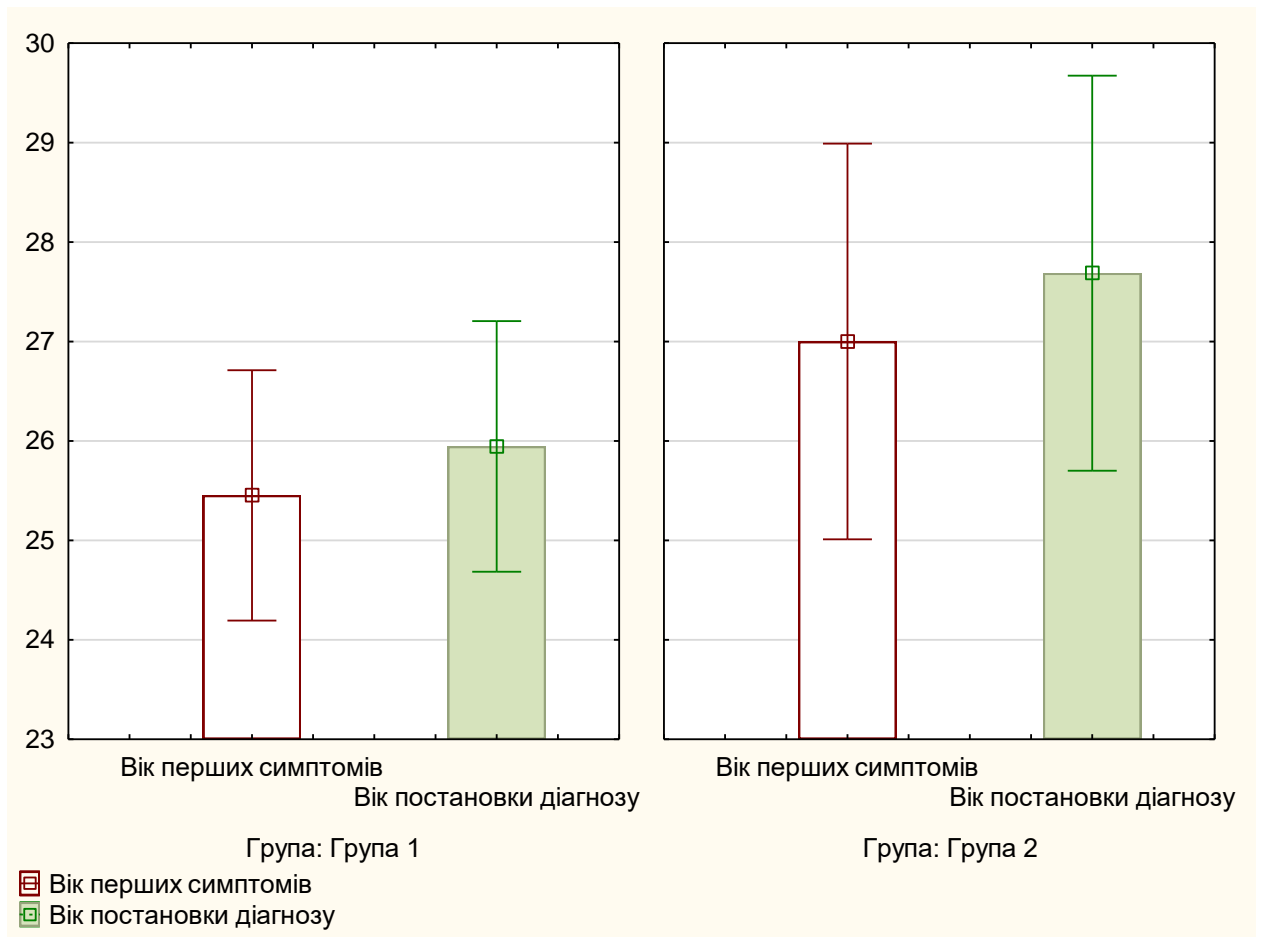


Рис. 3.1 Середній вік хворих (років) від перших симптомів розсіяного склерозу до постановки діагнозу РРРС у групах дослідження (М та 95 % ДІ)

Згідно з ранговим кореляційним аналізом, вік перших симптомів та вік постановки діагнозу РС корелювали прямими зв'язками із віком пацієнтів (відповідні коефіцієнти рангової кореляції Спірмена $r_s=0,68$; $p<0,001$ та $r_s=0,69$; $p<0,001$), оцінкою за EDSS (відповідно $r_s=0,20$; $p=0,043$ та $r_s=0,21$; $p=0,029$). Також встановлено кореляційний зв'язок між віком дебюту РС та отриманням ХМТ (відповідно $r_s=0,23$; $p=0,018$ та $r_s=0,24$; $p=0,016$), проте, на нашу думку, це не має клінічного значення.

Отже, ми бачимо, що залежність між віком появи перших симптомів та віком постановки діагнозу розсіяного склерозу може бути

складною та залежати від різних чинників. У той час, як деяким людям може бути поставлений швидкий діагноз невдовзі після появи симптомів, в інших - може виникнути затримка.

Рання діагностика РС важлива для ініціювання відповідних стратегій ведення, включно з призначення ХМТ, та покращення довгострокових результатів. Своєчасне обстеження та консультація невролога, що спеціалізується на розсіяному склерозі, мають вирішальне значення для встановлення точного діагнозу та своєчасної ініціації лікування.

3.2 Структура симптомів дебюту у хворих на РРС

Щодо симптомів дебюту, то їхня первинна кількість загалом коливалася від 1-го до 3-х. У хворих 1-ї групи їх кількість складала в середньому 1,0 (1,0; 2,0) за медіанним значенням, у хворих 2-ї групі – 2,0 (2,0; 3,0) зі статистично значущими розбіжностями між групами ($p < 0,001$).

У групах за прийомом ХМТ кількість перших симптомів у групі без терапії складала 2,0 (2,0; 3,0), при прийомі ХМТ – 1,0 (1,0; 2,0) зі статистично значущими розбіжностями між групами ($p < 0,001$), проте, на нашу думку, це не мало клінічного значення.

Серед обстежених 1 групи у 67 осіб (91,8 %) спостерігалось 1 – 2 симптоми, тоді як у 2 групі практично у всіх, окрім 1-го пацієнта (96,9 %), визначалося по 2 – 3 первинні симптоми ($p < 0,001$).

Частота симптоматики у всіх обстежених склала 177,1 % (95 % ДІ 154,8 % – 199,5 %) на 100 обстежених, у хворих 1 групи – 149,3 % (95 % ДІ 129,6 % – 169,0 %), у хворих 2 групи – 240,6 % (95 % ДІ 176,9 % – 304,4 %), $p < 0,001$; у хворих, що не отримують ХМТ – 217,2 % (95 % ДІ 176,2 % – 258,3 %), у хворих, які отримують ХМТ – 127,7 % (95 % ДІ 110,7 % – 144,7 %), $p < 0,001$.

Таким чином було виявлено статистично значущі відмінності між групами щодо кількості та характеристик симптомів, а також їх частоти.

Щодо структури перших симптомів (табл. 3.1; рис. 3.2), то серед усіх обстежених хворих на РРРС перші рангові місця займали моторні порушення (24,7 %), порушення зору (22,6 %) та порушення чутливості (19,9 %); далі у порядку убутання: мозочкові порушення (16,1 %), стовбурові порушення (8,6 %) та порушення функцій тазових органів (ФТО) (7,5 %).

Таблиця 3.1

Структура перших симптомів у обстежених хворих на РРРС за групами дослідження та за групами отримання ХМТ, n (%)

Симптоми n (%)	Група 1 n=73	Група 2 n=32	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	Усі обстежені n=105
Порушення зору	28 (25,7%)	14 (18,2%)	25 (19,8%)	17 (28,3%)	42 (22,6%)
Моторні порушення	29 (26,6%)	17 (22,1%)	32 (25,4%)	14 (23,3%)	46 (24,7%)
Мозочкові порушення	19 (17,4%)	11 (14,3%)	22 (17,5%)	8 (13,3%)	30 (16,1%)
Порушення чутливості	18 (16,5%)	19 (24,7%)	22 (17,5%)	15 (25%)	37 (19,9%)
Стовбурові порушення	10 (9,2%)	6 (7,8%)	10 (7,9%)	6 (10%)	16 (8,6%)
Порушення ФТО	4 (3,7%)	10 (13%)	14 (11,1%)	0 (0%)	14 (7,5%)
Всього	109 (100%)	77 (100%)	126 (100%)	60 (100%)	186 (100%)
<i>P</i>	0,127		0,081		-

Примітки. *p* – розбіжності між групами за χ^2 Пірсона,

Порушення ФТО – порушення функцій тазових органів

Щодо аналізу розбіжностей розподілу перших симптомів, то між групами дослідження та групами за застосуванням ХМТ їх не визначалося ($p > 0,05$). Хоча відзначалися певні відмінності у

розташуванні провідних симптомів, так у 1-й групі третє рангове місце посіли мозочкові порушення (17,4 %), перше рангове місце у 1-й групі (26,6 %) та у хворих, що не отримували ХМТ (32,0 %) займали моторні порушення, у 2-й групі – порушення чутливості (24,7 %), у хворих, що отримували ХМТ – порушення зору (28,3 %). В останніх порушень ФТО взагалі не траплялося. Стовбурові порушення займали останнє рангове місце у 2 групі (7,8 %) та у групі ХМТ- (10,0 %).

Виявлені закономірності щодо перших рангових місць спостерігаються і під час аналізу частоти перших симптомів, однак простежуються певні статистично значущі розбіжності за окремими проявами (табл. 3.2; рис. 3.3).

На першому місці у 1-й групі за частотою перших симптомів – моторні порушення – 39,7 % (95 % ДІ 28,5 – 51,0) %, у 2-й групі – чутливі порушення 59,4 % (95 % ДІ 42,4 - 76,4) %. Між групами дослідження спостерігаються статистично значущі розбіжності ($p=0,001$) з переважанням цього прояву у 2-й групі на 34,7 % (95 % ДІ 12,7 - 54,0) %. Подібна ситуація спостерігається і за порушеннями ФТО ($p=0,001$), які у 2-й групі перевищують частоту цього прояву у 1-й групі на 25,8 % (95 % ДІ 8,7 - 45,0) %.

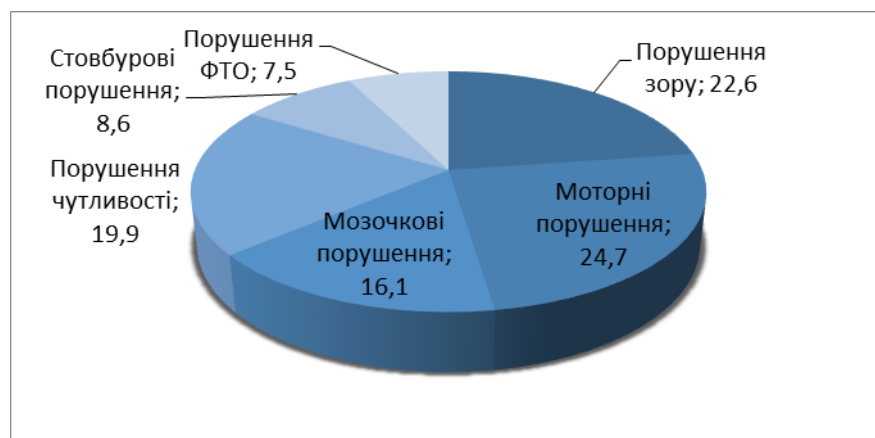


Рис. 3.2 Структура перших симптомів у обстежених хворих на PPPS (%)

За частотою перших симптомів у групі хворих, що не отримували ХМТ на першому місті – моторні порушення – 55,2 % (95 % ДІ 42,4 - 68) %, у групі хворих, що отримували ХМТ – порушення зору 36,2 % (95 % ДІ 22,4 - 49,9) %.

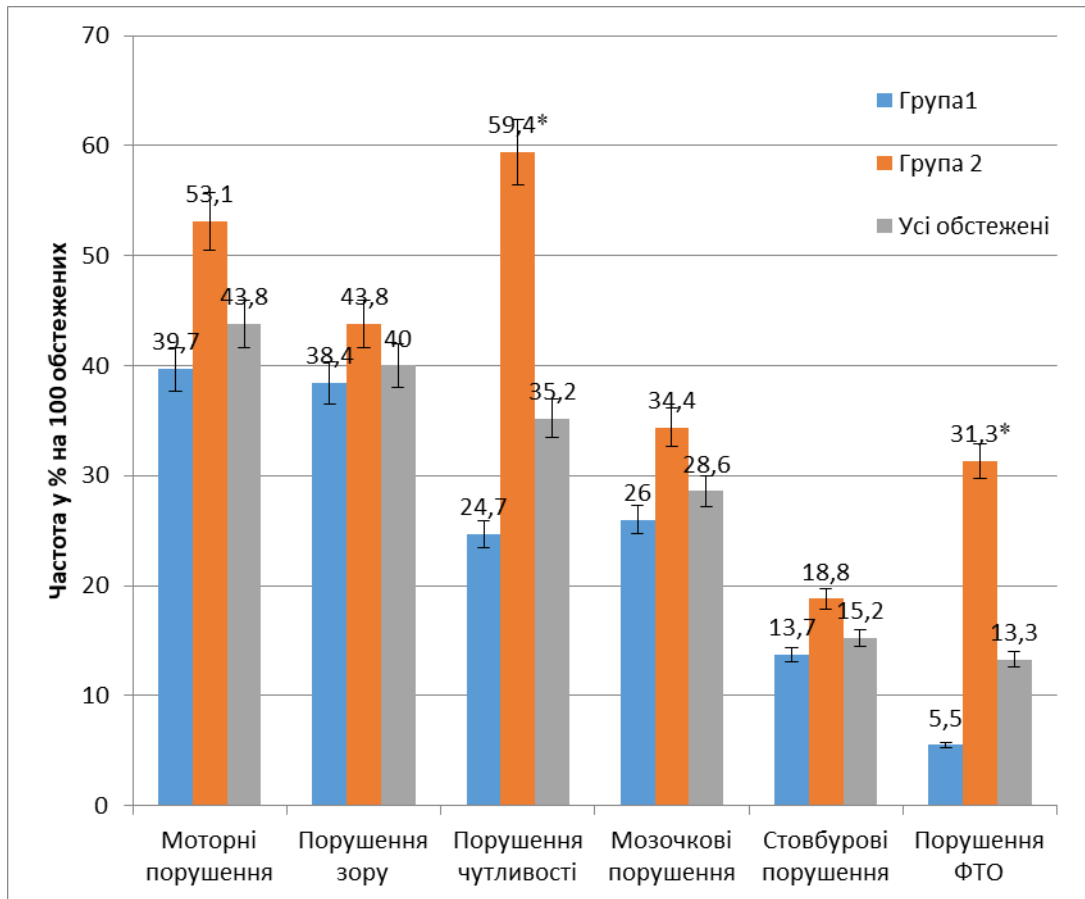


Рис. 3.3 Частота перших симптомів у обстежених хворих на РРРС загалом та за групами дослідження (% із 95 % ДІ)

Примітки. * – $p < 0,01$ порівняно з 1-ю групою за χ^2 Пірсона,
Порушення ФТО – порушення функцій тазових органів

Між групами за отриманням хворобо-модифікуючої терапії спостерігаються розбіжності за мозочковими порушеннями, які на 20,9 % (95 % ДІ 2,4 - 37,5) % частіше зустрічаються у групі без ХМТ ($p=0,032$) та порушеннями ФТО, які взагалі не зустрічалися у хворих,

що отримували ХМТ, тоді як у тих, хто не отримував такої терапії спостерігалися із частотою 24,1 % (95 % ДІ 13,1 - 35,2) % ($p=0,001$).

Таблиця 3.2

**Частота перших симптомів у обстежених хворих на РРРС за
групами дослідження та за групами отримання ХМТ,
(% з 95 % ДІ)**

Симптоми % (95 % ДІ)	Група 1 n=73	Група 2 n=32	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	Усі обстежені n=105
Порушення зору	38,4% (27,2 - 49,5)%	43,8% (26,6 - 60,9)%	43,1% (30,4 - 55,8)%	36,2% (22,4 - 49,9)%	40,0% (30,6 - 49,4)%
Моторні порушення	39,7% (28,5 - 51)%	53,1% (35,8 - 70,4)%	55,2% (42,4 - 68)%	29,8% (16,7 - 42,9)% [#]	43,8% (34,3 - 53,3)%
Мозочкові порушення	26% (16 - 36,1)%	34,4% (17,9 - 50,8)%	37,9% (25,4 - 50,4)%	17,0% (6,3 - 27,8)% [#]	28,6% (19,9 - 37,2)%
Порушення чутливості	24,7% (14,8 - 34,5)%	59,4% (42,4 - 76,4)% [*]	37,9% (25,4 - 50,4)%	31,9% (18,6 - 45,2)%	35,2% (26,1 - 44,4)%
Стовбурові порушення	13,7% (5,8 - 21,6)%	18,8% (5,2 - 32,3)%	17,2% (7,5 - 27)%	12,8% (3,2 - 22,3)%	15,2% (8,4 - 22,1)%
Порушення ФТО	5,5% (0,3 - 10,7)%	31,3% (15,2 - 47,3)% [*]	24,1% (13,1 - 35,2)%	0% (0 - 0)% [#]	13,3% (6,8 - 19,8)%
Всього	149,3% (129,6 - 169)%	240,6% (176,9 - 304,4)% [*]	217,2% (176,2 - 258,3)%	127,7% (110,7 - 144,6)% [#]	177,1% (154,8 - 199,5)%

Примітки. * – $p < 0,01$ порівняно з 1-ю групою за χ^2 Пірсона;

[#] – $p < 0,05$ порівняно з ХМТ- групою за χ^2 Пірсона, в тому числі і з поправкою Йейтса;

Порушення ФТО – порушення функцій тазових органів

Між окремими першими симптомами встановлено наявність асоціативних зв'язків, зокрема між зоровими та моторними проявами ($r_s=0,33$; $p=0,001$), між проявами порушення зору та чутливості ($r_s=0,24$; $p=0,015$), між моторними та чутливими проявами ($r_s=0,21$; $p=0,032$), між моторними проявами та порушеннями ФТО ($r_s=0,27$; $p=0,005$). Не корелювали з іншими мозочкові та стовбурові порушення.

Також було виявлено зв'язки віку перших симптомів із першими моторними порушеннями ($r_s=0,22$; $p=0,026$); очікувано, з балом EDSS - перших моторних порушень ($r_s=0,22$; $p=0,023$), мозочкових порушень ($r_s=0,23$; $p=0,020$), чутливих порушень ($r_s=0,23$; $p=0,017$) та порушень

ФТО ($r_s=0,44$; $p<0,001$); з проходженням ХМТ перших моторних порушень ($r_s=0,25$; $p=0,009$) і мозочкових порушень ($r_s=0,23$; $p=0,018$) та порушень ФТО ($r_s=0,35$; $p<0,001$).

Варто зазначити, що в групі хворих, які не отримували ХМТ, на першому місці за частотою перших симптомів були моторні порушення (55,2%). У групі хворих, що отримували ХМТ, найчастіше спостерігалися порушення зору (36,2%). Між групами спостерігаються статистично значущі розбіжності за мозочковими порушеннями, які частіше виявлялися у групі без ХМТ (на 20,9%). Також порушення ФТО були більш часті у групі без ХМТ (24,1%), порівнюючи з тими, хто отримував таку терапію.

Кореляції також були виявлені між віком початку перших симптомів та різними параметрами, такими як перші моторні порушення, бали EDSS, мозочкові порушення, чутливі порушення та порушення ФТО.

3.3 Сезонні характеристики дебюту захворювання та ускладнень РРРС

Дебют захворювання (рис. 3.4, табл. 3.3) у переважачої частки обстежених – 25 осіб (23,8%) був зафіксований у березні місяці. Також у лютому, травні, серпні та вересні спостерігалася ситуація, коли кількість осіб, у яких проявилися перші симптоми захворювання, переважали медіанне значення хворих з дебютом за місяць (рис. 3.4).

Перші рангові місця серед місяців за проявом перших симптомів захворювання в усіх обстежених хворих займали березень (23,8 %), лютий (16,2 %) та травень (12,4 %), що свідчить переважно про весняний дебют захворювання – загалом 41,0 % (рис. 3.5).



Рис. 3.4 Кількість осіб, у яких проявилися перші симптоми у певні місяці року, серед обстежених хворих на РРРС (абсолютна кількість)

У групах дослідження простежувалася подібна закономірність, у майже чверті хворих (23,3 % та 25,0 % у 1-й та 2-й групах відповідно) початкові симптоми захворювання були зафіксовані у березні місяці (табл. 3.3).

Розбіжностей між групами дослідження, як і за групами отримання ХМТ, за розподілом появи перших симптомів по місяцях року не було виявлено ($p > 0,05$).

Деяко вищою була частка хворих у 1-й групі з дебютом захворювання у лютому, травні і вересні; у 2-й групі з дебютом захворювання у березні, квітні, червні та листопаді.

Таким чином, ми бачимо сезонну варіацію в дебюті розсіяного склерозу, де переважають весняні місяці. Подальший дослідницький аналіз допоможе краще зрозуміти ці закономірності та їхній можливий вплив на патогенез та лікування.

Розподіл появи перших симптомів по місяцях року у обстежених хворих на РРРС за групами дослідження та за отриманням ХМТ, n (%)

Місяць перших симптомів n (%)	Група 1 n=73	Група 2 n=32	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	Усі обстежені n=105
Січень	4 (5,5%)	2 (6,3%)	5 (8,6%)	1 (2,1%)	6 (5,7%)
Лютий	13 (17,8%)	4 (12,5%)	10 (17,2%)	7 (14,9%)	17 (16,2%)
Березень	17 (23,3%)	8 (25,0%)	14 (24,1%)	11 (23,4%)	25 (23,8%)
Квітень	2 (2,7%)	3 (9,4%)	5 (8,6%)	0 (0%)	5 (4,8%)
Травень	10 (13,7%)	3 (9,4%)	4 (6,9%)	9 (19,1%)	13 (12,4%)
Червень	3 (4,1%)	2 (6,3%)	4 (6,9%)	1 (2,1%)	5 (4,8%)
Липень	3 (4,1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6,4%)	3 (2,9%)
Серпень	7 (9,6%)	3 (9,4%)	4 (6,9%)	6 (12,8%)	10 (9,5%)
Вересень	7 (9,6%)	2 (6,3%)	6 (10,3%)	3 (6,4%)	9 (8,6%)
Жовтень	4 (5,5%)	2 (6,3%)	3 (5,2%)	3 (6,4%)	6 (5,7%)
Листопад	3 (4,1%)	3 (9,4%)	3 (5,2%)	3 (6,4%)	6 (5,7%)
Грудень	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Всього	73 (69,5%)	32 (30,5%)	58 (55,2%)	47 (44,8%)	105 (100%)
<i>p</i>	0,836		0,109		-

Примітка. *p* – розбіжності між групами за χ^2 Пірсона

Загалом по сезонах, при подібній структурі розподілу з переважанням появи перших симптомів захворювання у весняні місяці (рис. 3.5), більша частка осіннього і весняного дебюту захворювання спостерігалася у хворих 2-ї групи (21,9 % та 43,7 % у 2 групі відповідно проти 19,2 % та 39,7 %), зимового та літнього – у хворих 1-ї групи ($p=0,932$).

Сезонний характер рецидивів розсіяного склерозу було відзначено у багатьох дослідженнях, проведених у різних географічних точках. У деяких дослідженнях повідомлялося про пік числа рецидивів навесні та/або влітку. Така картина сезонних коливань підтверджується нашим дослідженням.

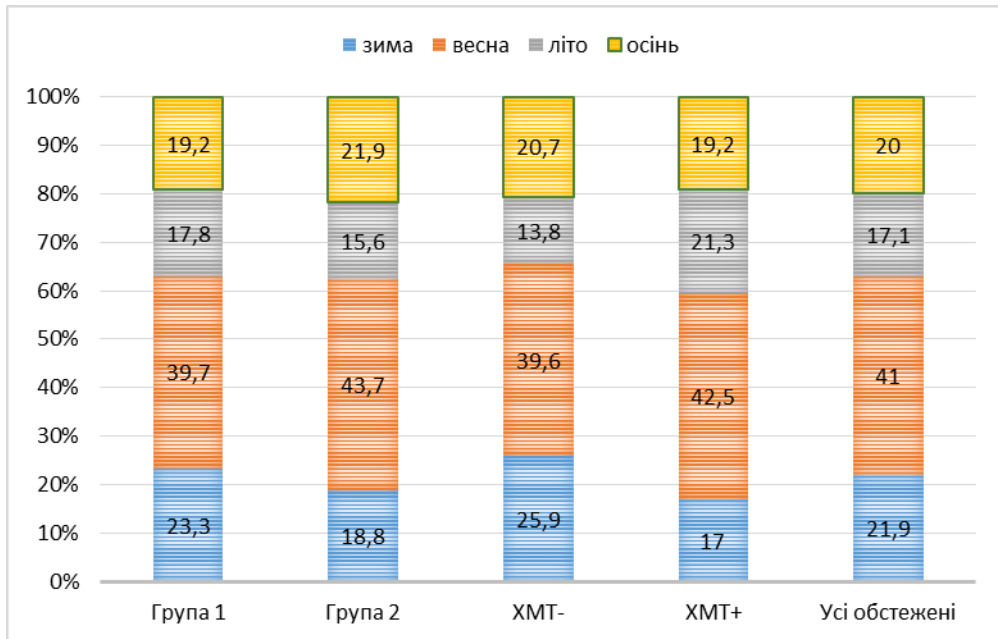


Рис. 3.5 Розподіл обстежених хворих на РРРС по сезонах прояву перших симптомів у групах дослідження та за отриманням ХМТ (%)

Щодо періоду встановлення діагнозу (рис. 3.6; табл.3.4), то найбільша кількість хворих припадає на осінні місяці, коли спостерігається її переважання над медіанною кількістю хворих з встановленим діагнозом за місяць.

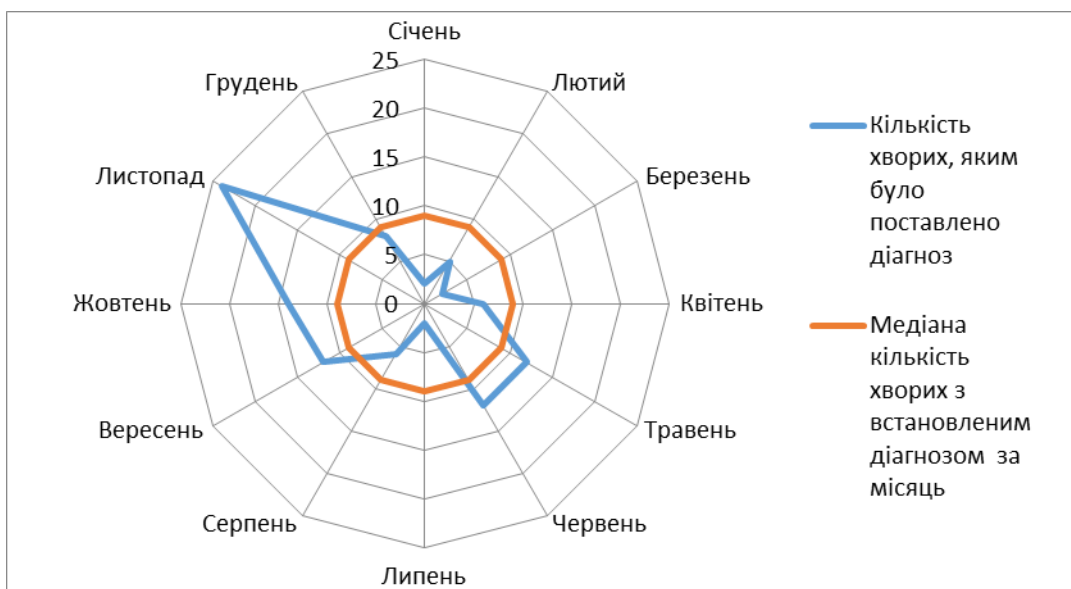


Рис. 3.6 Кількість осіб, яким було встановлено діагноз у певні місяці року серед обстежених хворих на РРРС (абсолютна кількість)

**Розподіл за місяцями встановлення діагнозу обстежених хворих на
РРРС за групами дослідження та за отриманням ХМТ, n (%)**

Місяць встановлення діагнозу n (%)	Група 1 n=73	Група 2 n=32	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	Усі обстежені n=105
Січень	2 (2,7%)	0 (0%)	1 (1,7%)	1 (2,1%)	2 (1,9%)
Лютий	4 (5,5%)	1 (3,1%)	2 (3,4%)	3 (6,4%)	5 (4,8%)
Березень	1 (1,4%)	1 (3,1%)	1 (1,7%)	1 (2,1%)	2 (1,9%)
Квітень	5 (6,8%)	1 (3,1%)	4 (6,9%)	2 (4,3%)	6 (5,7%)
Травень	8 (11%)	4 (12,5%)	5 (8,6%)	7 (14,9%)	12 (11,4%)
Червень	8 (11%)	4 (12,5%)	10 (17,2%)	2 (4,3%)	12 (11,4%)
Липень	2 (2,7%)	0 (0%)	1 (1,7%)	1 (2,1%)	2 (1,9%)
Серпень	3 (4,1%)	3 (9,4%)	4 (6,9%)	2 (4,3%)	6 (5,7%)
Вересень	8 (11%)	4 (12,5%)	8 (13,8%)	4 (8,5%)	12 (11,4%)
Жовтень	9 (12,3%)	5 (15,6%)	8 (13,8%)	6 (12,8%)	14 (13,3%)
Листопад	17 (23,3%)	7 (21,9%)	10 (17,2%)	14 (29,8%)	24 (22,9%)
Грудень	6 (8,2%)	2 (6,3%)	4 (6,9%)	4 (8,5%)	8 (7,6%)
Всього	73 (69,5%)	32 (30,5%)	58 (55,2%)	47 (44,8%)	105 (100%)
<i>p</i>	0,955		0,675		-

Примітка. *p* – розбіжності між групами за χ^2 Пірсона

Найбільшій частці хворих діагноз було встановлено у листопаді – 24 (22,9 %), далі в порядку спадання слідує жовтень – 14 (13,3 %) та вересень – 12 (11,4 %). Такої ж кількості пацієнтів, як і у вересні, було поставлено діагноз і в травні та червні.

Передбачувано, розбіжностей між групами дослідження і групами отримання ХМТ за розподілом встановлення діагнозу по місяцях року не було виявлено ($p > 0,05$).

3.4 Клінічні та сезонні характеристики загострень РРРС

Було виявлено наявність асоціативного зв'язку між місяцем встановлення діагнозу та кількістю загострень за останній рік ($r_s=0,21$; $p=0,032$). Інших статистичних підтверджень асоціації періоду дебюту захворювання з більш агресивним перебігом розсіяного склерозу у вибірці досліджених хворих не було знайдено.

Щодо частоти загострень, то загалом серед усіх обстежених за останній рік спостереження вона склала 48,6 % (95 % ДІ 39,0 - 58,1) % на 100 обстежених. В 1-й групі частота загострень склала 35,6 % (95 % ДІ 24,6 - 46,6) %, у 2-й – 78,1 % (95 % 63,8 - 92,45) %, що було вище ($p<0,001$) показника 1-ї групи на 42,5 % (95 % ДІ 20,8 - 59,1) %.

Найменший рівень частоти загострень протягом року спостерігався серед хворих, що отримували ХМТ – 8,5 % (95 % ДІ 0,53 - 16,49) %, тоді як у хворих без ХМТ показник був найбільшим – 81,0 % (95 % 70,95 - 91,12) % та перевищував ($p<0,001$) показник серед хворих, що отримували ХМТ на 72,5 % (95 % ДІ 55,3 - 83,5) %.

Шанси мати загострення протягом року при РРРС у хворих 2 групи з EDSS>3,5 балів, порівнюючи з пацієнтами 1 групи (EDSS≤3,5 балів) були вищими в 6,5 разів (95 % ДІ 2,5 - 17,0; $p<0,001$).

Шанси мати загострення протягом року при РРРС у хворих, що не отримували хворобо-модифікуючу терапію були вищими, порівнюючи з пацієнтами, що отримували ХМТ в 45,9 разів (95 % ДІ 13,6 - 155,1; $p<0,001$).

Частка хворих, що не мали загострень протягом року складала 54 (51,4 %) серед усіх обстежених, і була найбільшою серед хворих, що отримували ХМТ – 43 особи (91,5 %).

Два загострення на рік спостерігалось у 9 (28,1 %) хворих 2-ї групи та у 10-ти (17,2 %), що не отримували ХМТ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Розподіл за кількістю епізодів загострення у хворих на РРРС
протягом останнього року спостереження за групами дослідження
та за отриманням ХМТ, n (%)**

Кількість загострень n (%)	Усі хворі n=105	Група 1 n=73	Група 2 n=32	<i>p</i>	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	<i>p</i>
Без загострень	54 (51,4)	47 (64,4)	7 (21,9)	<i><0,001</i>	11 (19,0)	43 (91,5)	<i><0,001</i>
1 загострення	41 (39)	25 (34,2)	16 (50)		37 (63,8)	4 (8,5)	
2 загострення	10 (9,5)	1 (1,4)	9 (28,1)		10 (17,2)	0 (0)	

Примітка. *p* – розбіжності між групами за χ^2 Пірсона

Щодо сезонності загострень (рис. 3.7), то результати проведеного нами дослідження чітко демонструють, що серед усіх обстежених визначається пік у жовтні місяці восени та у квітні навесні.

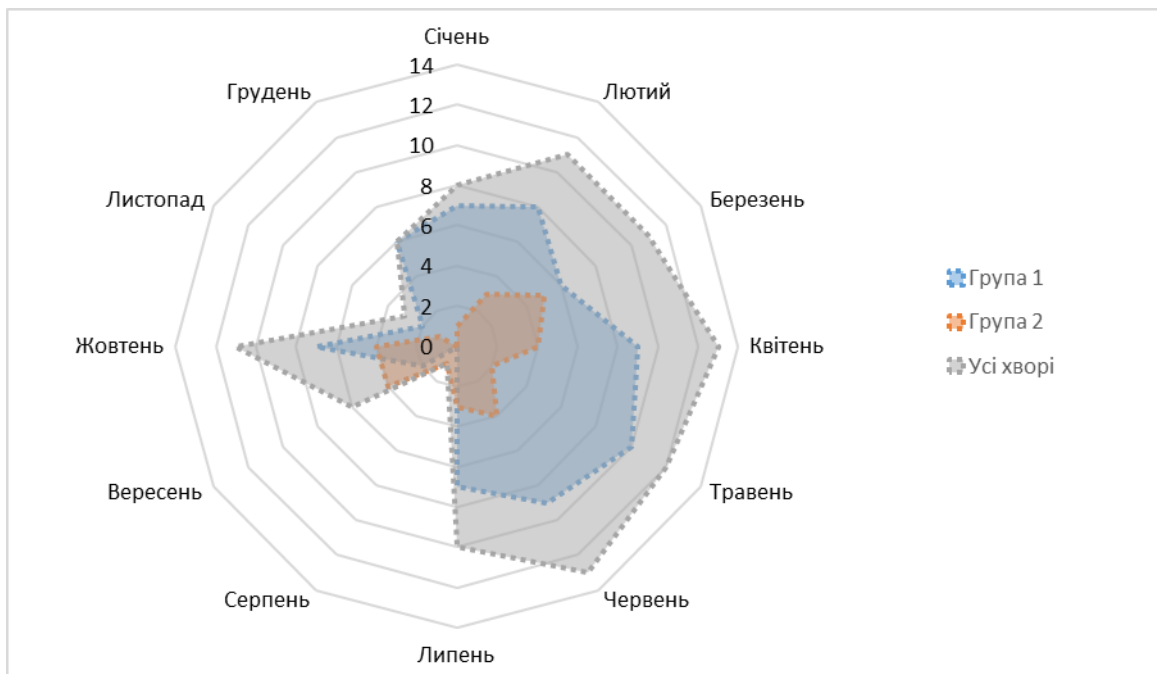


Рис. 3.7 Кількість хворих на РРРС, у яких було загострення протягом останнього року спостереження за місяцями року у групах спостереження (n)

Протягом лютого – червня спостерігається достатньо висока частота загострень, що дає змогу нам зробити висновки, що у досліджуваній вибірці хворих на РРРС спостерігається переважно весняна сезонність загострень. Це підтверджується аналізом розподілу загострень за місяцями (табл. 3.6) та сезонами (рис. 3.8).

Як зазначалося, сприяти цьому можуть такі чинники, як зменшення кількості сонячного світла, що призводить до зниження рівня вітаміну D, та підвищена сприйнятливість до інфекцій. Зміни погоди та імунні реакції також можуть відігравати свою роль.

Таблиця 3.6

Розподіл по місяцях епізодів загострення протягом останнього року спостереження у обстежених хворих на РРРС за групами дослідження та за отриманням ХМТ, n (%)

Місяць загострення n (%)	Група 1 n=73	Група 2 n=32	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	Усі обстежені n=105
Січень	7 (9,6%)	1 (3,1%)	4 (6,9%)	4 (8,5%)	8 (7,6%)
Лютий	8 (11,0%)	3 (9,4%)	8 (13,8%)	3 (6,4%)	11 (10,5%)
Березень	6 (8,2%)	5 (15,6%)	6 (10,3%)	5 (10,6%)	11 (10,5%)
Квітень	9 (12,3%)	4 (12,5%)	6 (10,3%)	7 (14,9%)	13 (12,4%)
Травень	10 (13,7%)	2 (6,3%)	3 (5,2%)	9 (19,1%)	12 (11,4%)
Червень	9 (12,3%)	4 (12,5%)	9 (15,5%)	4 (8,5%)	13 (12,4%)
Липень	7 (9,6%)	3 (9,4%)	3 (5,2%)	7 (14,9%)	10 (9,5%)
Серпень	0 (0%)	1 (3,1%)	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1%)
Вересень	2 (2,7%)	4 (12,5%)	5 (8,6%)	1 (2,1%)	6 (5,7%)
Жовтень	7 (9,6%)	4 (12,5%)	5 (8,6%)	6 (12,8%)	11 (10,5%)
Листопад	2 (2,7%)	1 (3,1%)	3 (5,2%)	0 (0%)	3 (2,9%)
Грудень	6 (8,2%)	0 (0%)	5 (8,6%)	1 (2,1%)	6 (5,7%)
Всього	73 (69,5%)	32 (30,5%)	58 (55,2%)	47 (44,8%)	105 (100%)
<i>p</i>	0,339		<i>p</i> =0,096		-

Примітка. *p* – розбіжності між групами за χ^2 Пірсона

Між 1-ю та 2-ю групами спостереження не визначалося розбіжностей щодо розподілу за місяцем виникнення загострення ($p=0,339$). Найбільша частка загострень у 1-й групі спостерігалася у квітні – 9 (12,3 %), травні – 10 (13,7 %) та червні – 9 (12,3 %); у 2-й групі: у березні – 5 (15,6 %), квітні – 4 (12,5 %), вересні – 4 (12,5 %) та жовтні – 4 (12,5 %).

Серед хворих, що не отримували ХМТ найбільша частка загострень спостерігалася у червні – 9 (15,5 %) та лютому – 8 (13,8 %); що отримували ХМТ: у квітні – 7 (14,9 %), травні – 9 (19,1 %) та липні – 7 (14,9 %); без статистично значущих розбіжностей у розподілі загострень за місяцями ($p=0,096$).

Терапія, що модифікує захворювання, спрямована на пом'якшення загострень. Незважаючи на те, що прослідковується тенденція впливу ХМТ на сезонні закономірності, неможливо стверджувати що це є визначальним у перебігу РС. Тому фактори впливу на сезонність загострень потребують подальшого детального та мультимодального дослідження.

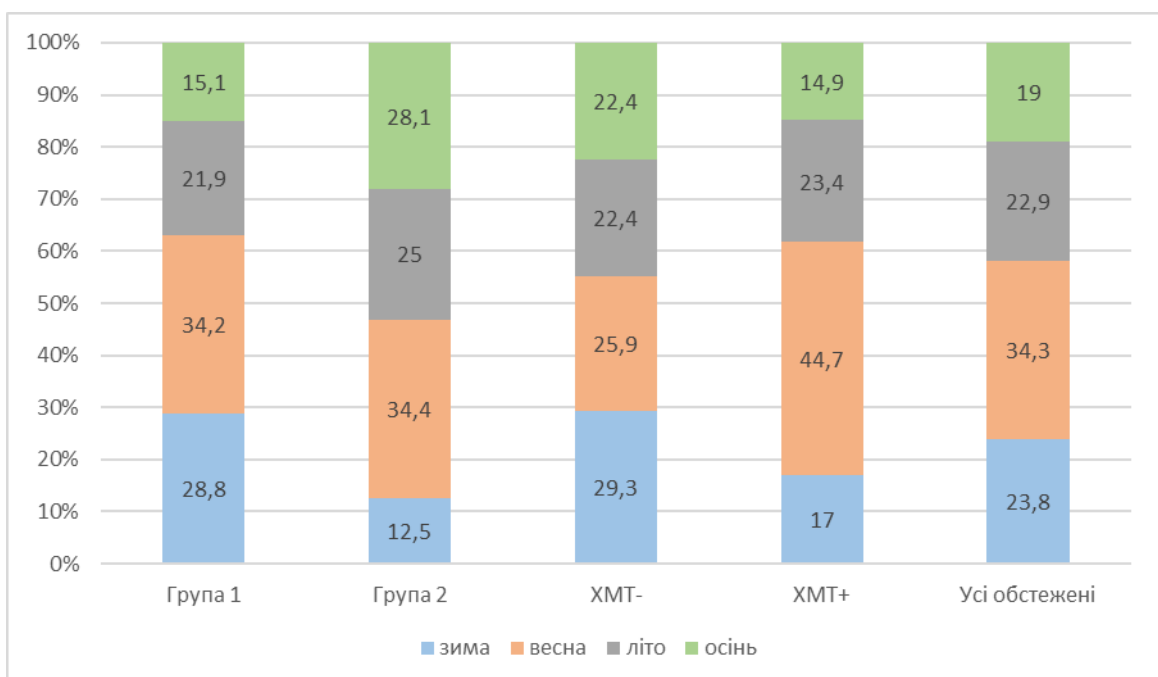


Рис. 3.8 Розподіл обстежених хворих на РРРС по сезонах виникнення загострень протягом останнього року спостереження у групах дослідження та за отриманням ХМТ (%)

У розподілі за порами року найбільшу частку серед усіх обстежених та серед окремих груп аналізу займав період весняних загострень (рис. 3.8). Більша частка загострень весною спостерігалася у хворих, що отримують ХМТ (44,7 %), менша – у хворих, що її не отримують (25,9 %). Осінні загострення в меншій мірі траплялися серед пацієнтів, що отримували ХМТ (14,9 %), порівнюючи з тими, хто не отримував терапію (22,4 %), без статистично значущих розбіжностей між розподілами ($p=0,164$).

Більше третини хворих – 34,2 % у 1-й групі та 34,4 % у 2-й групі мали загострення навесні ($p=0,207$).

Кількість загострень за останні 12 місяців корелювала із сезоном останнього загострення ($r_s=0,24$; $p=0,016$). При цьому із 10 хворих, що мали 2 загострення протягом року, у 4-х (40,0 %) вони були восени; з 41 хворого, що мали одне загострення протягом року, у 13 (31,7 %) воно було взимку, однак ці розбіжності не набули статистично значущого рівня ($p=0,233$).

3.5 Коморбідність у хворих на РРРС

Кількість супутніх захворювань коливалася від 0 до 3-х серед усіх обстежених, і у хворих 1 групи і складала в середньому 1,0 (1,0; 1,0) за медіанним значенням, у групі 2 – 2,0 (2,0; 2,0) зі статистично значущими розбіжностями між групами ($p<0,001$). У групах за прийомом ХМТ кількість супутніх захворювань у групі без терапії складала 2,0 (1,0; 2,0), при прийомі ХМТ – 1,0 (0; 1,0) зі статистично значущими розбіжностями між групами ($p<0,001$).

У 1-й групі дослідження були наявні супутні захворювання у 57

(78,1 %) хворих, у 2-й – у 100% ($p=0,010$) (табл. 3.7). У хворих, що не отримували ХМТ у 57 (98,3 %) обстежених спостерігалися супутні захворювання, у тих, хто отримував ХМТ – у 32 (68,1 %), що було статистично суттєво менше ($p<0,001$).

По 2 супутні захворювання мали чверть обстежених 1 групи (24,7 %) та три чверті (71,9 %) 2-ї групи ($p<0,001$). Хворі, що не отримували ХМТ мали по 2 супутні захворювання у 65,5 % випадків, тоді як ті, що отримували терапію лише у 6,4 % ($p<0,001$).

Таблиця 3.7

Розподіл за кількістю супутніх захворювань у хворих на РРРС за групами дослідження та за отриманням ХМТ, n (%)

Кількість хвороб n (%)	Усі хворі n=105	Група 1 n=73	Група 2 n=32	<i>p</i>	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	<i>p</i>
Відсутні супутні захворювання	16 (15,2)	16 (21,9)	0 (0)	<0,001	1 (1,7)	15 (31,9)	<0,001
1 захворювання	44 (41,9)	39 (53,4)	5 (15,6)		15 (25,9)	29 (61,7)	
2 захворювання	41 (39)	18 (24,7)	23 (71,9)		38 (65,5)	3 (6,4)	
3 захворювання	4 (3,8)	0 (0)	4 (12,5)		4 (6,9)	0 (0)	

Примітка. *p* – розбіжності між групами за χ^2 Пірсона

Шанси мати супутні захворювання при РРРС у хворих 2 групи з EDSS>3,5 балів порівняно з пацієнтами 1 групи (EDSS≤3,5 балів) були вищими в 18,7 разів (95 % ДІ 1,1 - 321,2; $p=0,044$).

Шанси мати супутні захворювання при РРРС у хворих, що не приймали хворобо-модифікуючу терапію були вищими порівняно з пацієнтами, що приймали ХМТ в 26,7 разів (95 % ДІ 3,4 - 211,7; $p=0,002$).

Частота супутніх захворювань (табл. 3.8; рис. 3.9) серед усіх

обстежених хворих складала 131,4 % (95,0 % ДІ 119,1 - 143,7) % і була вищою у 1-й групі обстеження 196,9 % (95,0 % ДІ 149 - 244,7) % порівняно з 2-ю – 177,6 % (95,0 % ДІ 2 - 86,9) % зі статистично значущими розбіжностями між групами ($p=0,005$), меншим показником у 2-й групі на 19,3 % (95,0 % ДІ 4,8 - 37,7) %.

Таблиця 3.8

Частота супутніх захворювань у обстежених хворих на РРРС за групами дослідження та за групами отримання ХМТ, (% на 100 обстежених з 95 % ДІ)

Супутні захворювання % (95 % ДІ)	Група 1 n=73	Група 2 n=32	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	Усі обстежені n=105
Аутоімунний тиреоїдит	4,1% (-0,4 - 8,7)%	46,9% (29,6 - 64,2)%*	31% (19,1 - 42,9)%	0% (0 - 0)% [#]	17,1% (9,9 - 24,4)%
Захворювання ШКТ	30,1% (19,6 - 40,7)%	50% (32,7 - 67,3)%	51,7% (38,9 - 64,6)%	17% (6,3 - 27,8)% [#]	36,2% (27 - 45,4)%
Очні хвороби	20,5% (11,3 - 29,8)%	25% (10 - 40)%	25,9% (14,6 - 37,1)%	17% (6,3 - 27,8)%	21,9% (14 - 29,8)%
ССЗ	4,1% (-0,4 - 8,7)%	0% (0 - 0)%	1,7% (-1,6 - 5,1)%	4,3% (-1,5 - 10)%	2,9% (-0,3 - 6)%
Захворювання сечовидільної системи	13,7% (5,8 - 21,6)%	50% (32,7 - 67,3)%*	34,5% (22,3 - 46,7)%	12,8% (3,2 - 22,3)% [#]	24,8% (16,5 - 33)%
ЛОР захворювання	20,5% (11,3 - 29,8)%	12,5% (1 - 24)%	24,1% (13,1 - 35,2)%	10,6% (1,8 - 19,5)%	18,1% (10,7 - 25,5)%
Інші супутні захворювання	9,6% (2,8 - 16,3)%	12,5% (1 - 24)%	8,6% (1,4 - 15,8)%	12,8% (3,2 - 22,3)%	10,5% (4,6 - 16,3)%
Всього	102,7% (98,9 - 106,6)%	196,9% (149 - 244,7)%	177,6% (147,4 - 207,8)%	74,5% (62 - 86,9)%	131,4% (119,1 - 143,7)%

Примітки. * – $p < 0,01$ порівняно з 1-ю групою за χ^2 Пірсона;

[#] – $p < 0,05$ порівняно з ХМТ- групою за χ^2 Пірсона, в тому числі і з поправкою Йейтса

На першому місці за частотою супутньої патології серед усіх обстежених хворих на РРРС перебували хвороби шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які домінували також у 1-й та 2-й групі спостереження,

на другому місці знаходилися захворювання сечовидільної системи, третє місце займали очні хвороби, на останньому місці за частотою супутніх захворювань – серцево-судинні захворювання (ССЗ), що пояснюється відносно молодим віком пацієнтів.

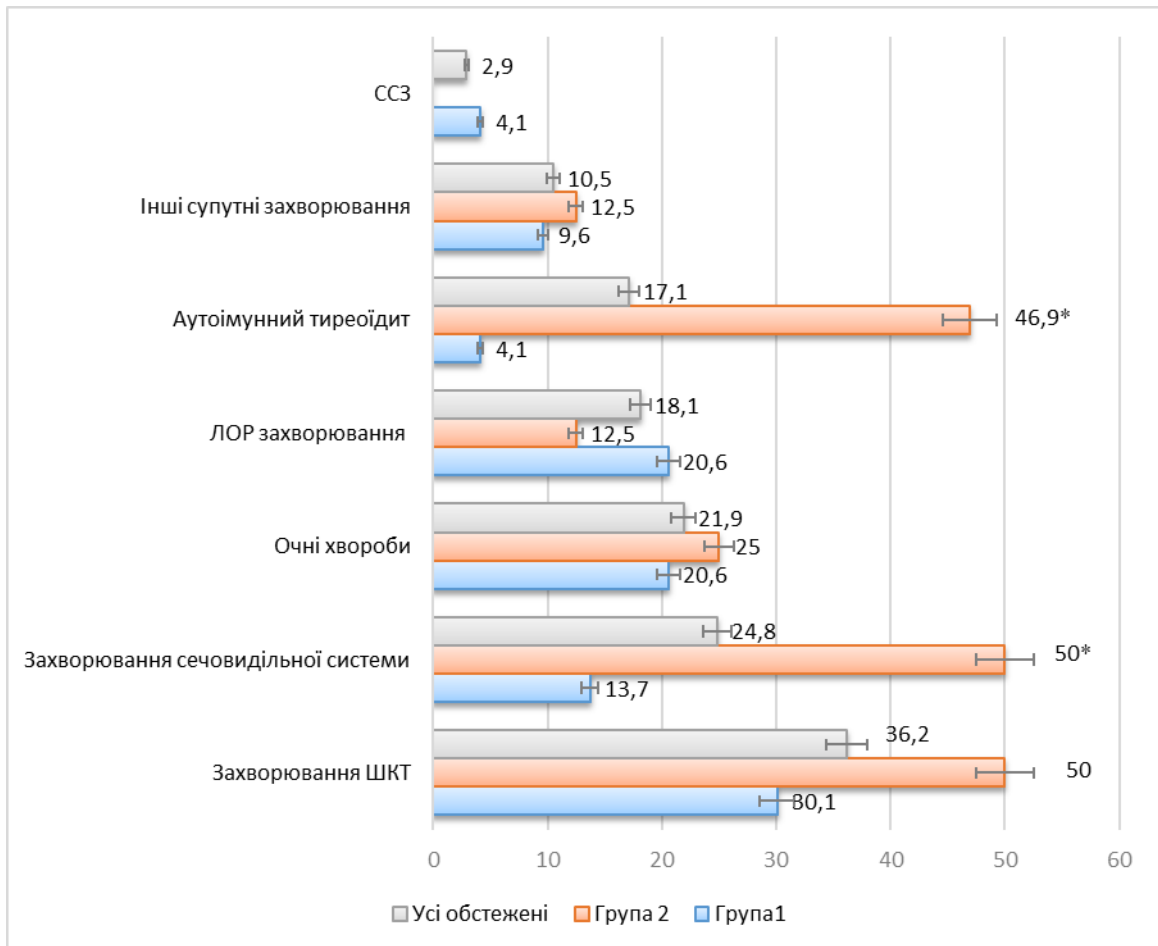


Рис. 3.9 Частота супутніх захворювань у обстежених хворих на РРРС загалом та за групами дослідження (% із 95 % ДІ)

Примітка. * – $p < 0,01$ порівняно з 1-ю групою за χ^2 Пірсона

Частота окремих патологій у хворих дещо відрізнялася (табл. 3.8), статистично суттєвих розбіжностей між групами не спостерігалося за більшістю захворювань ($p > 0,05$).

Розбіжності між групами дослідження було виявлено за частотою аутоімунного тиреоїдиту ($p < 0,001$), який практично не зустрічався у 1-й групі дослідження на відміну від 2-ї, спостерігався із частотою 46,9 % (95,0 % ДІ 129,6 - 64,2) %, що перевищувала показник групи порівняння

на 42,8 % (95,0 % ДІ 23,5 - 61,5) %. Також у 2-й групі спостерігається більша на 36,3 % (95,0 % ДІ 15,6 - 55,7) % ($p < 0,001$) ніж у 1-й групі захворюваність сечовидільної системи (рис. 3.9).

У групах за отриманням ХМТ спостерігалися розбіжності з переважанням показника частоти супутньої патології, серед хворих, що не отримували ХМТ порівняно з тими, хто отримував терапію, за наступними патологіями: аутоімунним тиреоїдитом – перевищення на 31,0 % (95,0 % ДІ 17,3 - 44,5) % ($p < 0,001$); захворюваннями ШКТ – перевищення на 34,7 % (95,0 % ДІ 15,4 - 51,0) % ($p = 0,001$); захворюваннями сечовидільної системи – перевищення на 21,7 % (95,0 % ДІ 4,0 - 37,5) % ($p = 0,020$). Загалом рівень супутньої патології у групі хворих, що не отримували ХМТ був вищим порівняно з обстеженими, що отримували терапію в 2,4 рази ($p < 0,001$).

Кореляційний аналіз показав, що кількість супутніх захворювань корелювала з сезоном останнього загострення ($r_s = 0,26$; $p = 0,007$), кількістю загострень протягом останнього року ($r_s = 0,48$; $p < 0,001$), кількістю перших симптомів ($r_s = 0,63$; $p < 0,001$), балом EDSS ($r_s = 0,77$; $p < 0,001$) та прийомом ХМТ ($r_s = 0,68$; $p < 0,001$).

Наявність аутоімунного тиреоїдиту корелювала з сезоном останнього загострення ($r_s = 0,26$; $p = 0,007$), кількістю загострень протягом останнього року ($r_s = 0,40$; $p < 0,001$), кількістю перших симптомів ($r_s = 0,47$; $p < 0,001$), балом EDSS ($r_s = 0,51$; $p < 0,001$) та застосуванням ХМТ ($r_s = 0,41$; $p < 0,001$) та з першими симптомами у вигляді порушення функції тазових органів ($r_s = 0,42$; $p < 0,001$).

З першими симптомами у вигляді порушення функції тазових органів корелювали також супутні хвороби ШКТ ($r_s = 0,23$; $p = 0,019$) та супутні патології сечовидільної системи ($r_s = 0,23$; $p = 0,019$).

Резюме

Таким чином нами було виявлено, що вік перших симптомів та вік постановки діагнозу РС корелювали прямими зв'язками із віком пацієнтів. У більшості обстежених від появи симптомів до встановлення діагнозу минуло від 6 до 9 місяців. Рання діагностика дозволяє раніше призначити ХМТ для покращення довгострокових результатів.

Була встановлена закономірність щодо перших рангових місць при аналізі частоти перших симптомів. На першому місці у 1-й групі за частотою симптомів дебюту – моторні порушення, у 2-й групі – порушення чутливості.

Щодо сезонних характеристик дебюту захворювання, була встановлена сезонна варіація з переважанням весняних місяців. Проте період встановлення діагнозу частіше припадав на осінні місяці.

Щодо частоти загострень протягом року, то було виявлено найменший рівень частоти серед хворих які отримували ХМТ, а найвищий, (майже у 45.9 разів більше), серед хворих без ХМТ.

При дослідженні сезонності загострень, проведені нами дослідженні чітко демонструють пік у жовтні місяці восени та у квітні навесні.

При дослідженні супутньої патології у хворих з РРРС встановлено, що хворі які отримували ХМТ мали набагато менше випадків супутньої патології, що потребує більш глибокого вивчення.

На першому місці за частотою супутньої патології серед усіх обстежених хворих перебувають хвороби шлунково-кишкового тракту.

Кореляційний аналіз показав, що кількість супутніх захворювань корелювала з сезоном останнього загострення, кількістю загострень протягом останнього року, кількістю перших симптомів, балом EDSS та прийомом ХМТ.

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧО-РЕМІТУЮЧИЙ РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Як уже зазначалося, порушення з боку психоемоційної сфери є характерними для більшості хронічних захворювань. Не є винятком і РС. Відомо, що патопсихологічні зміни при РРРС посідають одне з провідних місць в структурі семіотики захворювання. Серед усього розмаїття таких порушень тими, що трапляються частіше, є тривога та депресія.

Депресія може виявитися результатом хронічних стресів, обмежень у функціонуванні та невпевненості у майбутньому. Тривога, зі свого боку, може виникати через страх перед майбутніми погіршеннями стану здоров'я. Це дублюється непевністю у подальшому ході захворювання та його впливі на повсякденне життя. Механізми та закономірності розвитку тривожності та депресивних проявів при РРРС потребують уточнення.

4.1 Оцінка тривоги у хворих на РРРС

Для оцінювання рівня тривоги у пацієнтів з РРРС, як уже зазначалося, було проведено обстеження за допомогою STAI. Такий опитувальник дає змогу не тільки оцінити загальний рівень тривоги, а й визначити дві основні характеристики тривожності – ОТ та РТ.

За результатами дослідження ОТ усіх обстежених було виявлено низький її рівень (до 30 балів) у більшості учасників дослідження (69,5%) з медіаною цього показника дорівнювала 27,0 балів (24,0; 31,0).

При аналізі результатів обстеження виявлено статистично значущу відмінність у показниках ОТ між групами. Наприклад, встановлено, що середній рівень такої характеристики серед пацієнтів групи 1 склав 34,0 (31,0; 36,0), у той час як у групі 2 цей показник дорівнював 40,0 (39,0; 45,0) ($p < 0,001$).

Розподіл за ступенем виразності ОТ оцінювався окремо. Установлена статистично значуща розбіжність між показниками ОТ у групах дослідження ($p < 0,001$), що пояснюється тим, що більшість хворих групи 1 мають переважно низький її рівень (93,2%), а серед учасників групи 2 превалював помірний рівень (75,0%).

Узагальнена інформація щодо ОТ наведена у таблиці 4.1 та на рисунку 4.1.

Таблиця 4.1

Особистісна тривожність у хворих на РРРС

Особистісна тривожність	Усі обстежені n=105	Група 1 n=73	Група 2 n=32	<i>p</i>
Нижній кuartиль	24,0	21,0	31,0	<i>p < 0,001</i>
Медіана	27,0	26,0	32,0	
Верхній кuartиль	31,0	28,0	36,5	
<i>Розподіл за ступенем виразності ОТ, n (%)</i>				
Низький (0-30 балів)	73 (69,5)	68 (93,2)	5 (15,6)	<i>p < 0,001</i>
Середній (31-44 бали)	29 (27,6)	5 (6,8)	24 (75,0)	
Високий (≥45 балів)	3 (2,9)	0 (0)	3 (9,4)	

Примітки. *p* – розбіжності між групами середніх показників за критерієм Манна-Уїтні (U); розбіжності між розподілами – за критерієм χ^2 Пірсона

Рівень РТ у більшості пацієнтів (84,8%) був помірним з медіанним значенням цього показника 36,0 балів (34,0; 39,0).

При аналізі результатів дослідження РТ у групах було виявлено статистично значуще переважання цього параметра у пацієнтів у 2-й групі – 32,0 (31,0; 36,0), порівнюючи з 1-ю групою – 26,0 (21,0) 28,0 ($p < 0,001$).

Після аналізу розподілу за ступенем виразності РТ у пацієнтів із 1-ї та 2-ї груп виявлено, що переважає помірний рівень РТ, і це спостерігається у 91,8% та 68,8% пацієнтів відповідно. Статистично значущі розбіжності між групами ($p < 0,001$) пояснюються тим, що у третини пацієнтів групи 2 (31,3%) було зафіксовано високий рівень РТ, тоді як у групі 1 таких випадків не спостерігалось.

Зведена інформація щодо РТ серед хворих подана у таблиці 4.2. та на рисунку 4.1.

Таблиця 4.2

Реактивна тривожність у хворих на РРРС

Реактивна тривожність	Усі обстежені n=105	Група 1 n=73	Група 2 n=32	<i>p</i>
Нижній кuartиль	34,0	31,0	39,0	<i>p</i> < 0,001
Медіана	36,0	34,0	40,0	
Верхній кuartиль	39,0	36,0	45,0	
<i>Розподіл за ступенем виразності РТ, n (%)</i>				
Низький (до 30 балів)	6 (5,7)	6 (8,2)	0 (0)	<i>p</i> < 0,001
Помірний (31-44 бали)	89 (84,8)	67 (91,8)	22 (68,8)	
Високий (≥45 балів)	10 (9,5)	0 (0)	10 (31,3)	

Примітки. *p* – розбіжності між групами середніх показників за критерієм Манна-Уїтні (U); розбіжності між розподілами – за критерієм χ^2 Пірсона

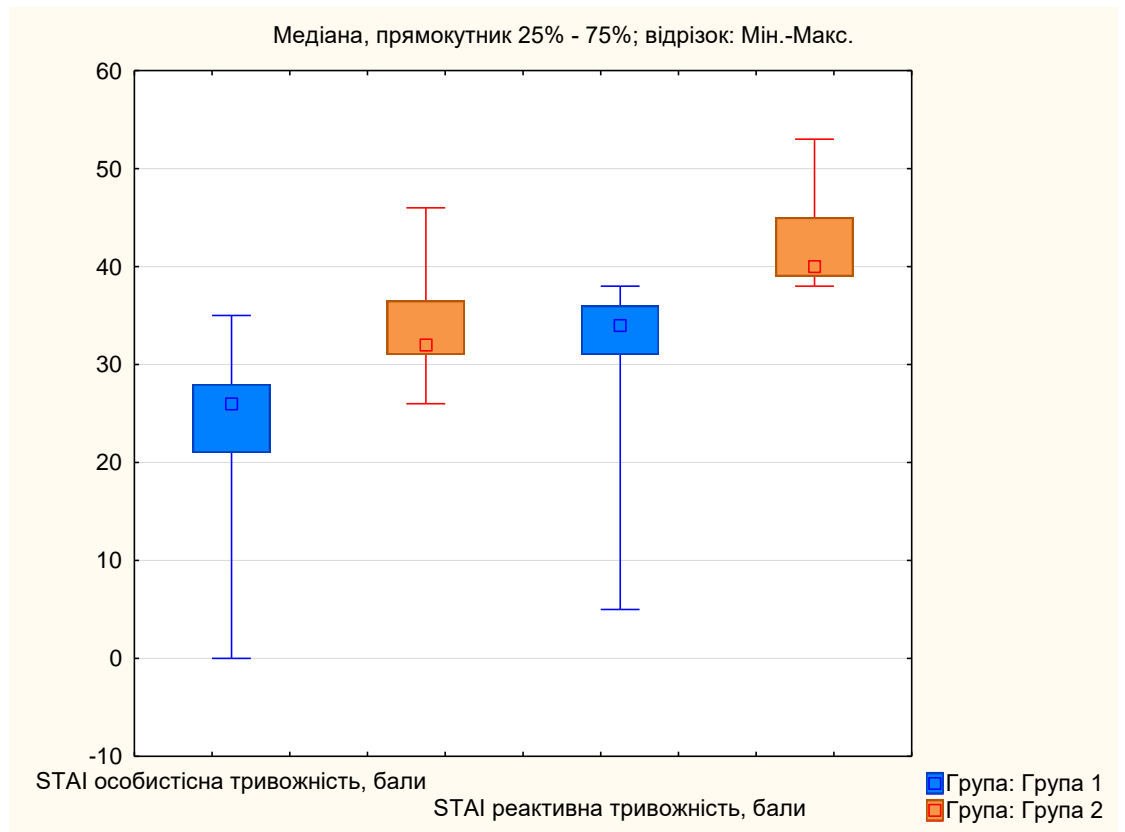


Рис. 4.1 Середні показники реактивної (ситуативної) та особистісної тривожності у хворих на РРРС за STAI за групами дослідження (медіана, міжквартильний розмах, мінімальне і максимальне значення)

Окремо досліджувалася тривога у пацієнтів у групах за ХМТ.

Середні значення показників ОТ суттєво відрізнялися у хворих, що отримували ХМТ та у тих, що її не отримували: медіана цього показника у першій групі дорівнювала 31,0 балу (27,0; 34,0) - що відповідає помірному рівню, в той час як величина цього показника у групі пацієнтів, які отримували ХМТ становив 24,0 (20,0; 26,0) - відповідає низькому рівню ($p < 0,001$). Щодо розподілу ОТ за виразністю, то її низький рівень спостерігався у 95,7 % хворих, що отримували ХМТ проти 48,3 % у пацієнтів, які не отримували таку терапію. ($p < 0,001$).

Узагальнена інформація щодо ОТ у пацієнтів по відношенню до ХМТ наведена у таблиці 4.3 та на рисунку 4.2.

Таблиця 4.3

**Особистісна тривожність у хворих на РРРС у групах отримання
ХМТ**

Особистісна тривожність	Усі обстежені n=105	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	<i>p</i>
Нижній кuartиль	24,0	27,0	20,0	<i>p</i> <0,001
Медіана	27,0	31,0	24,0	
Верхній кuartиль	31,0	34,0	26,0	
<i>Розподіл за ступенем виразності ОТ, n (%)</i>				
Низький (0-30 балів)	73 (69,5)	28 (48,3)	45 (95,7)	<i>p</i> <0,001
Середній (31-44 бали)	29 (27,6)	27 (46,6)	2 (4,3)	
Високий (≥45 балів)	3 (2,9)	3 (5,2)	0 (0)	

Примітки. *p* – розбіжності між групами середніх показників за критерієм Манна-Уїтні (U); розбіжності між розподілами – за критерієм χ^2 Пірсона

За рівнем РТ у пацієнтів, що отримували ХМТ спостерігалась суттєво краща картина порівняно з обстеженими, що не отримували цю терапію (*p*<0,001). Так, медіанні значення показників рівня РТ у пацієнтів, що не отримували ХМТ, становили 39,0 (37,0; 40,0), тоді як у групі, яка отримувала ХМТ, вони були достовірно нижчими і становили 32,0 (31,0; 34,0).

При аналізі показників РТ за розподілом між групами ХМТ- та ХМТ+ встановлено, що високий її рівень (≥45 балів) спостерігався у 17,2 % хворих, що не отримували ХМТ, тоді як у пацієнтів, що

отримували це лікування не було жодного такого пацієнта, та навпаки – жодного хворого з низьким рівнем реактивної тривожності не було у групі обстежених, що не отримували ХМТ, а у групі порівняння таких пацієнтів було 12,8 % ($p < 0,001$).

Зведена інформація щодо РТ у пацієнтів з груп ХМТ- та ХМТ+ представлена у таблиці 4.4 та рисунку 4.2.

Таблиця 4.4

Реактивна тривожність у хворих на РРРС

Реактивна тривожність	Усі обстежені n=105	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	<i>p</i>
Нижній кuartиль	34,0	37,0	31,0	<i>p</i> < 0,001
Медіана	36,0	39,0	32,0	
Верхній кuartиль	39,0	40,0	34,0	
<i>Розподіл за ступенем виразності РТ, n (%)</i>				
Низький (до 30 балів)	73 (69,5)	28 (48,3)	45 (95,7)	<i>p</i> < 0,001
Помірний (31-44 бали)	29 (27,6)	27 (46,6)	2 (4,3)	
Високий (≥45 балів)	3 (2,9)	3 (5,2)	0 (0)	

Примітки. *p* – розбіжності між групами середніх показників за критерієм Манна-Уїтні (U); розбіжності між розподілами – за критерієм χ^2 Пірсона

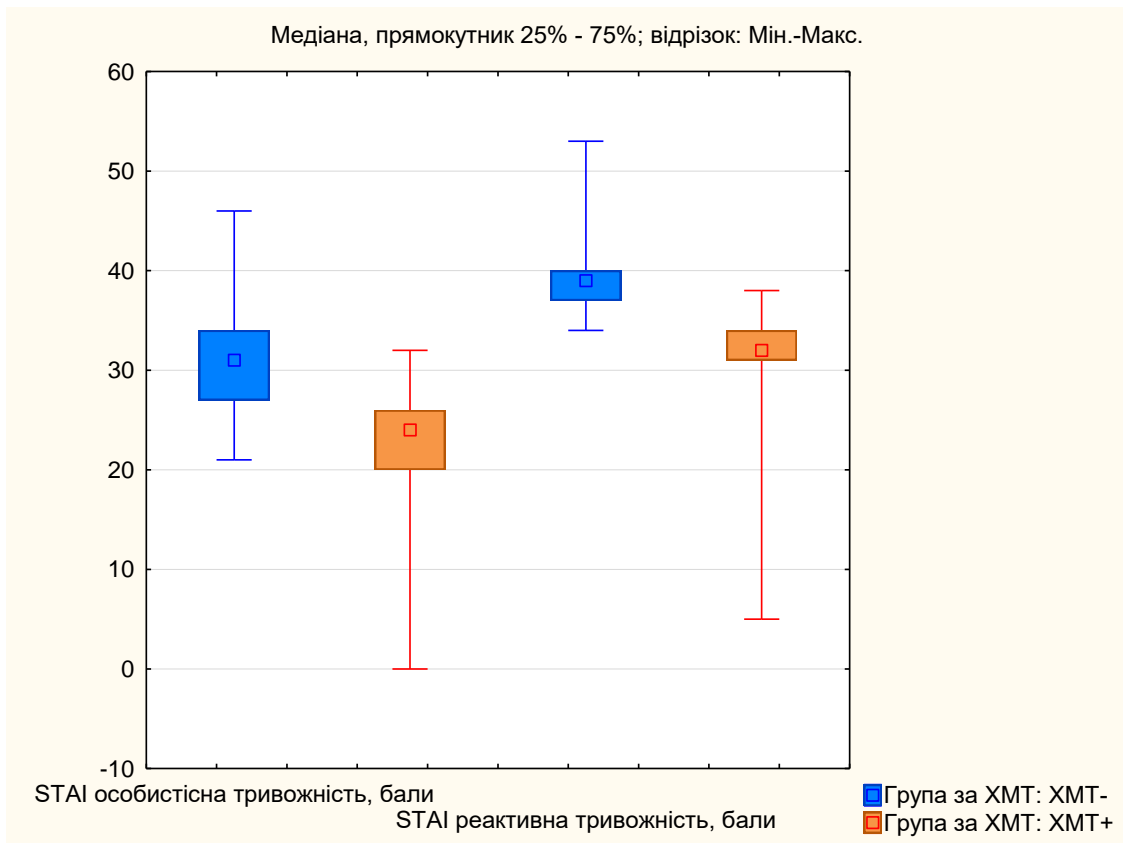


Рис. 4.2 Середні бали РТ та ОТ у хворих на РРРС за шкалою STAI за отриманням ХМТ (медіана, міжквартильний розмах, мінімальне і максимальне значення)

4.2 Оцінка депресивної симптоматики у хворих на РРРС

Для детального аналізу проявів депресії всі учасники дослідження пройшли тестування за допомогою шкали BDI. Як вже було зазначено раніше, цей опитувальник є досить чутливим методом виявлення депресії і уможливорює більш точне визначення ступеню виразності цього розладу і деталізацію симптоматики. Різні категорії скарг і симптомів відповідають когнітивно-афективним та соматичним аспектам депресії.

Рівень депресії за BDI (рис. 4.3; табл. 4.5), оцінювався у середньому в усіх досліджуваних на рівні 16,0 (13,0; 18,0) балів. У пацієнтів 1-ї групи цей показник становив 14,0 (11,0; 16,0) балів, тоді як

у пацієнтів другої групи він був суттєво вищим ($p < 0,001$) і становив 19,0 (19,0; 24,5) балів.

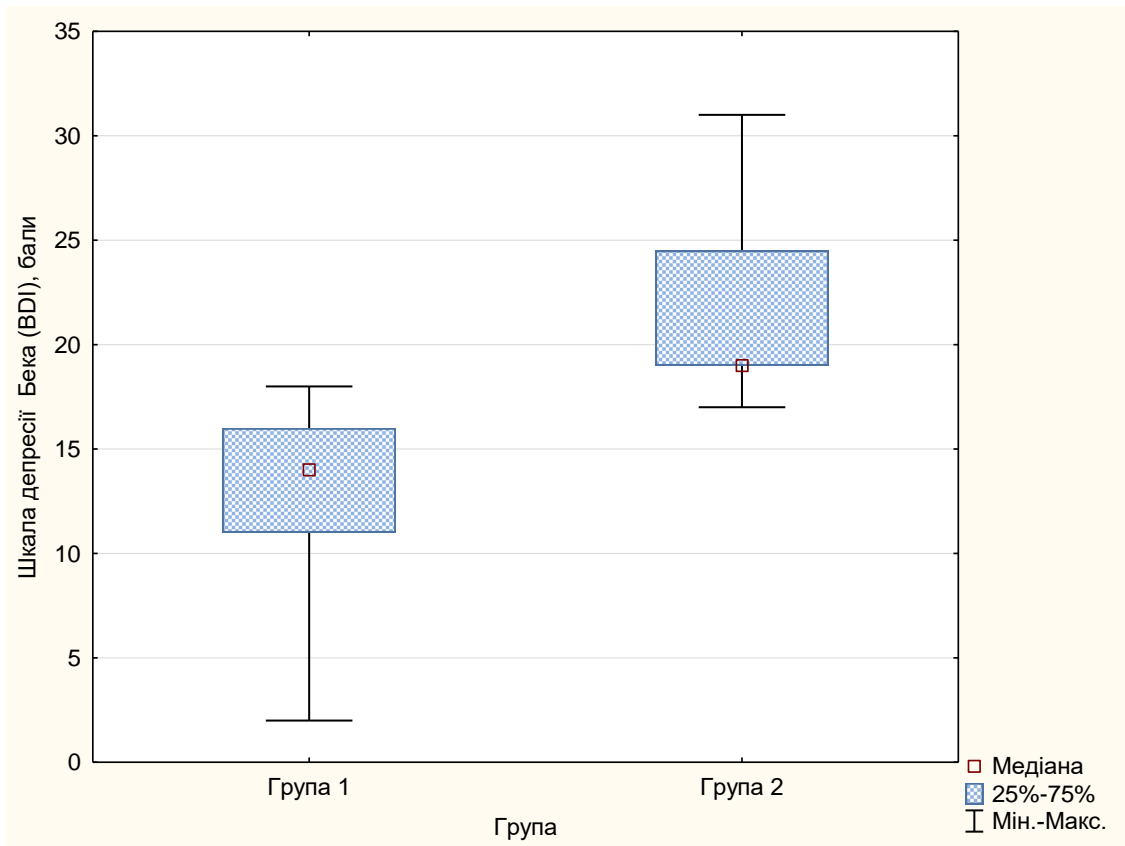


Рис. 4.3 Середні бали рівня депресії за BDI у обстежених хворих на РРРС у групах дослідження (медіана, міжквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення)

При аналізі результатів тестування за BDI щодо розподілу хворих за рівнем виразності депресії виявилось, що у 6 учасників групи 1 (8,2 %) депресія була відсутня, а у 44 (60,3 %) вона сягала лише легкого («субклінічного») ступеня виразності, в той час як у обстежених з групи 2 не було зареєстровано ані випадків відсутності депресії, ані депресії легкого ступеня (табл. 4.5; рис.4.4).

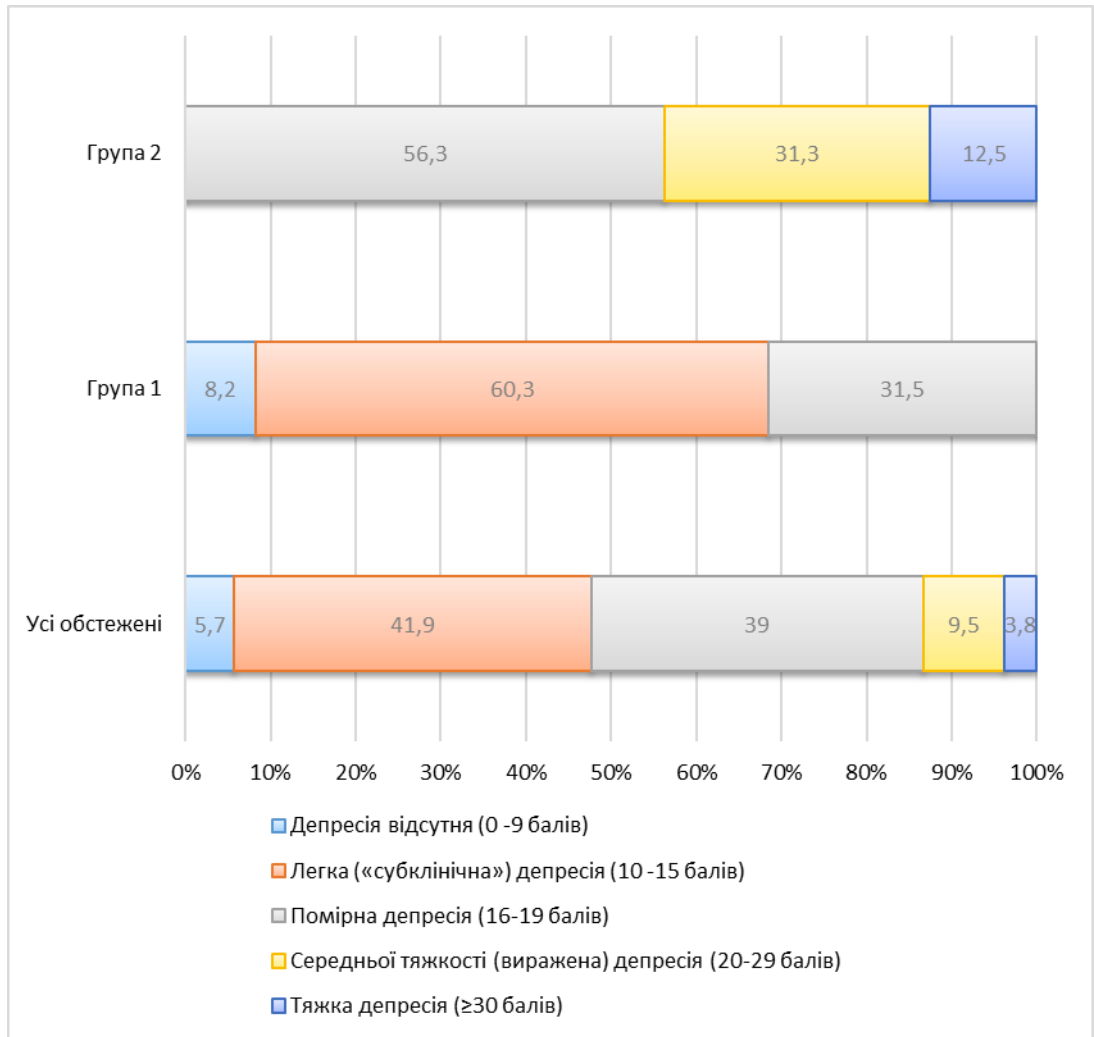


Рис. 4.4 Розподіл обстежених хворих за рівнем депресії за шкалою Бека BDI у обстежених хворих на РРРС загалом та у групах дослідження (у %)

У пацієнтів групи 1 спостерігалася зворотна ситуація – не було виявлено жодного випадку середньої тяжкості та тяжкої депресії, при тому у 2-й групі частка таких хворих складала 31,3 % та 12,5 % відповідно ($p < 0,001$). Найбільшу частку хворих у 1 групі (60,3 %) складали обстежені із легкою формою депресії, у 2-й групі – з помірною депресією (56,3 %) (табл. 4.5; рис.4.4).

Оцінка рівня депресії у обстежених хворих на РРРС за BDI у групах дослідження, n(%)

BDI	Усі обстежені n=105	Група 1 n=73	Група 2 n=32	<i>p</i>
<i>Розподіл за рівнем депресії за BDI, n (%)</i>				
Депресія відсутня (0-9 балів)	6 (5,7)	6 (8,2)	0 (0)	<i><0,001</i>
Легка («субклінічна») депресія (10-15 балів)	44 (41,9)	44 (60,3)	0 (0)	
Помірна депресія (16-19 балів)	41 (39,0)	23 (31,5)	18 (56,3)	
Середньої тяжкості (виражена) депресія (20-29 балів)	10 (9,5)	0 (0)	10 (31,3)	
Тяжка депресія (≥30 балів)	4 (3,8)	0 (0)	4 (12,5)	
Рівень депресії за BDI Me (25 %; 75 %)	16,0 (13,0; 18,0)	14,0 (11,0; 16,0)	19,0 (19,0; 24,5)	

Примітки. *p* – розбіжності між групами середніх показників за критерієм Манна-Уїтні (U); розбіжності між розподілами – за критерієм χ^2 Пірсона

Окремо вивчалася депресія у хворих, що були розділені за принципом отримання ХМТ. У хворих, що отримували ХМТ (рис. 4.5; табл. 4.6), середній рівень депресії за шкалою Бека складав 12,0 (10,0; 14,0) балів проти 18,0 (17,0; 19,0) балів у хворих, що не отримували ХМТ (*p*<0,001).

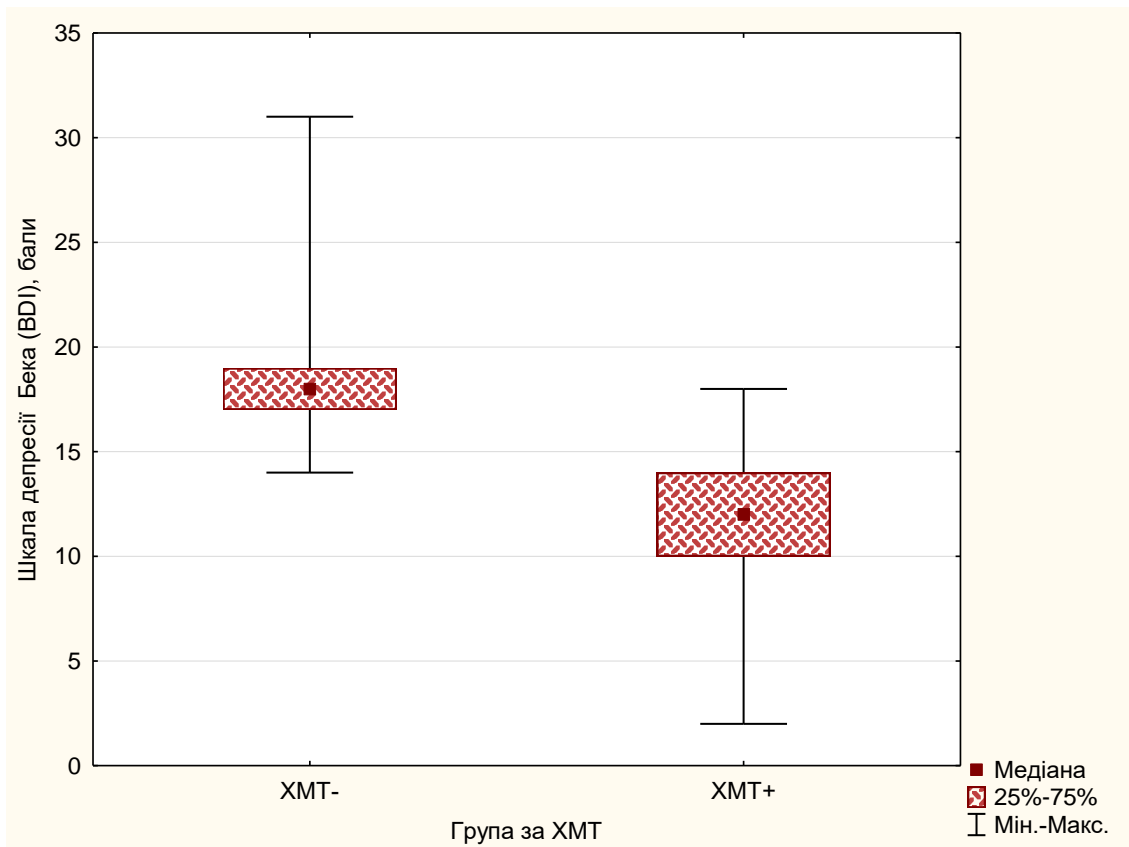


Рис. 4.5 Середні бали рівня депресії за шкалою Бека (BDI) у обстежених хворих на РРРС у групах хворих за отриманням ХМТ (медіана, міжквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення)

Суттєво вищий рівень депресії у хворих, які не отримували ХМТ обумовлений тим, що не спостерігалось випадків середньої тяжкості та тяжкої депресії у хворих, що отримували ХМТ, та відсутність депресивного стану у жодного з обстежених серед хворих, що не отримували терапію ($p < 0,001$) (табл. 4.6).

Як видно з таблиці 4.6, найбільша частка серед обстежених з числа тих, хто приймав ХМТ, займали хворі із субклінічною депресією (76,6 %), у тих, хто не отримував терапію – з помірною депресією (62,1 %).

Оцінка рівня депресії у обстежених хворих на РППС за шкалою Бека (BDI) у групах отримання ХМТ, n(%)

BDI	Усі обстежені n=105	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	<i>p</i>
<i>Розподіл за рівнем депресії за BDI, n (%)</i>				
Депресія відсутня (0-9 балів)	6 (5,7)	0 (0)	6 (12,8)	<i><0,001</i>
Легка («субклінічна») депресія (10 -15 балів)	44 (41,9)	8 (13,8)	36 (76,6)	
Помірна депресія (16-19 балів)	41 (39)	36 (62,1)	5 (10,6)	
Середньої тяжкості (виражена) депресія (20-29 балів)	10 (9,5)	10 (17,2)	0 (0)	
Тяжка депресія (≥ 30 балів)	4 (3,8)	4 (6,9)	0 (0)	
Рівень депресії за BDI Me (25 %; 75 %)	16,0 (13,0; 18,0)	18,0 (17,0; 19,0)	12,0 (10,0; 14,0)	<i><0,001</i>

Примітки. *p* – розбіжності між групами середніх показників за критерієм Манна-Уїтні (U); розбіжності між розподілами – за критерієм χ^2 Пірсона

Резюме

Отже, порушення з боку психоемоційної сфери є типовими та вкрай поширеними розладами у хворих на РППС, які потенційно можуть здійснювати значний вплив на якість життя пацієнтів і навіть на перебіг захворювання та ступінь інвалідизації. Тому своєчасне виявлення та корекція таких розладів є одними з важливих практичних завдань неврологів.

З метою детальної характеристики та більш точної діагностики тривоги використання STAI є одним із найбільш зручних і простих у використанні методів. Так, наприклад, застосування цієї шкали у нашому дослідженні показало, що рівень ОТ у абсолютної більшості учасників дослідження відповідав низькому показнику, а рівень РТ сягав середнього рівня серед усіх пацієнтів. Крім того, слід зазначити, що рівень РТ перевищував рівень ОТ у групах дослідження, групах за ХМТ та в цілому серед усіх обстежених ($p < 0,001$ при усіх порівняннях), що відтворює аналогічну картину при неврологічній патології в цілому. Значущі показники з практичної точки зору також були отримані при порівнянні виразності цих двох параметрів у групах дослідження. Так, наприклад, встановлено, що у третини пацієнтів групи 2 рівень РТ сягав високого, в той час як серед учасників групи 1 таких випадків не було виявлено, а ОТ у більшості пацієнтів групи 1 була на низькому рівні, а у пацієнтів групи 2 - на помірному. Доволі показовими, на нашу думку, є результати дослідження тривожності у пацієнтів, розподілених за принципом отримання ХМТ: майже у п'ятої частини хворих, які не отримували таку терапію реєструвався високий рівень РТ і не було взагалі пацієнтів із низьким її рівнем, в той час як серед пацієнтів групи ХМТ+ спостерігалася зворотна ситуація-жодного пацієнта із високим ступенем РТ і майже 13% з низьким її рівнем. Іншим об'єктом нашого вивчення в контексті дослідження психоемоційних порушень у хворих на РРРС була депресія і BDI є, на нашу думку, досить інформативною і водночас зручною у використанні методикою, що дає змогу виявити дане порушення, а також визначити ступінь його виразності. Результати цього дослідження багато в чому відтворили результати дослідження тривоги в обстежених пацієнтів. Цікавим і доволі показовим є той факт, що серед учасників групи 2 не було пацієнтів без ознак депресії або навіть з депресією легкого ступеня, а серед учасників групи 1 були здебільшого (60,3%) ті, у яких була виявлена легка депресія і не було

zareєстровано випадків середньої тяжкості або тяжкої депресії. Майже аналогічний розподіл був виявлений серед хворих, розподілених за отриманням ХМТ: серед учасників дослідження, які не отримували ХМТ, не було пацієнтів без депресії, а серед учасників групи ХМТ+ не zareєстровано випадків тяжкого або середнього ступеня.

Отримані результати дають змогу припустити, що ступінь інвалідизації пацієнта суттєво впливає на рівень тривоги у пацієнтів з РРРС (переважно через зростання РТ), хоча, з іншого боку, існує і контрверсійна точка зору, згідно з якою цей феномен є проявом, а не наслідком захворювання.

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ АТРОФІЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧО-РЕМІТУЮЧИЙ РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Однією з ключових характеристик РРРС є атрофія головного мозку, яка відіграє важливу роль у патогенезі захворювання. Як зазначалося в огляді літератури, дослідження атрофічних змін у головному мозку пацієнтів із РРРС стало предметом інтенсивних наукових досліджень останніх років. Відкриття нових методів образного дослідження та розвиток нейровізуалізації дають змогу більш точно вивчати структурні та функціональні аспекти атрофії головного мозку. Це дає можливість не лише отримати глибше розуміння механізмів атрофічних змін, але і встановити зв'язок між цими змінами та клінічними проявами РРРС.

Особливу увагу привертають атрофічні зміни у головному мозку, оскільки вони відображають безперервний процес ураження нервової тканини. Дослідження атрофії головного мозку у пацієнтів із РС надає можливість краще розуміти динаміку захворювання та його зв'язок із клінічними симптомами. Окрім того, вивчення характеру та темпу розвитку структурних змін може визначити специфічні зони головного мозку, які найбільше піддаються атрофії, що може бути основою для розробки нових методів діагностики та моніторингу перебігу захворювання.

Дослідження атрофії головного мозку також відкриває можливості для розробки цільових терапевтичних підходів. Розуміння точних механізмів, які ведуть до атрофії, може призвести до розробки нових лікарських препаратів, спрямованих на зупинення або уповільнення цього процесу.

У зв'язку з цим, вивчення атрофії головного мозку у пацієнтів із РС не лише актуально, але і вкрай важливо для подальшого

удосконалення методів діагностики та лікування цієї хронічної хвороби нервової системи.

Для оцінювання характеру атрофічних змін у хворих на РРРС проводили МРТ головного мозку з подальшим розрахунком морфометричних індексів атрофії, а саме BCR та SFR.

Визначення морфометричних індексів атрофії мозку – BCR - бікаудального індексу як показника підкоркової атрофії та SFR - індексу Сільвієвої борозни, як показника кіркової атрофії, показало переважання підкіркової атрофії над кірковою ($p < 0,001$) у групах дослідження, групах за ХМТ та в цілому серед усіх обстежених (табл. 5.1; рис. 5.1; рис. 5.2).

Рівні морфометричних індексів атрофії мозку коливалися для індексу BCR від 0,132 до 0,152, для індексу SFR - від 0,030 до 0,060 серед усіх обстежених хворих.

Таблиця 5.1

Середній рівень морфометричних індексів атрофії мозку у хворих на РРРС за групами дослідження та за отриманням ХМТ, Ме (25%;75%)

Індекси	Усі хворі n=105	Група 1 n=73	Група 2 n=32	<i>P</i>
BCR Ме (25 %; 75 %)	0,141 (0,139; 0,145)	0,139 (0,138; 0,141)	0,146 (0,145; 0,148)	$<0,001$
SFR Ме (25 %; 75 %)	0,04 (0,036; 0,047)	0,037 (0,035; 0,040)	0,051 (0,046; 0,055)	$<0,001$

Примітка. *p* – розбіжності між групами за критерієм Манна-Уїтні (U)

Як видно з таблиці 5.1, у хворих реєструвалися як підкіркові атрофічні зміни, так і кіркова атрофія, проте підкіркова атрофія була більш значною.

Порівнюючи характер атрофічних змін між групами дослідження, можна стверджувати, що у хворих групи 2 атрофічні зміни були більш вираженими, при чому як показники кіркової, так і підкіркової атрофії, адже за дослідженими індексами атрофії мозку були визначені статистично значущі розбіжності між групами дослідження з статистично суттєво вищими ($p < 0,001$) середніми показниками у хворих 2-ї групи порівняно з 1-ю: для індексу BCR – 0,146 (0,145; 0,148) проти 0,139 (0,138; 0,141) відповідно; для індексу SFR – 0,051 (0,046; 0,055) проти 0,037 (0,035; 0,040) відповідно.

Окремо оцінювали характер атрофічних змін головного мозку в залежності від отримання чи неотримання ХМТ (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Середній рівень морфометричних індексів атрофії мозку у хворих на РРРС за групами отримання хворобо-модифікуючого лікування, Me (25%;75%)

Індекси	Усі хворі n=105	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	<i>P</i>
BCR Me (25 %; 75 %)	0,141 (0,139; 0,145)	0,145 (0,141; 0,146)	0,139 (0,137; 0,140)	$<0,001$
SFR Me (25 %; 75 %)	0,04 (0,036; 0,047)	0,046 (0,040; 0,051)	0,037 (0,035; 0,039)	$<0,001$

Примітка. *p* – розбіжності між групами за критерієм Манна-Уїтні (U)

Як видно з таблиці 5.2, хворі, що отримували ХМТ мали достовірно менш виражені атрофічні зміни речовини головного мозку (як кіркової, так і підкіркової). Це свідчить, що ХМТ не лише впливає на зменшення частоти загострень при РС, але й впливає на прогноз перебігу захворювання загалом, адже атрофія мозку є маркером нейродегенеративних необоротних змін мозку, а ступінь атрофії можна розглядати як маркер прогресії при РС.

Незважаючи на високі статистично значущі розбіжності між групами для обох досліджених індексів атрофії ($p < 0,001$), медіанним значенням кіркової атрофії (індекс SFR) спостерігається вищий на 37,8 % показник у 2-й групі, тоді, як за рівнем підкіркової атрофії (індекс BCR) - на 5,0 % (рис. 5.1).

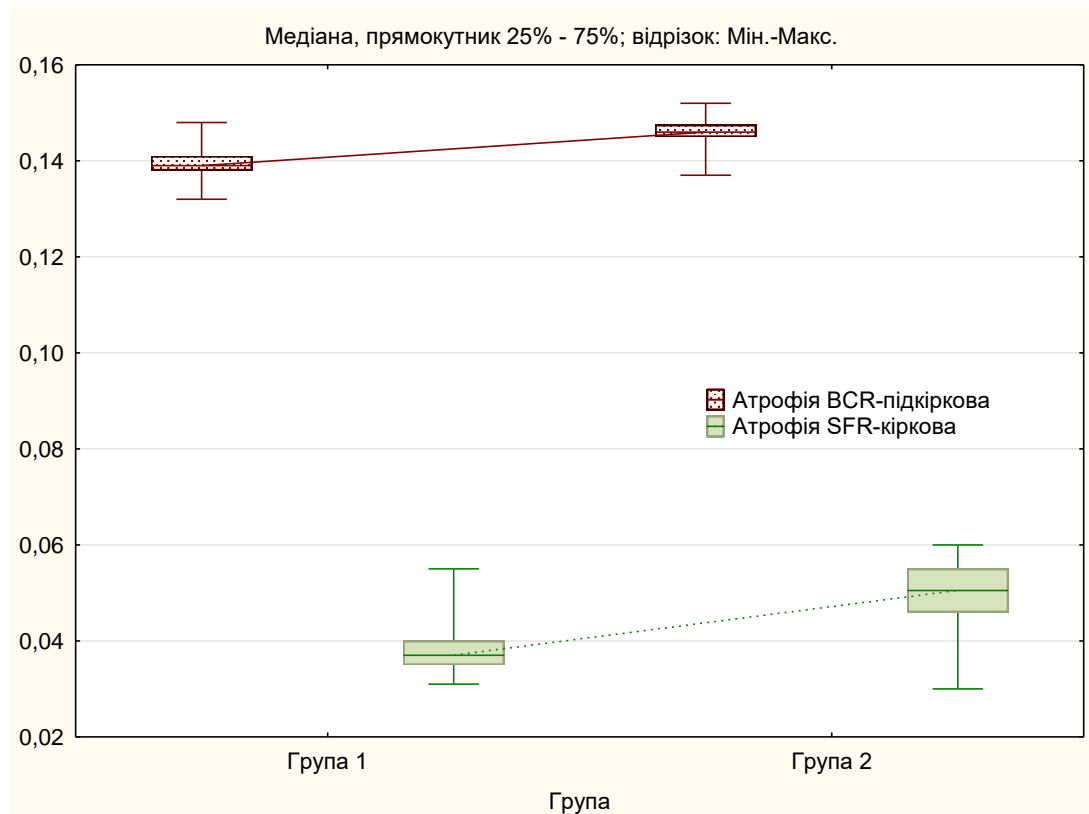


Рис. 5.1 Середні рівні індексів атрофії мозку в обстежених хворих на РРРС у групах дослідження (медіана, міжквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення)

Як зазначалося, у хворих, що отримували хворобо-модифікуючу терапію (рис. 5.2) спостерігалися суттєво менші рівні індексів атрофії мозку порівняно з обстеженими, що не отримували ХМТ ($p < 0,001$): для індексу BCR (підкіркова атрофія) на 4,1 % за медіанними значеннями, а для індексу SFR (кіркова атрофія) – на 19,6 %.

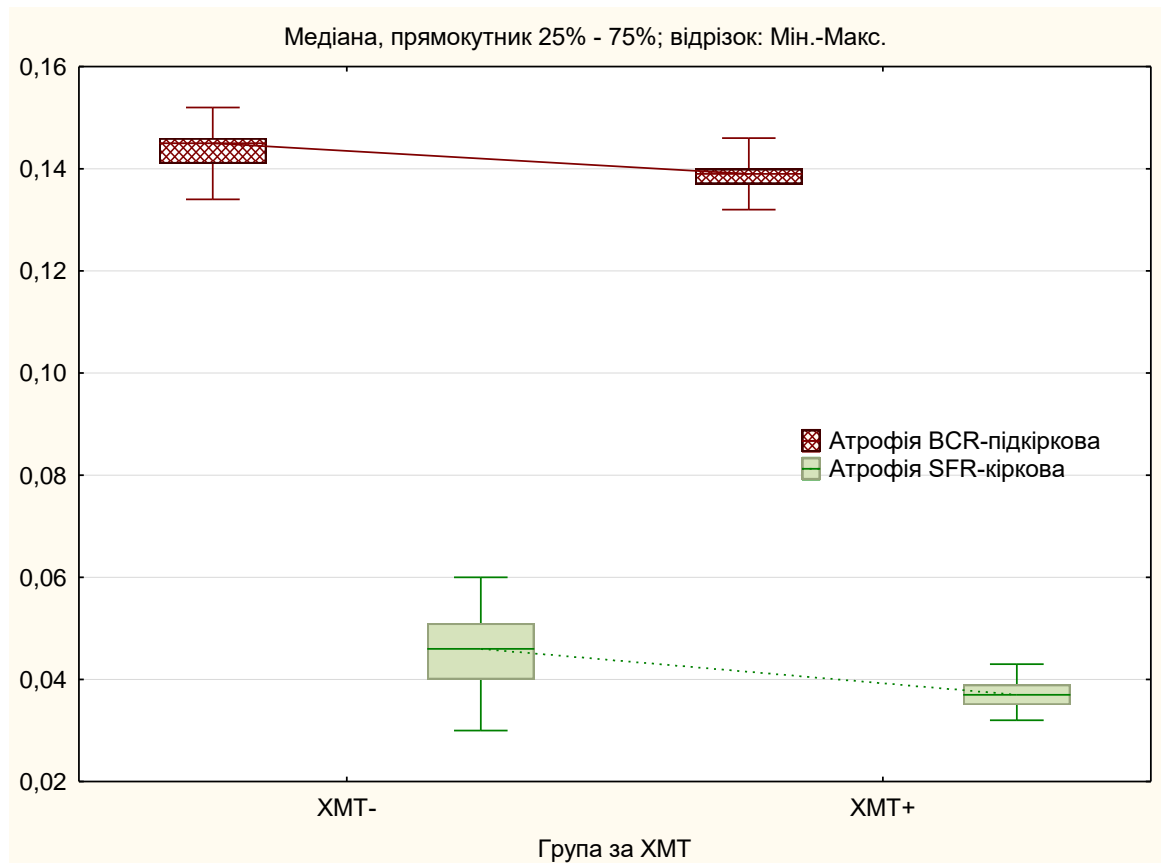


Рис. 5.2 Середні рівні індексів атрофії мозку в обстежених хворих на PPPS у групах за отриманням ХМТ (медіана, міжквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення)

Індекси атрофії мозку корелювали між собою: між індексами атрофії BCR та SFR визначено прямий сильний кореляційний зв'язок ($r_s=0,86$; $p < 0,001$).

Визначається наявність достатньо потужних зворотних зв'язків індексів підкіркової атрофії (BCR) та кіркової атрофії (SFR) з

застосуванням ХМТ ($r_s=-0,61$; $p<0,001$ та $r_s=-0,62$; $p<0,001$ відповідно). Зворотній зв'язок вказує на позитивний вплив застосування ХМТ на стан структур головного мозку, зменшення ризику розвитку атрофії мозку, що було додатково доведено нами на підставі подальшого аналізу.

Визначається наявність достовірних зв'язків індексів підкіркової атрофії (BCR) з віком пацієнтів (група 1: $r_s=0,26$, $p<0,05$; група 2: $r_s=0,68$, $p<0,05$; загальна вибірка $r_s=0,31$, $p<0,05$ відповідно).

Щодо зв'язків кіркової атрофії (SFR) з віком пацієнтів, то вони визначалися в групі 2 та в загальній вибірці ($r_s=0,45$, $p<0,05$ та : $r_s=0,22$, $p<0,05$ відповідно).

Встановлено достовірні зв'язки індексів підкіркової атрофії (BCR) з віком дебюту захворювання (група 2: $r_s=0,39$, $p<0,05$; загальна вибірка $r_s=0,19$, $p<0,05$ відповідно) та з віком постановки діагнозу (група 2: $r_s=0,42$, $p<0,05$; загальна вибірка $r_s=0,23$, $p<0,05$ відповідно)

Описані вище зв'язки можуть свідчити про те, що підкіркові атрофічні зміни більш притаманні для РППС, ніж кіркові. Подібні зміни мають пряму залежність від віку та тривалості хвороби.

Окрім того, атрофічні зміни є маркером більш глибокого неврологічного дефіциту та більш тяжкого перебігу захворювання загалом.

Також визначено наявність потужних зв'язків індексів підкіркової атрофії (BCR) та кіркової атрофії (SFR) у загальній вибірці з кількістю симптомів у дебюті захворювання ($r_s=0,61$; $p<0,001$ та $r_s=0,63$; $p<0,001$ відповідно).

Отже, полісимптомний (мультифокальний) дебют захворювання є предиктором більш тяжкого перебігу РС та розвитку більш значних атрофічних змін головного мозку.

Визначається наявність доволі потужних зв'язків індексів підкіркової атрофії (BCR) та кіркової атрофії (SFR) у загальній вибірці з

кількістю супутніх захворювань ($r_s=0,61$; $p<0,001$ та $r_s=0,62$; $p<0,001$ відповідно).

Цікавими виявилися взаємозв'язки між показниками атрофії мозку та супутніми захворюваннями у хворих на РРС (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Кореляція між індексами атрофії мозку та коморбідними станами за групами аналізу (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s)

Показники	Група 1 n=73		Група 2 n=32		Усі обстежені n=105	
	BCR	SFR	BCR	SFR	BCR	SFR
Кількість супутніх захворювань	0,45*	0,5*	0,25	0,47*	0,61*	0,63*
Супутній аутоімунний тиреоїдит	0,05	-0,06	0,19	0,08	0,37*	0,31*
Супутні захворювання ШКТ	0,24*	0,26*	0,10	0,40*	0,29*	0,34*
Супутні очні хвороби	0,30*	0,23	-0,29	-0,09	0,12	0,09
Супутні хвороби сечовидільної системи	0,18	0,13	0,22	-0,06	0,34*	0,29*

Примітка. * – $p<0,05$: статистично значущі коефіцієнти кореляції

Як видно з таблиці 5.3, наявність аутоімунного тиреоїдиту у хворих на РС достовірно ($p<0,05$) корелювала з індексами BCR (підкіркова атрофія) та SFR (кіркова атрофія). На нашу думку, це дуже цікаве спостереження, адже РС теж має аутоімунну природу. На сьогодні доведено, що перебіг інших аутоімунних захворювань (наприклад, міастенія, системний червоний вовчак тощо) ускладнюється

у випадку наявності у хворих аутоімунного тиреоїдиту (т.з. "overlap-syndrome") [Kalbus, Makarov].

Отже, хворим на РС доцільно проводити обстеження щитоподібної залози та у разі виявлення її патології (особливо аутоімунного тиреоїдиту), хворих одразу необхідно скеровувати до ендокринолога. Своєчасне виявлення та лікування захворювань щитоподібної залози можуть позитивно впливати на перебіг РС.

Цікавим, на нашу думку, є достовірно встановлена ($p < 0,05$) залежність між коморбідною патологією ШКТ та індексами атрофії мозку (табл. 5.3). З одного боку, ця залежність може пояснюватися порушенням всмоктування певних речовин, що потенційно можуть впливати на каскад метаболічних та нейрохімічних змін, що лежать в основі нейродегенеративних змін мозку, з іншого – може бути пов'язаною з рядом "overlap"-синдромів та є цікавою для подальших досліджень.

При вивченні залежності між ступенем неврологічного дефіциту (оцінка за шкалою EDSS) та показниками підкіркової та кіркової атрофії головного мозку (індекси BCR, SFR), встановлено потужні взаємозв'язки. Так, в загальній вибірці бал за шкалою EDSS достовірно корелював з індексом BCR та SFR ($r_s = 0,84$; $p < 0,001$ та $r_s = 0,81$; $p < 0,001$ відповідно).

Отже, атрофія головного мозку та неврологічний дефіцит є достовірно пов'язаними процесами. Це твердження підтверджується при аналізі кореляцій оцінки за шкалою EDSS у групах дослідження. Так, було встановлено потужні кореляції між балом EDSS та індексами BCR та SFR як у групі 1 ($r_s = 0,7$; $p < 0,001$ та $r_s = 0,66$; $p < 0,001$ відповідно), так і групі 2 ($r_s = 0,7$; $p < 0,001$ та $r_s = 0,43$; $p < 0,001$ відповідно).

Отримані дані також можуть свідчити про те, що для хворих на PPPC характерні як підкірково-атрофічні, так і кірково-атрофічні зміни

головного мозку, проте кіркова атрофія є менш вираженою й розвивається пізніше (повільніше), ніж підкоркова.

При вивченні взаємозалежностей між кількістю загострень за останні 12 місяців та індексами атрофії було встановлено достовірний зв'язок у розрізі загальної вибірки ($r_s=0,4$; $p<0,05$ та $r_s=0,38$; $p<0,05$ для BCR та FFR відповідно).

Отже, кількість загострень РС на рік впливає на атрофічні зміни головного мозку, зменшення їхньої кількості потенційно може сповільнити атрофічні зміни мозку.

Окремо проведено вивчення атрофічних змін головного мозку на психоемоційний стан пацієнтів з РППС (табл. 5.4)

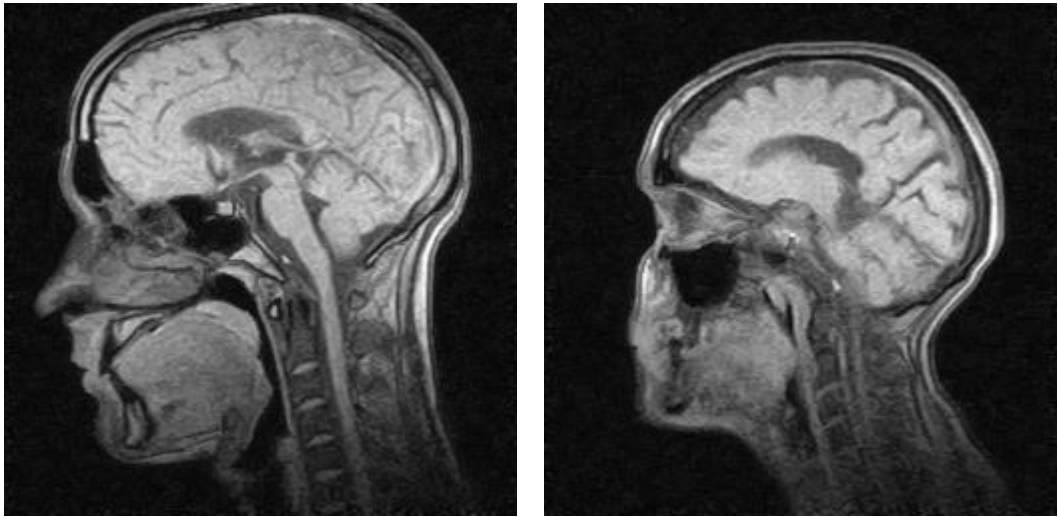
Таблиця 5.4

**Кореляція між індексами атрофії мозку та показниками депресії та тривожності
(коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s)**

Показники		Шкала депресії Бека (BDI), бали	STAI, реактивна тривожність, бали	STAI, особистісна тривожність, бали
Група 1 n=73	BCR	0,66*	0,66*	0,45*
	SFR	0,63*	0,64*	0,47*
Група 2 n=32	BCR	0,63*	0,63*	0,44*
	SFR	0,45*	0,33	0,35*
Усі обстежені n=105	BCR	0,81*	0,81*	0,71*
	SFR	0,79*	0,79*	0,73*

Примітка. *– $p<0,05$: статистично значущі коефіцієнти кореляції

Як видно з таблиці 5.4, як кіркова, так і підкіркова атрофія статистично значуще корелювали зі ступенем депресії, з рівнем реактивної та особистісної тривожності, як у загальній вибірці загалом, так і у розрізі груп дослідження.



А

Б

Рис. 5.3 МРТ головного мозку пацієнтів з РРРС

А. Переважно підкіркова атрофія

Б. Кірково – підкіркова атрофія

Резюме

Отже, для хворих на РРРС характерні атрофічні зміни речовини головного мозку, що можуть розпочинатися вже на початкових етапах захворювання. На початкових етапах захворювання підкіркова атрофія більш виражена. З тривалістю захворювання у хворих реєструються як підкірково-атрофічні, так і кірково-атрофічні зміни, при цьому підкіркова атрофія домінує.

Глибина неврологічного дефіциту та атрофічні зміни головного мозку – взаємопов'язані процеси.

Призначення ХМТ достовірно знижує вираженість атрофічних змін головного мозку у подальшому, хворим доцільно призначати ХМТ якнайшвидше від початку захворювання.

Встановлено, що депресивні та тривожні прояви при РРРС та атрофічні зміни головного мозку – взаємозалежні процеси, проте причинно-наслідкові зв'язки потребують подальшого більш глибокого вивчення.

РОЗДІЛ 6

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РРРС

Прогнозування перебігу РС є важливим етапом у керуванні хворобою.

Після отримання даних клінічного обстеження, даних оцінки показників тривожності та депресії, а також показників атрофії мозку нами було проведено зіставлення між зазначеними показниками та виділено основні предиктори, що можуть впливати на перебіг РРРС. Отримані дані дозволили розробити прогностичну модель перебігу РРРС.

6.1 Кореляційний аналіз основних клініко-параклінічних показників

Визначено низку зв'язків та взаємозалежностей між основними результатами обстеження пацієнтів та кількісними показниками атрофічного процесу у хворих на РРРС - морфометричними індексами атрофії мозку (табл. 6.1).

Як видно з таблиці 6.1, індекси атрофії мозку корелюють з віковими та сезонними характеристиками захворювання, характеристиками симптоматики дебюту, характеристиками загострень, наявними супутніми патологіями, з результатами оцінки за психодіагностичними шкалами. Проте найбільш потужно вони корелюють з показниками оцінки за шкалою інвалідизації EDSS: кореляція серед усіх обстежених з BCR ($r_s=0,84$; $p<0,001$), з SFR ($r_s=0,81$; $p<0,001$).

Отже, атрофічні зміни мозку впливають на інвалідизацію при РС.

Щодо розташування кореляційних зв'язків за силою впливу, то спостерігалася практично однакова ситуація з їхнім ранжуванням для обох досліджених індексів атрофії – як кіркової, так і підкіркової.

Таблиця 6.1

Кореляція між індексами атрофії мозку та результатами клінічного і нейропсихологічного обстеження хворих на РРРС за групами аналізу (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s)

Показники	Група 1 n=73		Група 2 n=32		Усі обстежені n=105	
	BCR	SFR	BCR	SFR	BCR	SFR
Вік пацієнтів	0,26*	0,17	0,68*	0,45*	0,31*	0,22*
Вік перших симптомів	0,12	0,13	0,39*	0,13	0,22*	0,19*
Вік при встановленні діагнозу	0,11	0,13	0,42*	0,17	0,23*	0,21*
Кількість перших симптомів	0,40*	0,35*	0,19	0,03	0,60*	0,56*
Зорові перші симптоми	-0,03	0,00	0,18	0,13	0,01	0,04
Моторні перші симптоми	0,16	0,10	0,29	-0,07	0,23*	0,14
Мозочкові перші симптоми	0,43*	0,37*	-0,21	0,11	0,28*	0,28*
Чутливі перші симптоми	-0,16	-0,04	0,39*	-0,33	0,08	0,15
Стовбурові перші симптоми	0,04	-0,03	-0,01	0,09	0,06	0,04
Порушення ФТО – перші симптоми	0,23	0,16	0,34	0,15	0,41*	0,33*
Кількість супутніх захворювань	0,45*	0,5*	0,25	0,47*	0,61*	0,63*

<i>Продовження таблиці 6.1</i>						
Супутній аутоімунний тиреоїдит	0,05	-0,06	0,19	0,08	0,37*	0,31*
Супутні захворювання ШКТ	0,24*	0,26*	0,10	0,40*	0,29*	0,34*
Супутні очні хвороби	0,30*	0,23	-0,29	-0,09	0,12	0,09
Супутні хвороби сечовидільної системи	0,18	0,13	0,22	-0,06	0,34*	0,29*
Місяць останнього загострення	0,22	0,09	-0,03	-0,20	0,22*	0,12
Кількість загострень за останні 12 місяців	0,23	0,22	0,09	-0,19	0,4*	0,38*
Шкала депресії Бека (BDI), бали	0,66*	0,63*	0,63*	0,45*	0,81*	0,79*
STAI реактивна тривожність, бали	0,66*	0,64*	0,63*	0,33	0,81*	0,79*
STAI особистісна тривожність, бали	0,45*	0,47*	0,44*	0,35*	0,71*	0,73*
Бал EDSS	0,7*	0,66*	0,7*	0,43*	0,84*	0,81*
Застосування ХМТ	-0,37*	-0,38*	-	-	-0,61*	-0,62*

Примітка. *– $p < 0,05$: статистично значущі коефіцієнти кореляції

У групах дослідження спостерігалися статистично значущі розбіжності ($p=0,011$) за індексом підкіркової атрофії (BCR) щодо його кореляції з віком, який був вищим у 2-й групі спостереження ($r_s=0,68$; $p<0,001$) порівняно з 1-ю ($r_s=0,26$; $p=0,024$).

За індексом атрофії BCR у 2-й групі на відміну від 1-ї були визначені кореляційні зв'язки з віком перших симптомів та віком встановлення діагнозу; у 1-ї групі визначалися кореляції, яких не спостерігалось у 2-й з кількістю перших симптомів, з первинною появою мозочкових порушень, з кількістю супутніх захворювань, з супутньою патологією у вигляді захворювань ШКТ та очних хвороб.

З індексом атрофії SFR в 1-й групі на відміну від 2-ї визначалися кореляційні зв'язки з кількістю перших симптомів та первинною появою мозочкових порушень; у 2-й на відміну від 1-ї – з віком пацієнтів.

Серед усіх обстежених було визначено слабкі або середньої сили кореляційні зв'язки індексів атрофії та характеристикою перших симптомів, наявністю супутньої патології.

Спостерігався достатньо потужний кореляційний зв'язок індексів атрофії з кількістю супутніх захворювань ($r_s=0,61$; $p<0,001$ та $r_s=0,63$; $p<0,001$ для BCR та SFR відповідно) та кількістю перших симптомів ($r_s=0,60$; $p<0,001$ та $r_s=0,560$; $p<0,001$ для BCR та SFR відповідно).

Сильні зв'язки спостерігалися у індексів підкіркової та кіркової атрофії з когнітивними порушеннями (рис. 6.1) – кореляція балів BDI з BCR складає $r_s=0,81$ ($p<0,001$), з SFR – $r_s=0,79$ ($p<0,001$).

На високому рівні були кореляції індексів атрофії з показниками тривожності: показники РТ та ОТ корелювали як з BCR ($r_s=0,81$; $p<0,001$ та $r_s=0,71$; $p<0,001$ відповідно), так і з SFR ($r_s=0,79$; $p<0,001$ та $r_s=0,73$; $p<0,001$ відповідно).

Отже, при посиленні атрофії мозку збільшується рівень інвалідизації, а також відбувається посилення депресії та тривоги.

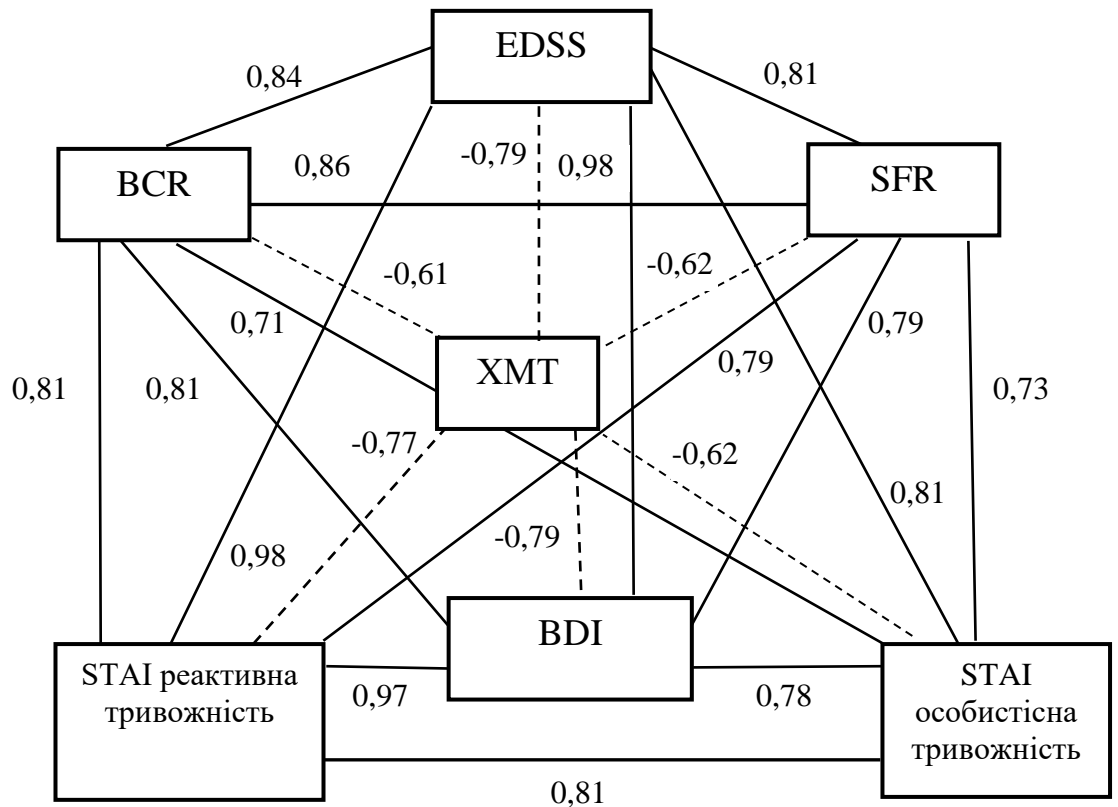


Рис. 6.1 Кореляційна плеяда зв'язків між клінічними і психологічними характеристиками та атрофічними змінами головного мозку у хворих на PPPC

Примітки. Цифри – статистично значущі ($p < 0,001$) коефіцієнти кореляції Спірмена (r_s);
 Безперервні лінії – прямі зв'язки;
 Пунктирні лінії – зворотні зв'язки;
 Сильні кореляційні зв'язки позначені більшою товщиною ліній

Також було визначено, що застосування ХМТ зворотно корелює з рівнем інвалідації за EDSS ($r_s = -0,792$; $p < 0,001$), що підтверджує те, що застосування ХМТ призводить до зниження інвалідації. Зворотній зв'язок вказує на позитивний вплив застосування ХМТ на стан структур головного мозку, зменшення ризику розвитку атрофії мозку, що було додатково доведено нами на підставі подальшого аналізу.

Виявлено достатньо потужні зворотні зв'язки між індексами BCR та SFR з застосуванням ХМТ ($r_s = -0,61$; $p < 0,001$ та $r_s = -0,62$; $p < 0,001$ відповідно).

Зворотній зв'язок вказує на позитивний вплив застосування ХМТ на стан структур головного мозку, зменшення ризику розвитку атрофії мозку, що було додатково доведено нами на підставі подальшого аналізу.

6.2 ROC-аналіз чинників загострень РРРС

Було проведено ROC - аналіз для визначення серед результатів обстеження чинників прогнозу розвитку загострень РРРС. Для цього усі обстежені були розподілені на групи: на тих, у кого були загострення протягом року (51 хворий, 48,6 %), і тих у кого не було загострень (54 хворих, 51,4 %). Показники, що були взяті до аналізу у якості чинників прогнозу мали з результатом (а саме - з наявністю рецидиву протягом останніх 12 місяців) статистично значущі рангові середні та сильні кореляційні зв'язки (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Кореляція між наявністю загострення протягом останніх 12 місяців у хворих на РРРС та результатами комплексного обстеження

Показники	Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s	P
Бал EDSS	0,53	<0,001
ХМТ	-0,72	<0,001
Атрофія BCR-підкіркова	0,38	<0,001
Атрофія SFR-кіркова	0,37	<0,001
STAI особистісна тривожність	0,41	<0,001
STAI реактивна тривожність	0,50	<0,001
Шкала депресії Бека (BDI)	0,53	<0,001

Найпотужніше корелювали з наявністю загострення протягом останнього року спостереження такі чинники: застосування ХМТ ($r_s=-0,72$; $p<0,001$), що підтверджує позитивний ефект терапії на неврологічний стан хворих; оцінка за шкалою інвалідизації EDSS ($r_s=0,53$; $p<0,001$); рівень РТ за шкалою Спілбергера-Ханіна ($r_s=0,50$; $p<0,001$); рівень проявів депресії за шкалою Бека ($r_s=0,53$; $p<0,001$). Атрофія за індексом BCR ($r_s=0,38$; $p<0,001$) та за індексом SFR ($r_s=0,37$; $p<0,001$) мали середній вплив на виникнення загострення.

ROC - аналіз оцінки можливостей досліджуваних показників щодо прогнозу загострення РРРС протягом останніх 12 місяців наведено у таблиці 6.3 та на рисунку 6.2.

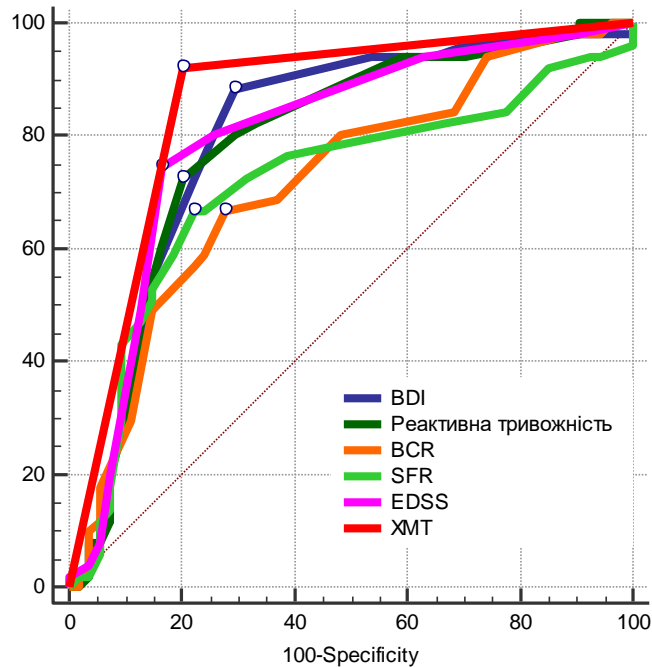


Рис. 6.2 ROC - криві прогнозу загострення протягом останніх 12 місяців у хворих на РРРС на підставі результатів їх комплексного обстеження

Встановлено, що площі під ROC-кривою в усіх досліджених показників більші за 0,7 ($p < 0,001$), отже вони мають достатні характеристики прогностичної цінності щодо передбачення загострення РРРС.

Таблиця 6.3

Оцінка можливостей клінічних, нейропсихологічних та інструментальних характеристик хворих на РРРС щодо прогнозу загострення протягом останніх 12 місяців

(операційні характеристики за даними ROC - аналізу)

Показники	AUC	SE AUC	95 % ДІ AUC	p	Se	Sp	Optimal cut-off point
Бал EDSS	0,800	0,045	0,711 - 0,872	$<0,001$	74,5	83,3	$>2,5$
Відсутність ХМТ 1 – так, 0 – ні)	0,859	0,034	0,777 - 0,919	$<0,001$	92,2	79,6	>0

Атрофія BCR-підкіркова	0,718	0,050	0,622 - 0,802	<0,001	66,7	72,2	>0,141
Атрофія SFR-кіркова	0,715	0,051	0,618 - 0,798	<0,001	66,7	77,8	>0,041
STAI особистісна тривожність	0,733	0,049	0,638 - 0,815	<0,001	60,8	77,8	>28
STAI реактивна тривожність	0,788	0,046	0,697 - 0,862	<0,001	72,6	79,6	>36
Шкала депресії Бека (BDI)	0,803	0,046	0,714 - 0,874	<0,001	88,2	70,4	>14

Примітки. AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою;
 SE (Standard Error) – стандартна похибка;
 Se (Sensitivity) – чутливість;
 Sp (Specificity) – специфічність;
 Optimal cut-off point – оптимальна точка відсікання

Найкращі операційні характеристики (найбільшу чутливість та специфічність, AUC) мав показник відсутності застосування ХМТ, його здатність щодо прогнозу загострення РРРС можна оцінити як добру (Se=92,2; Sp=79,6; AUC=0,859; $p<0,001$).

Подібні характеристики має й оцінювання за шкалою EDSS (Se=74,5; Sp=83,3; AUC=0,800; $p<0,001$) та за шкалою депресії Бека (Se=88,2; Sp=70,4; AUC=0,803; $p<0,001$).

Оптимальні точки відсікання було використано для переведення змінних у бінарний формат та подальшого розрахунку відношення шансів (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Відношення шансів загострення РРРС протягом останніх 12 місяців за клінічними, психологічними та інструментальними характеристиками

Показники	ВШ (OR)	95% ДІ	<i>P</i>
EDSS>2,5 балів	14,6	5,6 - 37,9	<0,001
Відсутність ХМТ (1 – так, 0 – ні)	45,9	13,6 - 155,1	<0,001
BCR>0,141	5,2	23 - 12,0	<0,001
SFR>0,041	7,0	2,9 - 16,6	<0,001

STAI - особистісна тривожність >28	5,4	2,3 - 12,7	<0,001
STAI - реактивна тривожність >36	10,3	4,2 - 25,5	<0,001
BDI>14	17,8	6,3 - 50,0	<0,001

Шанси розвитку загострення РРРС протягом останніх 12 місяців при оцінці за шкалою інвалідизації EDSS>2,5 балів збільшуються в 14,6 разів (95 % ДІ 5,6 - 37,9; $p<0,001$), при оцінці EDSS≥3,5 балів – в 6,5 разів (95 % ДІ 2,5 - 17,0; $p<0,001$), що можна пояснити великою часткою хворих з незначними неврологічними проявами у дослідженій вибірці.

Шанси загострення РРРС протягом року дуже сильно підвищуються без застосування ХМТ – в 45,9 разів (95 % ДІ 13,6 - 155,1; $p<0,001$); також шанси підвищуються при високому рівні депресії BDI>14 балів і тривоги (реактивної) STAI>36 балів – відповідно в 17,8 та 10,3 разів ($p<0,001$); при збільшенні атрофії мозку: при індексі BCR>0,141 – в 5,2 рази ($p<0,001$), при індексі SFR>0,041 – в 7,0 разів ($p<0,001$).

6.3 Прогностична модель перебігу РРРС

Розроблення прогностичної моделі перебігу РРРС проводилося на підставі порівняльного аналізу результатів у групах дослідження. Остаточний вибір потенційних предикторів проводився на підставі проведеного кореляційного аналізу (табл. 6.5).

Відбиралися чинники, що мали високі коефіцієнти кореляції зі шкалою інвалідизації EDSS, зокрема: оцінки депресії за шкалою Бека ($r_s=0,98$; $p<0,001$), ступінь РТ й ОТ за STAI (відповідно $r_s=0,98$; $p<0,001$ та $r_s=0,81$; $p<0,001$), індекси атрофії BCR та SFR (відповідно $r_s=0,84$; $p<0,001$ та $r_s=0,81$; $p<0,001$), застосування ХМТ ($r_s=-0,79$; $p<0,001$), кількість супутніх захворювань ($r_s=0,77$; $p<0,001$) та кількість перших симптомів ($r_s=0,72$; $p<0,001$).

Проведення ROC - аналізу з показником оцінки інвалідизації переведеному у бінарний вигляд (EDSS>3,5 балів, значні прояви неврологічного дефіциту – 1; менші бали – 0) у якості результату та результатів обстеження пацієнтів, психометричної оцінки, індексів атрофії у вигляді чинників впливу, показало, що всі вони мають статистично ($p<0,001$) та клінічно значуще прогностичне значення (AUC>0,700).

Площі під ROC-кривою мали відмінні характеристики для індексів атрофії, рівнів тривожності та депресії, а для прийому ХМТ, кількості супутніх захворювань та перших симптомів – добрі характеристики прогностичної здатності щодо значних неврологічних проявів (EDSS>3,5 балів) у хворих на РРРС (табл. 6.5; рис. 6.3).

Індекси BCR та SFR мали відмінні здатності щодо прогнозування ступеня інвалідизації і відповідно неврологічного дефіциту у хворих на РРРС (рис. 6.3).

Найкращі операційні характеристики (найбільшу чутливість та специфічність, AUC) мав індекс SFR-кіркової атрофії (Se=90,6; Sp=91,8; AUC=0,924; $p<0,001$). При порівнянні даних ROC кривих визначалися статистично значущі розбіжностей між індексами атрофії та прийомом ХМТ з кращими операційними можливостями BCR та SFR ($p=0,001$ та $p=0,012$ відповідно), між властивостями яких розбіжностей не спостерігалось ($p=0,915$).

Таблиця 6.5

Кореляційні взаємозв'язки між шкалою інвалідизації EDSS та результатами комплексного обстеження хворих на РРРС (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s)

Показники	Усі обстежені n=105	
	r_s	<i>P</i>
Вік пацієнтів	0,17	0,082
Вік перших симптомів	0,20	0,043
Вік постановки діагнозу	0,21	0,029
Кількість перших симптомів	0,72	<0,001
Зорові перші симптоми	0,03	0,737
Моторні перші симптоми	0,22	0,023
Мозочкові перші симптоми	0,23	0,02

Чутливі перші симптоми	0,23	0,017
Стовбурові перші симптоми	0,11	0,267
Порушення ФТО – перші симптоми	0,44	<0,001
Кількість супутніх захворювань	0,77	<0,001
Супутній аутоімунний тиреоїдит	0,51	<0,001
Супутні хвороби ШКТ	0,34	<0,001
Супутні очні хвороби	0,20	0,045
Супутні хвороби сечовидільної системи	0,37	<0,001
Місяць останнього загострення	0,05	0,648
Кількість загострень за останні 12 місяців	0,56	<0,001
Шкала депресії Бека (BDI), бали	0,98	<0,001
STAI - реактивна тривожність, бали	0,98	<0,001
STAI - особистісна тривожність, бали	0,81	<0,001
Застосування ХМТ	-0,79	<0,001
Індекс BCR (підкіркова атрофія)	0,84	<0,001
Індекс SFR (кіркова атрофія)	0,81	<0,001

Відмінні операційні характеристики мали результати психометричних оцінок, перш за все – РТ (Se=86,9; Sp=90,8; AUC=0,918; $p<0,001$), далі в порядку спадання: рівень депресії (Se=89,1; Sp=85,9; AUC=0,917; $p<0,001$) та рівень ОТ (Se=84,3; Sp=83,2; AUC=0,908; $p<0,001$). При порівнянні AUC даних показників, розбіжностей між рівнями РТ та депресії не було визначено ($p=0,145$), тоді як обидва показника мали статистично значущі кращі, ніж рівень ОТ (відповідно $p=0,012$ та $p=0,037$).

Таблиця 6.6

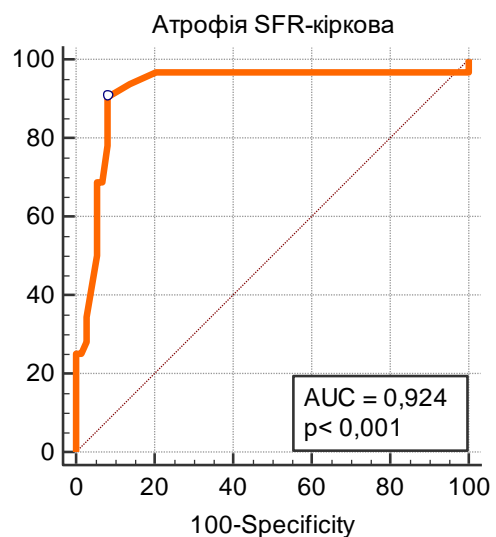
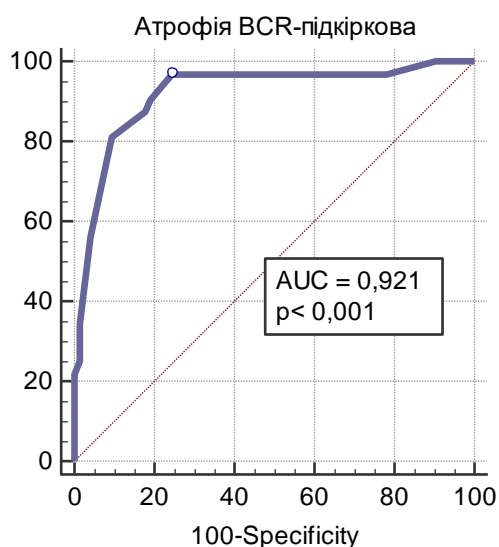
Оцінка можливостей результатів клінічного та нейропсихологічного обстеження хворих на РРРС щодо прогнозу значних неврологічних проявів (операційні характеристики за даними ROC аналізу)

Показники	AUC	SE AUC	95 % ДІ AUC	p	Se	Sp	Optimal cut-off point
Відсутність ХМТ 1 – так, 0 – ні)	0,822	0,028	0,735 - 0,890	<0,001	100,0	74,4	>0
Атрофія BCR- підкіркова	0,921	0,031	0,852 - 0,965	<0,001	96,9	75,3	>0,141
Атрофія SFR- кіркова	0,924	0,035	0,855 - 0,966	<0,001	90,6	91,8	>0,043
STAI особистісна тривожність, бали	0,908	0,024	0,874 - 0,976	<0,001	84,3	83,2	>30

STAI реактивна тривожність, бали	0,918	0,002	0,962 - 1,000	<0,001	86,9	90,0	>38
Шкала депресії Бека (BDI), бали	0,917	0,006	0,945 - 1,000	<0,001	89,1	85,9	>17
Кількість супутніх захворювань	0,821	0,036	0,746 - 0,897	<0,001	74,4	65,3	>1
Кількість перших симптомів	0,819	0,036	0,743 - 0,895	<0,001	86,9	58,9	>1

Примітки. AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою;
 SE (Standard Error) – стандартна похибка;
 Se (Sensitivity) – чутливість;
 Sp (Specificity) – специфічність;
 Optimal cut-off point – оптимальна точка відсікання

Серед показників з добрими операційними характеристиками, найкращі результати визначалися за застосуванням ХМТ (Se=100,0; Sp=74,4; AUC=0,822; $p<0,001$), дещо менш потужні операційні властивості визначалися для кількості супутніх захворювань (Se=74,4; Sp=65,3; AUC=0,821; $p<0,001$) та кількості перших симптомів (Se=86,9; Sp=58,9; AUC=0,819; $p<0,001$). Між трьома цими визначеними AUC значущих розбіжностей не було виявлено ($p>0,05$). Однак значення специфічності менше 70 % для кількості супутніх захворювань та кількості перших симптомів не дозволяє вважати ці результати клінічно значущими, і отже ці показники достатньо інформативними для прогнозу значних неврологічних проявів.



Індекс BCR (підкіркової атрофії)

Індекс SFR (кіркової атрофії)

Рис. 6.3 ROC криві прогнозування рівня інвалідизації (EDSS>3,5 балів) у хворих на РРРС на підставі індексів атрофії мозку

При порівнянні даних ROC кривих визначалися статистично значущі розбіжності між індексами атрофії та прийомом ХМТ з кращими операційними можливостями BCR та SFR ($p=0,001$ та $p=0,012$ відповідно), між властивостями яких розбіжностей не спостерігалось ($p=0,915$).

Оптимальні точки відсікання (Optimal cut-off point), які можна використовувати у якості критичного рівня індексу атрофії для прогнозу тяжких неврологічних проявів (більшого ступеню інвалідизації - EDSS>3,5 балів) у хворих на РППС складають для BCR>0,141, для SFR>0,043, для рівня ОТ за шкалою STAI>30 балів, для рівня РТ за шкалою STAI>38 балів, для депресії BDI>17 балів.

Порогове значення оптимальних точок відсікання досліджених індексів атрофії, клінічного обстеження та психометричних оцінок використовувалося для розрахунку відношення шансів (ВШ, OR) із 95 % довірчим інтервалом (95% ДІ) за простим логістичним регресійним аналізом (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Відношення шансів значних неврологічних проявів (EDSS>3,5 балів) за результатами клінічного та нейропсихологічного обстеження хворих на РППС

Показники	ВШ (OR)	95% ДІ	<i>p</i>
Відсутність ХМТ (1 – так, 0 – ні)	116,5	6,9 - 1980,7	<0,001
BCR>0,141	94,7	12,1 - 744,1	<0,001
SFR>0,043	107,9	25,2 - 461,5	<0,001
Особистісна тривожність, STAI>30 балів	73,4	19,7 - 274,2	<0,001
Реактивна тривожність, STAI>38 балів	1,3	0,5 - 3,2	0,582
Депресія за шкалою Бека BDI>17 балів	421,6	47,2 - 3762,18	<0,001
Кількість супутніх захворювань >1	16,5	5,5 - 49,2	<0,001
Кількість перших симптомів >1	28,2	3,4 - 234,4	0,002

Шанси розвитку значних неврологічних проявів ($EDSS > 3,5$ балів) у хворих на РРРС підвищуються при зростанні індексу підкіркової атрофії $BCR > 0,141$ в 94,7 разів (95 % ДІ 12,1 - 744,1; $p < 0,001$); індексу кіркової атрофії $SFR > 0,043$ в 107,9 разів (95 % ДІ 25,2 - 461,5; $p < 0,001$); відсутність прийому ХМТ в 116,5 разів (95 % ДІ 6,9 - 1980,7; $p < 0,001$).

Підвищує шанси мати клінічно значущий неврологічний дефіцит ($EDSS > 3,5$ балів) рівень ОТ більше 30 балів за STAI – в 73,4 рази (95 % ДІ 19,7 - 274,2; $p < 0,001$), рівня депресії більше 17 балів за шкалою Бека – в 421,6 разів (95 % ДІ 47,2 - 3762,18; $p < 0,001$), більше одного супутнього захворювання – в 16,5 разів (95 % ДІ 5,5 - 49,2; $p < 0,001$) та більше одного першого симптому (мультифокальний дебют РС) – в 28,2 разів (95 % ДІ 3,4 - 234,4; $p = 0,002$).

Відношення шансів, розраховане для РТ не набуло статистично значущого рівня ($p = 0,582$).

Для оцінки ймовірності розвитку значних неврологічних проявів у хворих на РРРС ($EDSS > 3,5$ балів) було проведено множинний логістичний регресійний аналіз з показниками, які потенційно можна використовувати у якості предикторів, визначених за результатами попереднього кореляційного та ROC-аналізу, оцінки відношення шансів.

У якості потенційних предикторів розглядалися рівень ОТ та депресії, підкіркова та кіркова атрофія, застосування ХМТ. Усі показники, окрім застосування ХМТ аналізувалися у звичайних одиницях виміру, застосування ХМТ кодувалось у бінарному форматі (1 – так, 0 – ні).

Проводився покроковий множинний логістичний регресійний аналіз. За основу використовувалося логістичне рівняння, яке передбачає, що несприятливий результат (неврологічні порушення) пов'язаний із чинниками відповідно до формули:

$$y = \exp(b_0 + b_{1-n} \times x_{1-n}) / [1 + \exp(b_0 + b_{1-n} \times x_{1-n})] \quad (6.1),$$

де y – це результат ймовірність розвитку значних неврологічних проявів (клінічно значущої інвалідизації) у хворих на РРРС (EDSS > 3,5 балів);

b_0 – коефіцієнт, що вказує на значення результату у випадку, коли предиктор буде дорівнювати 0;

b_{1-n} – регресійні коефіцієнти, що показують наскільки у середньому зміниться логарифм шансу розвитку значних неврологічних проявів при зміні незалежної змінної на одиницю свого виміру;

x_{1-n} – предикторні змінні, показники кожного окремого хворого, для якого розраховується прогноз.

Незалежно від величин x , передбачене значення результату (y) у цій моделі завжди буде лежати у діапазоні від 0 (відсутність значних неврологічних проявів) до 1 (розвиток значних неврологічних проявів).

Результаті покрокового включення незалежних змінних дали змогу отримати параметри рівняння логістичної регресії настання клінічно значущого неврологічного дефіциту (ознак інвалідизації) – більше 3,5 балів за EDSS, які наведено у таблиці 6.8. В таблицю було включено лише статистично значущі предиктори.

Таблиця 6.8

Прогноз настання клінічно значущого неврологічного дефіциту (ознак інвалідизації) у хворих на РРРС за даними множинного логістичного регресійного аналізу

Прогностичні змінні	Коефіцієнт регресії β	Стандартна похибка коефіцієнту β	χ^2 Вальда	p-value χ^2 Вальда	Скориговані ВШ (95 % ДІ)
Вільний член рівняння	-171,27	-	-	-	-
Атрофія (BCR) підкіркова (x_1)	626,56	280,21	3,85	0,049	26,2 (3,5 – 198,3)
Депресія за шкалою Бека, бали (x_2)	4,58	1,45	8,24	0,007	97,2 (3,4 – 2744,0)
Застосування ХМТ: 1 – так, 0 – ні (x_3)	-18,31	1,06	23,74	<0,001	0,006 (0,001 – 0,045)

На підставі отриманих результатів, рівняння прогнозування настання клінічно значущого неврологічного дефіциту (ознак інвалідизації – більше 3,5 балів за EDSS) у хворих на PPPC має вигляд:

$$y = \frac{\exp(-171,27 + 626,56 \times x_1 + 4,58 \times x_2 - 18,31 \times x_3)}{[1 + \exp(-171,27 + 626,56 \times x_1 + 4,58 \times x_2 - 18,31 \times x_3)]} \quad (6.2)$$

За даними проведеного логістичного регресійного аналізу настання клінічно значущого неврологічного дефіциту, що є підставою інвалідизації (EDSS > 3,5 балів) залежить у першу чергу від підкіркової атрофії (індекс BCR), потім у порядку спадання, від застосування ХМТ та рівня депресії.

За даними множинного логістичного регресійного аналізу, статистично значущі самостійні чинники впливу на появу значних неврологічних проявів, згідно з скоригованими, очищеними від впливу інших чинників, відношеннями шансів є: підкіркова атрофія (BCR) (ВШ=26,2; 95 % ДІ 3,5 – 198,3), депресія за шкалою BDI (ВШ=97,2; 95 % ДІ (3,4 – 2744,0), застосування ХМТ (ВШ=0,006; 95 % ДІ 0,001 – 0,045). Відношення шансів менше 1 вказує на значний ефект застосування хворобо-модифікуючої терапії для зменшення інвалідизації.

Відношення шансів демонструє, що на кожну одиницю збільшення підкіркової атрофії (індекс BCR) шанси значних неврологічних проявів (EDSS > 3,5 балів) збільшуються в 2,86 рази ($p=0,049$); на кожну одиницю збільшення депресії за шкалою Бека – збільшуються в 97,2 рази ($p=0,007$), при застосуванні ХМТ – зменшуються в 166,7 разів ($p<0,001$).

Отриманий за результатами регресійного рівняння коефіцієнт детермінації Нейджелкера, який показує частку впливу предикторів моделі на дисперсію залежної змінної, склав $R^2=0,663$. Це означає, що частка сумісного впливу факторів, включених до моделі (рівня підкіркової атрофії (BCR), рівня тривоги та прийому ХМТ) на настання клінічно значущого неврологічного дефіциту складає 66,3 %. Інша частка припадає на інші чинники, які не враховувалися у моделі.

Оцінка рівняння (моделі) логістичної регресії проводилася за значенням Хі-квадрат (χ^2); відсотком конкордації (concordant) – часткою правильно перекласифікованих за допомогою рівняння спостережень (чим ближче цей показник до 100 %, тим вище якість моделі); тесту згоди Хосмера-Лемешоу та ROC-аналізу.

Частка вірного передбачення фактичної приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи склала 98,1 %. Високий рівень конкордації вказує на достатній ступінь узгодженості реального розподілу спостережень та розподілу на підставі розрахунків за рівнянням логістичної регресії.

Побудоване рівняння прогнозу на підставі логістичної регресії (логістична модель) виявилися адекватною за показником Хі-квадрат $\chi^2=114,3$ ($p<0,001$); за тестом Хосмера-Лемешоу ($p=0,101$), оскільки показала суттєвий збіг реальних та розрахункових результатів.

За формою ROC - кривої і площі під нею (AUC) проводилося оцінювання прогностичної точності рівняння логістичної регресії (рис. 6.4).

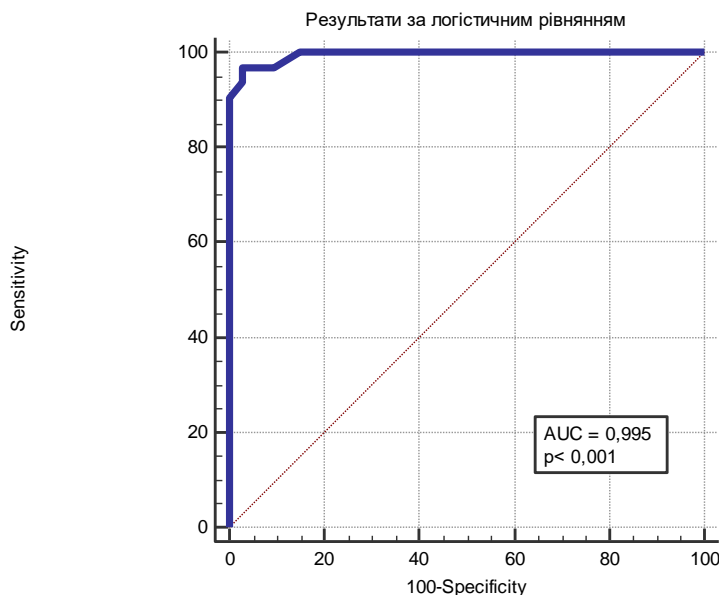


Рис. 6.4 ROC - крива прогнозування настання клінічно значущого неврологічного дефіциту (ознак інвалідизації: EDSS>3,5 балів) у хворих на PPPC за даними множинного логістичного регресійного аналізу

Визначено, що прогностична модель у вигляді рівняння логістичної регресії має відмінні операційні характеристики: площу під ROC кривою – 0,995 (95,0 % ДІ 0,956 - 1,000; $p < 0,001$); чутливість 96,9 %, специфічність 97,2 %.

Обчислення за логістичним рівнянням та візуалізація теоретичних значень ймовірності (P) прогнозування значних неврологічних проявів у хворих на РРРС (рис. 6.5) дало змогу запропонувати детальну шкалу прогнозу.

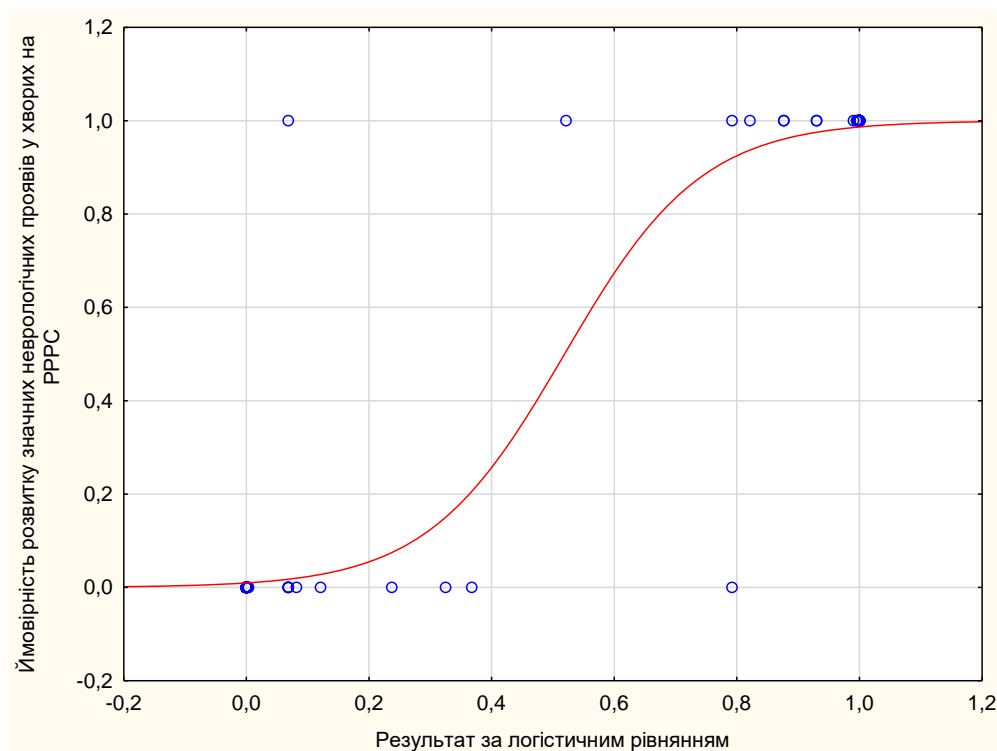


Рис. 6.5 Залежність ймовірності розвитку значних неврологічних проявів у хворих на РРРС від обчисленого за логістичним рівнянням результату

Детальна шкала прогнозу значних неврологічних проявів у хворих на РРРС (ознак інвалідизації: EDSS > 3,5 балів) від результатів, отриманих при обчисленнях за логістичним рівнянням (6.2):

менше 0,2 – дуже низька ймовірність розвитку значних неврологічних проявів у хворих на РРРС ($P < 5,4$ %);

0,2 - 0,4 – низька ймовірність розвитку значних неврологічних проявів у хворих на РРРС ($5,4$ % $\leq P < 25,7$ %);

0,4 - 0,53 – помірна ймовірність розвитку значних неврологічних проявів у хворих на РРРС ($25,7 \% \leq P < 52,4 \%$);

0,53 - 0,65 – висока ймовірність розвитку значних неврологічних проявів у хворих на РРРС ($52,4 \% \leq P < 76,3 \%$);

0,65 - 0,78 – дуже висока ймовірність розвитку значних неврологічних проявів у хворих на РРРС ($76,3 \% \leq P < 91,4 \%$);

Більше 0,78 – надвисока ймовірність розвитку значних неврологічних порушень у хворих на РРРС ($P > 91,4 \%$).

Клінічний приклад 1. Пацієнтка Є. (спостереження № 97) хвора на РРРС, віком 26 років, не отримує ХМТ, має рівень депресії за шкалою Бека 18 балів, атрофію ВСР-підкіркову 0,138, результати за запропонованою моделлю (рівнянням логістичної регресії) 0,37, що відповідає 20,6 % ймовірності розвитку значних неврологічних проявів. Отримане значення показника за шкалою інвалідизації 3 бали. Низька ймовірність розвитку значних неврологічних проявів за модельними розрахунками.

Клінічний приклад 2. Пацієнтка О. (спостереження №28) хвора на РРРС, віком 49 років, не отримує ХМТ, має рівень депресії за шкалою Бека 30 балів, індекс ВСР 0,151, результати за запропонованою моделлю (рівнянням логістичної регресії) 1,0, що відповідає 98,7 % ймовірності розвитку значних неврологічних проявів. Отримане значення показника за шкалою інвалідизації 5,5 бали. Дуже висока ймовірність розвитку значних неврологічних проявів за модельними розрахунками.

6.4 Аналіз часу до настання значущого неврологічного дефіциту (ознаки інвалідизації), (аналіз виживаності)

Враховуючи, що настання інвалідизації у хворих на РРРС - це процес, що має характерні особливості, пов'язані з перебігом захворювання та коливаннями стану хворих у часі, було проведено прогнозування настання ознаки клінічно значущого неврологічного дефіциту – більше ніж 3,5 балів за EDSS на підставі аналізу очікуваного часу від початку захворювання до моменту настання події (аналіз виживаності). Проводилося оцінювання ймовірності того, що хворий набуде важкого неврологічного дефіциту у певний момент часу після початку захворювання.

При аналізі часу до настання інвалідизації використовувався застосований у роботі розподіл хворих на групи спостереження, при цьому вважалося, що у хворих з EDSS>3,5 балів сталася подія появи значних неврологічних проявів (нецензуровані дані), у решти – ще не сталася (цензуровані дані). В якості часу спостереження для кожного хворого використовувалася тривалість захворювання, що у всіх обстежених коливалася від 0 до 27 років, з медіанним значенням 4,0 (1,0; 9,0) років без статистично значущих розбіжностей між групами порівняння ($p=0,823$).

Оцінювання теоретичного розподілу функції виживання (рис. 6.6) показало, що найбільш адекватним сімейством розподілів для наших даних є експоненціальний розподіл при якому немає значної відмінності від спостережуваних значень при оцінюванні параметрів, підгонка за 2-ю та 3-ю моделлю показує задовільне узгодження з даними (за критерієм $\chi^2 - p > 0,05$).

Отже, ми можемо констатувати, що експоненціальний розподіл повною мірою описує функцію настання інвалідизації обстежених нами хворих.

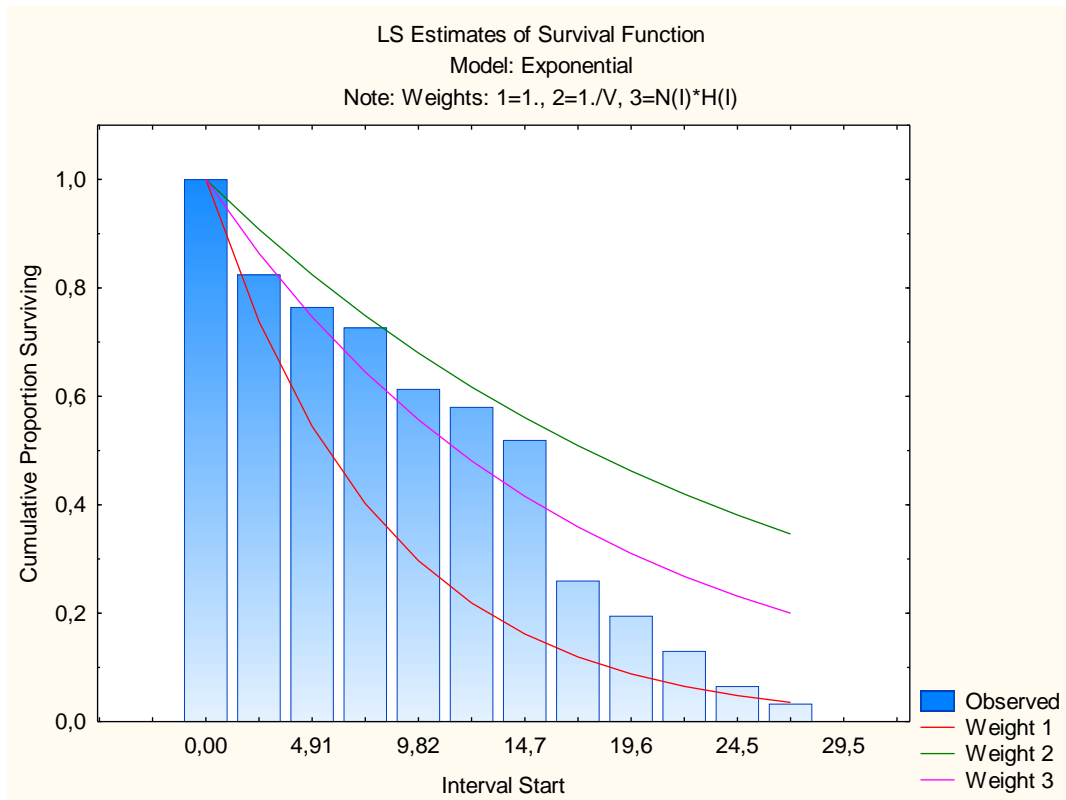


Рис. 6.6 Оцінки теоретичного розподілу функції настання часу до інвалідизації зі значними неврологічними проявами (за критерієм χ^2 для моделі 1 – $p < 0,001$; 2 – $p = 0,1059$; 3 – $p = 0,241$)

Медіана настання інвалідизації зі значними неврологічними проявами для всіх обстежених склала 16,0 (95 % ДІ 9,0 - 17,0) років, 25-й процентіль склав 4,7 роки, 75-й процентіль не визначався. Тобто, через 16 років у 50 % обстежених хворих на РРРС спостерігалися суттєві неврологічні порушення, що призводили до високого ступеня інвалідизації за EDSS.

Вживаність без настання інвалідизації зі значними неврологічними проявами у хворих на РРРС змінювалася з часом від моменту початку захворювання. Ймовірність прожити з EDSS < 3,5 балів до 1 року включно дорівнювала 85,3 % (95 % ДІ 75,1 % - 95,5 %); до 3 років включно – 58,8 % (95 % ДІ 43,3 % - 72,3 %); до 5 років включно – 45,5 % (95 % ДІ 28,9 - 62,1 %), до 19 років включно – 19,1 % (95 % ДІ 4,6 - 33,6 %).

При порівнянні настання інвалідизації зі значними неврологічними проявами у різних групах залежно від застосування ХМТ виявлено статистично значущі відмінності з суттєво кращими ($p < 0,001$) показниками у хворих, що отримують ХМТ: медіанний час 4,0 роки (95 % ДІ 2,0 - 9,0) серед тих, хто не отримував ХМТ і відсутність суттєвого неврологічного дефіциту в середньому 27 років серед тих, хто її отримував (рис. 6.7, 6.8).

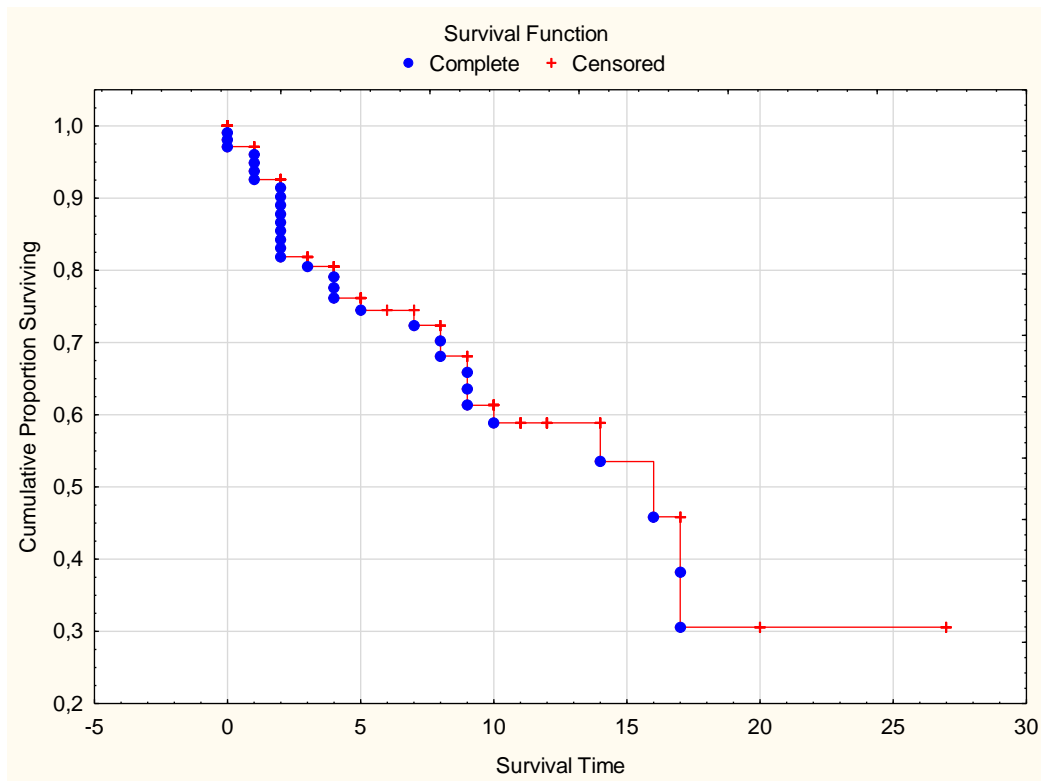


Рис. 6.7 Загальна кумулятивна крива настання інвалідизації зі значними неврологічними проявами (EDSS > 3,5 балів) у хворих на РРРС

Чинники, що впливають на виживаність без настання інвалідизації зі значними неврологічними проявами у хворих на РРРС оцінювалися за допомогою аналізу пропорційних ризиків Кокса. Було визначено лише один статистично значущий чинник, що визначався як незалежний фактор прогнозу – індекс SFR (кіркова атрофія) ($p < 0,001$).

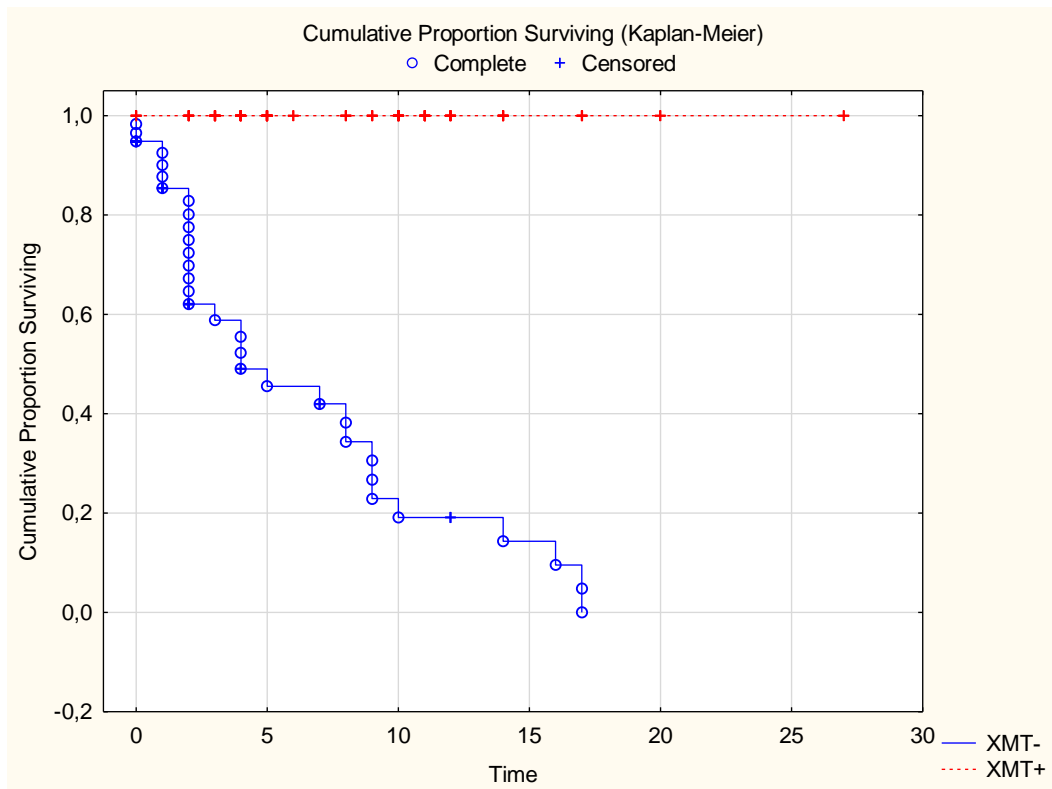


Рис. 6.8 Загальні кумулятивні криві настання інвалідизації зі значними неврологічними проявами (EDSS>3,5 балів) у хворих на PPPC в залежності від застосування ХМТ

Визначалося відношення ризиків (BP, англ.– HR) – ступінь ризику, пов'язаний з кожною змінною при фіксації всіх інших змінних. Загалом це підсумкове значення підвищеного ризику на кожен одиницю або рівень зростання предикторної змінної [Martínez-Camblor].

Було визначено, що ймовірність настання інвалідизації зі значними неврологічними проявами у хворих на PPPC збільшується при SFR>0,041 в 20,7 разів (BP=20,7; 95 % ДІ 6,3 – 68,2), при SFR>0,043 в 42,1 рази (BP=42,1; 95 % ДІ 5,7 – 308,8).

Отже, на підставі проведеного в роботі аналізу було визначено, що ступінь підкіркової атрофії (індекс BCR) суттєво впливає на ступінь інвалідизації хворих на PPPC, тоді як ступінь кіркової атрофії (індекс SFR) – на темпи її настання. При цьому застосування ХМТ є важливим чинником, що впливає на появу та прояви значних неврологічних порушень.

Резюме

Знайдено зв'язок між показниками зміни розміру мозку та різними аспектами хвороби, такими як вік хворого, періоди року, коли загострюється захворювання, симптоми під час початку захворювання, загострення, супутні захворювання та результати психологічних тестів. Найбільш потужно вони корелюють з показниками оцінки за шкалою інвалідизації EDSS: кореляція серед усіх обстежених з BCR ($r_s=0,84$; $p<0,001$), з SFR ($r_s=0,81$; $p<0,001$).

Ризик виникнення загострення PPPC протягом 12 місяців значно зростає при оцінці за шкалою інвалідизації EDSS більше 2,5 балів - у 14,6 разів (95 % ДІ 5,6 - 37,9; $p<0,001$).

Ризик загострення PPPC протягом року значно збільшується без застосування ХМТ - у 45,9 разів (95 % ДІ 13,6 - 155,1; $p<0,001$). Також цей ризик зростає при високому рівні депресії ($BDI>14$ балів) і тривозі (реактивній) ($STAI>36$ балів) - відповідно в 17,8 та 10,3 рази ($p<0,001$). При прогресуванні атрофії мозку - з індексом $BCR>0,141$ цей ризик збільшується у 5,2 рази ($p<0,001$), а з індексом $SFR>0,041$ - у 7,0 разів ($p<0,001$).

Шанси розвитку серйозних неврологічних проявів ($EDSS > 3,5$ балів) у людей з розсіяним склерозом (PPPC) збільшуються при зростанні показників підкіркової атрофії: $BCR>0,141$ в 94,7 рази (95 % ДІ 12,1 - 744,1; $p<0,001$); кіркової атрофії: $SFR>0,043$ в 107,9 разів (95 % ДІ 25,2 - 461,5; $p<0,001$); а також при відсутності застосування хворобо - модифікуючої терапії (ХМТ) - в 116,5 разів (95 % ДІ 6,9 - 1980,7; $p<0,001$).

Виявлено, що ймовірність мати значний неврологічний дефіцит ($EDSS > 3,5$ балів) значно збільшується при показниках: рівень тривоги (ОТ) більше 30 балів за STAI - в 73,4 рази (95 % ДІ 19,7 - 274,2; $p<0,001$); рівень депресії більше 17 балів за шкалою Бека - в 421,6 разів (95 % ДІ 47,2 - 3762,18; $p<0,001$); наявність більше одного супутнього захворювання - в 16,5 разів (95 % ДІ 5,5 - 49,2; $p<0,001$); та наявність більше одного першого симптому (мультифокальний дебют РС) - в 28,2 разів (95 % ДІ 3,4 - 234,4; $p=0,002$).

Для прогнозування ризику виникнення значних неврологічних проявів у людей з розсіяним склерозом (EDSS > 3,5 балів), був проведений багатофакторний логістичний регресійний аналіз. У якості потенційних факторів використовувалися рівні тривоги та депресії, підкіркова та кіркова атрофія, а також застосування ХМТ.

На основі багатофакторного логістичного регресійного аналізу розроблено прогностичну модель перебігу РРРС.

РОЗДІЛ 7

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

РС є одним з найбільш поширених неврологічних захворювань серед молодих дорослих, що вражає мільйони людей по всьому світу. Це хронічне захворювання центральної нервової системи, характеризується пошкодженням мієлінової оболонки нервових волокон, що веде до розсіяних вогнищ запалення та дегенерації у мозку та спинному мозку [1–4, 16–18].

РРРС - це найпоширеніша форма, характеризується чергуванням періодів загострень (рецидивів) із періодами ремісії, коли симптоми зменшуються або зникають [1, 2, 16].

Захворюваність на РС має значні географічні відмінності. Високий рівень поширення спостерігається в Північній Європі, Північній Америці та Австралії. В Україні РС також є актуальною проблемою, хоча статистичні дані можуть бути менш повними порівняно з деякими західними країнами, враховуючи особливості обліку даної патології [16–27].

Дослідження показують, що сезонні фактори, особливо низький рівень сонячного світла та вітаміну D, можуть впливати на ризик розвитку та перебіг РС. Найчастіше рецидиви відбуваються в весняно-літній період [5, 15, 75].

Діагностика РС базується на анамнезі, неврологічному огляді, МРТ, а також додаткових методах, як-от аналізі спинномозкової рідини [78, 94, 95].

Лікування РС спрямоване на зменшення частоти рецидивів, уповільнення прогресування захворювання та поліпшення якості життя пацієнтів. Використовуються модифікуючі перебіг захворювання препарати, симптоматичне лікування та реабілітаційні заходи [2, 47, 96–112].

РС може істотно впливати на якість життя, викликаючи фізичні, психологічні та соціальні проблеми. Однак, з належною підтримкою, медичним лікуванням та адаптацією способу життя, люди з РС можуть вести активне і задовільне життя [19–27].

Економічне навантаження розсіяного склерозу (РС) є значним як для систем охорони здоров'я, так і для 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 [65, 66].

У різних країнах витрати значно відрізняються в залежності від рівня розвитку системи охорони здоров'я, доступності медичних послуг і соціальної підтримки [67–70].

В США щорічні витрати на пацієнта з РС можуть перевищувати \$70,000, з урахуванням високих вартостей модифікуючих ліків і медичного обслуговування [65–70].

В Німеччині, де система охорони здоров'я більш соціалізована, витрати на РС є трохи нижчими, але все ще становлять значний фінансовий тягар [65–70].

У Великобританії, з її Національною службою здоров'я, витрати на РС також є високими, але більша частина витрат покривається державою [68–70].

В інших країнах, особливо в тих, що розвиваються, доступ до лікування та підтримки може бути обмеженим, що збільшує не тільки прямі, але і непрямі витрати, пов'язані з втратою працездатності та соціальною ізоляцією [65, 66, 70].

Розрахунку прямих та непрямих економічних витрат, пов'язаних з РС, в Україні наразі немає.

Описані 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 [70].

Важливо розуміти, що РС - це не просто медична проблема, але й соціальна, що вимагає уваги та підтримки з боку суспільства і охорони здоров'я. Освіта, дослідження та забезпечення ресурсів для пацієнтів і їхніх родин є ключовими елементами в боротьбі з цим захворюванням [44, 45].

Це дослідження було спрямоване на вивчення основних прогностичних чинників, що можуть бути маркерами несприятливого перебігу РС та на розроблення моделі прогнозування перебігу РРРС.

Дослідницька робота, представлена у дисертації, була здійснена на кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету в Дніпрі, Україна. Процес обстеження пацієнтів проходив з 2019 по 2022 рік та відбувався у Комунальному підприємстві «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради» у місті Дніпро. 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.

Критерії включення до дослідження:

1. Здатність і бажання пацієнта підписати інформовану згоду на участь у дослідженні, а також виконати процедури дослідження.
2. Установлений діагноз «Розсіяний склероз, рецидивуючо-ремітуючий перебіг» (згідно критеріїв McDonald перегляду 2017 року).
3. Вік пацієнта від пацієнта 18 – 65 років

Критерії виключення:

1. Черепно-мозкова травма в анамнезі.
2. Зловживання алкоголем та/або наркотичними речовинами в анамнезі.
3. Онкологічні захворювання.
4. Оперативні втручання на мозку в анамнезі.
5. Тяжкі декомпенсовані супутні захворювання.
6. Наявність будь-якої іншої неврологічної патології, яка б могла зумовити появу симптоматики.
7. Наявність у хворого іншого типу перебігу РС: ППРС, ВПРС тощо.
8. Наявність психічних розладів в анамнезі (у тому числі, порушення емоційної сфери, розлади когнітивних функцій тощо).
9. Протипоказання до проведення МРТ.

У процесі підготовки дослідження був розроблений п'ятиетапний 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 та нейровізуалізаційне обстеження пацієнтів. Останній, п'ятий, етап охоплював статистичну обробку та аналіз зібраних даних, визначення ключових прогностичних факторів, що впливають на перебіг РРРС, з метою створення прогностичної моделі.

Усі дослідження, що проводились в рамках цієї роботи, схвалені комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

У дослідження було включено 105 пацієнтів з підтвердженим діагнозом РРРС. Серед пацієнтів, включених у дослідження, було 74 жінки (70,5 %) та 31 чоловік (29,5 %). Найбільша частка обстежених припадає на вікову групу від 25 до 40 років – 80 (76,2 %) осіб.

В аналізі віково-статевої структури учасників дослідження були виявлені особливості, характерні для цього захворювання [16–18, 43], а саме – переважання жіночої статі у віковому діапазоні 30 – 35 років, де було зафіксовано 19 жінок, що становить 25,7% від загальної кількості у цій групі.

Загальне співвідношення жінок до чоловіків у цій вибірці склало 2,4 до 1, з найбільшим відмінністю 4,3 до 1 у віковій категорії 20 – 25 років, що відображає епідеміологічні характеристики хвороби [17, 18]. Статистично значущих відмінностей у віковому розподілі між чоловічими та жіночими групами не було знайдено ($p=0,343$).

Хворих розділили на 2 групи за ступенем неврологічного дефіциту за оцінкою за шкалою EDSS: група 1 - EDSS \leq 3,5 балів, група 2 - EDSS $>$ 3,5 балів.

У першій групі учасників дослідження було 73 особи, що становить 69,5% від загальної кількості, тоді як у другій групі налічувалося 32 учасники, або 30,5%. Порівняльний аналіз обох груп показав, що між ними немає суттєвих відмінностей з точки зору загальних та віко-статевих особливостей ($p > 0,05$). Це свідчить про їхню порівнянність за зазначеними характеристиками, що дозволяє ефективно порівнювати їх за іншими показниками.

Віковий діапазон пацієнтів з РРРС, що брали участь у дослідженні, варіювався від 18 до 49 років, із середнім віком 31,9 року (95% довірчий інтервал (ДІ) від 30,6 до 33,3 років). Водночас, середній вік у першій групі становив 31,5 років (95% ДІ від 30,0 до 33,1 років), а у другій групі – 32,9 років (95% ДІ від 30,2 до 36,6 років). Статистично значущих відмінностей у віці між цими групами не було виявлено ($p = 0,361$).

Окремо враховували застосування ХМТ. Так, з загальної вибірки ХМТ не отримували 58 осіб (55,2%), а отримували 47 (44,8%) пацієнтів. В групі 1 ХМТ отримували 47 (64,4%) осіб, а в групі 2 всі пацієнти не отримували ХМТ ($p < 0,361$).

У дослідженні виявлено, що перші симптоми розсіяного склерозу у середньому проявлялись у віці 25,9 років (95% ДІ 24,9 - 27,0). Діагноз зазвичай встановлювався через 9,9 місяців (95% ДІ 8,4 - 11,4) після появи симптомів, і середній вік постановки діагнозу становив 26,5 років (95% ДІ 25,4 - 27,5), без значущих відмінностей між групами. Більшості пацієнтів (56,2%) встановили діагноз від 6 до 9 місяців після появи симптомів.

Отже, як видно з отриманих нами даних, встановлення діагнозу серед хворих загальної вибірки було дещо відтермінованим. Це свідчить про необхідність підвищити настороженість щодо РС, покращити поінформованість про РС, його симптоми, діагностику серед лікарів первинної ланки, адже рання діагностика та своєчасне лікування, включаючи ХМТ, є ключовими для ефективного ведення РС.

У дослідженні первинна кількість симптомів розсіяного склерозу варіювалася від одного до трьох. У першій групі середня кількість симптомів була 1,0 (1,0; 2,0), а у другій групі - 2,0 (2,0; 3,0) із статистично значущою різницею між групами ($p < 0,001$). У групах залежно від застосування хворобо – модифікуючої терапії (ХМТ), перша група без ХМТ мала в середньому 2,0 (2,0; 3,0) симптомів, а група з ХМТ - 1,0 (1,0; 2,0), із значущою різницею ($p < 0,001$), хоча клінічне значення цього не вважається значущим. У першій групі у 67 пацієнтів (91,8%) було 1-2 симптоми, у другій - у майже всіх (96,9%), окрім одного, було 2-3 симптоми ($p < 0,001$). Частота симптоматики на 100 обстежених становила 177,1% (95% ДІ 154,8% - 199,5%), у першій групі - 149,3% (95% ДІ 129,6% - 169,0%), у другій - 240,6% (95% ДІ 176,9% - 304,4%), $p < 0,001$; у групі без ХМТ - 217,2% (95% ДІ 176,2% - 258,3%), у групі з ХМТ - 127,7% (95% ДІ 110,7% - 144,7%), $p < 0,001$.

В структурі симптомів дебюту серед усіх обстежених хворих на РРРС перші рангові місця займали моторні порушення (24,7 %), порушення зору (22,6 %) та порушення чутливості (19,9 %); далі у порядку убутання: мозочкові порушення (16,1 %), стовбурові порушення (8,6 %) та порушення функцій тазових органів (ФТО) (7,5 %).

В аналізі початку симптомів розсіяного склерозу у пацієнтів виявлено, що найчастіше симптоми дебютували у весняні місяці. Березень (23,8%), лютий (16,2%) і травень (12,4%) були місяцями з найвищою частотою появи перших симптомів, вказуючи на весняний дебют захворювання у 41,0% випадків.

Отримані дані загалом зіставні з даними інших дослідників [136], що підтверджує відсутність сезонних особливостей дебюту РС у нашому регіоні.

Найчастіше діагноз РРРС ставився у листопаді для 24 пацієнтів (22,9%), за ним ідуть жовтень з 14 випадками (13,3%) та вересень з 12 випадками (11,4%). Однакову кількість діагнозів, як і у вересні, було встановлено також у травні та червні.

Було виявлено наявність асоціативного зв'язку між місяцем встановлення діагнозу та кількістю загострень за останній рік ($r_s=0,21$; $p=0,032$). Інших статистичних підтверджень асоціації періоду дебюту захворювання з більш агресивним перебігом розсіяного склерозу у вибірці досліджених хворих не було знайдено.

В дослідженні було виявлено зв'язок між місяцем діагностики розсіяного склерозу та кількістю загострень за останній рік (кореляція $r_s =0,21$; $p=0,032$). Проте інші статистичні дані, які могли б підтвердити залежність між періодом початку захворювання та його більш агресивним перебігом, у цій групі пацієнтів не було знайдено.

В дослідженні було встановлено, що шанс загострень протягом року у пацієнтів з РРРС, які не отримували хворобо-модифікуючу терапію (ХМТ), був у 45,9 рази вищим у порівнянні з тими, хто отримував ХМТ (95% ДІ 13,6 - 155,1; $p<0,001$). Серед усіх обстежених, 54 пацієнти (51,4%) не мали загострень протягом року, причому найбільший відсоток (91,5%) спостерігався серед тих, хто отримував ХМТ.

Отже, застосування ХМТ є провідним фактором зниження ризику розвитку загострень РС. Дуже важливо, щоб усі пацієнти, що страждають на РРРС, мали доступ до ефективної ХМТ, а її призначення відбувалося вчасно.

Про надважливу необхідність раннього призначення ХМТ хворим з РРРС повідомляється в абсолютній більшості сучасних досліджень [96–112].

У дослідженні з'ясовано, що найвища кількість загострень у першій групі пацієнтів відбулася у квітні (12,3%), травні (13,7%) та червні (12,3%), тоді як у другій групі найбільше загострень зафіксовано у березні (15,6%), квітні, вересні та жовтні (по 12,5% у кожному місяці), що підтверджує дані про часті весняно-осінні загострення при перебігу РРРС.

У обох групах пацієнтів, більше третини (34,2% у першій групі та 34,4% у другій) мали загострення навесні ($p=0,207$). За останні 12 місяців, кількість загострень корелювала з сезоном останнього загострення ($r_s =0,24$; $p=0,016$). З 10 пацієнтів, які мали два загострення протягом року, 4 (40,0%) мали їх восени, а з

41 пацієнта, що мав одне загострення протягом року, 13 (31,7%) мали його взимку, хоча ці розбіжності не були статистично значущими ($p=0,233$).

У дослідженні виявлено, що частота окремих патологій у структурі коморбідності у хворих відрізнялася, але більшість захворювань не показувала статистично значущих розбіжностей між групами ($p>0,05$). Однак відзначена різниця у частоті аутоімунного тиреоїдиту, який був значно частішим у другій групі (46,9%; 95% ДІ 29,6 - 64,2%) у порівнянні з першою, перевищуючи показник на 42,8% (95% ДІ 23,5 - 61,5%).

В дослідженні було виявлено, що наявність аутоімунного тиреоїдиту корелювала з кількістю загострень протягом останнього року ($r_s = 0,40$), кількістю первинних симптомів ($r_s = 0,47$), балом за шкалою EDSS ($r_s = 0,51$) та симптомами порушення функції тазових органів ($r_s = 0,42$), водночас всі ці кореляції були статистично значущими ($p<0,001$).

Отримані у ході нашого дослідження дані підтверджують негативний вплив супутнього аутоімунного тиреоїдиту на перебіг РС. Так, на сьогодні відомо, що аутоімунний тиреоїдит є чинником більш тяжкого перебігу цілої низки аутоімунних захворювань [137].

Для вимірювання рівня тривоги у пацієнтів з РППС використовувався опитувальник STAI [129]. Більшість учасників (69,5%) мали низький рівень загальної тривожності (ОТ) з медіаною в 27,0 балів (24,0; 31,0). Виявлені статистично значущі відмінності в рівні ОТ між групами: у першій групі середній рівень ОТ був 34,0 (31,0; 36,0), а у другій - 40,0 (39,0; 45,0) ($p<0,001$). У першій групі переважав низький рівень ОТ (93,2%), тоді як у другій - помірний (75,0%).

Аналіз результатів РТ у дослідженні показав статистично значуще зростання цього показника в другій групі – середній рівень 32,0 (31,0; 36,0) порівняно з першою групою – 26,0 (21,0; 28,0) ($p<0,001$). Помірний рівень РТ був домінуючим у 91,8% пацієнтів першої групи і в 68,8% другої. Відмінності між групами, особливо високий рівень РТ у 31,3% пацієнтів другої групи, були статистично значущими, тоді як у першій групі такі випадки не траплялися.

Пацієнти, що отримували хворобо-модифікуючу терапію (ХМТ), показали значно кращі результати за рівнем реактивної тривожності (РТ), порівнюючи з тими, хто не отримував таку терапію ($p < 0,001$). Медіанні значення РТ у пацієнтів з ХМТ становили 39,0 (37,0; 40,0), у той час як у групи без ХМТ цей показник був нижчим – 32,0 (31,0; 34,0).

Під час аналізу показників реактивної тривожності (РТ) між групами пацієнтів, що приймали (ХМТ+) і не отримували хворобо-модифікуючу терапію (ХМТ-), було виявлено, що високий рівень РТ (≥ 45 балів) траплявся у 17,2% пацієнтів групи ХМТ-, в той час як серед пацієнтів ХМТ+ таких випадків не було. Навпаки, низький рівень РТ не спостерігався серед пацієнтів групи ХМТ-, але був у 12,8% пацієнтів групи ХМТ+ ($p < 0,001$).

Усі учасники дослідження були протестовані за шкалою BDI для оцінювання рівня депресії [128]. Середній рівень депресії за BDI серед усіх досліджуваних складав 16,0 балів (13,0; 18,0). У першій групі пацієнтів цей показник був 14,0 (11,0; 16,0) балів, у той час як у другій групі він був значно вищим – 19,0 (19,0; 24,5) балів ($p < 0,001$).

Аналіз результатів тестування за шкалою BDI показав, що у першій групі 6 учасників (8,2%) не мали депресії, а 44 (60,3%) мали легкий рівень депресії. В другій групі відсутність депресії чи її легкий ступінь не були зафіксовані у жодного з учасників.

В першій групі пацієнтів не було виявлено випадків середньої або тяжкої депресії, тоді як у другій групі такі випадки склали 31,3% та 12,5% відповідно ($p < 0,001$). Більшість учасників першої групи (60,3%) мали легку форму депресії, у той час як у другій групі більшість (56,3%) страждали на помірну депресію.

Депресія серед пацієнтів була проаналізована з урахуванням застосування ХМТ. Середній рівень депресії за шкалою Бека у пацієнтів, які отримували ХМТ, становив 12,0 балів (10,0; 14,0), тоді як у пацієнтів, які не отримували ХМТ, цей показник був вищим – 18,0 балів (17,0; 19,0).

Важливим є те, що у групі 2 не було випадків без депресії або з легкою депресією, тоді як у групі 1 (60,3%) переважали випадки легкої депресії. Серед пацієнтів, які отримували ХМТ, не було середньої або тяжкої депресії.

Психоемоційні розлади, як виявлено, є типовими та поширеними серед пацієнтів з РРРС, значно впливаючи на якість їхнього життя та можливо на перебіг хвороби. Це підкреслює важливість своєчасного виявлення та корекції цих розладів, що є ключовим завданням для неврологів у практиці лікування РРРС.

Отримані дані вказують на залежності між ступенем інвалідності та рівнем тривожності та депресії у хворих на РС, хоча причинно-наслідкові зв'язки між цими станами, механізми їхнього формування залишаються дискусійними та потребують подальшого більш глибокого вивчення.

Атрофія головного мозку є ключовою характеристикою РРРС та важливим фактором у патогенезі хвороби. Останніми роками інтенсивно досліджуються атрофічні зміни у головному мозку пацієнтів з РРРС, оскільки ці зміни відображають постійний процес ураження нервової тканини. Дослідження динаміки атрофії головного мозку (як за допомогою нейровізуалізації, так і завдяки вивченню біомаркерів) допомагає глибше розуміти прогресування захворювання та його взаємозв'язок з клінічними симптомами [138–161]. Крім того, ці дані значно допомагають у вивченні процесів ремієлінізації, як потенційного нового підходу до лікування РС [162–170] та оцінювання когнітивного резерву мозку при РС [171–175].

В нашому дослідженні для вивчення атрофічних змін у пацієнтів з РРРС проводилася МРТ головного мозку та розрахунок морфометричних індексів атрофії: BCR (бікаудального індексу, показника підкоркової атрофії) та SFR (індексу Сильвієвої борозни, показника кіркової атрофії). Виявлено, що підкіркова атрофія переважає над кірковою ($p < 0,001$) у всіх групах дослідження. Індeksi атрофії коливалися від 0,132 до 0,152 для BCR та від 0,030 до 0,060 для SFR серед всіх обстежених.

Порівняння атрофічних змін між групами показує більш виражені зміни в групі 2, з огляду на статистично значущі різниці в показниках атрофії мозку ($p < 0,001$). У групі 2 середні значення індексу BCR становили 0,146 (0,145; 0,148), у порівнянні з 0,139 (0,138; 0,141) у групі 1. Для індексу SFR ці показники були 0,051 (0,046; 0,055) проти 0,037 (0,035; 0,040) відповідно.

Пацієнти, які отримували ХМТ, мали помітно менш виражені атрофічні зміни мозку. Це підтверджує, що ХМТ впливає не тільки на зниження частоти загострень при РППС, але й на прогрес захворювання в цілому.

У дослідженні були виявлені сильні кореляції між ступенем неврологічного дефіциту, оціненим за шкалою EDSS, та показниками атрофії головного мозку (BCR та SFR). Зокрема, у загальній вибірці кореляція між EDSS і BCR / SFR була $r_s = 0,84$ та $r_s = 0,81$ ($p < 0,001$). У першій групі ця кореляція була $r_s = 0,7$ та $r_s = 0,66$ ($p < 0,001$), а у другій групі - $r_s = 0,7$ та $r_s = 0,43$ ($p < 0,001$). Також було встановлено зв'язок між кількістю загострень за останні 12 місяців та індексами атрофії: $r_s = 0,4$ та $r_s = 0,38$ для BCR та SFR ($p < 0,05$).

Отже, кількість загострень РППС на рік впливає на ступінь атрофічних змін у головному мозку, а зменшення частоти загострень може сповільнити ці зміни.

В дослідженні встановлено високі кореляції між індексами атрофії мозку та показниками тривожності. Індокси РТ та ОТ корелювали з BCR ($r_s = 0,81$; $p < 0,001$ для РТ та $r_s = 0,71$; $p < 0,001$ для ОТ) та з SFR ($r_s = 0,79$; $p < 0,001$ для РТ та $r_s = 0,73$; $p < 0,001$ для ОТ). Ці дані вказують на те, що під час прогресування атрофії мозку зростає не тільки рівень інвалідності, але й рівень депресії та тривожності.

Отримані дані та виявлені кореляції підтверджують необхідність встановлення діагнозу на найбільш ранніх етапах захворювання та призначення адекватної персоналізованої ХМТ та терапії супутньої патології.

З іншого боку, отримані результати підтверджують необхідність кількісного оцінювання ступеню атрофічних змін головного мозку у пацієнтів з

PPPC у динаміці, як із прогностичною метою, так і для оцінювання адекватності відповіді на призначену ХМТ.

В дослідженні було використано ROC - аналіз для визначення факторів, що прогнозують розвиток загострень PPPC. Учасники були розділені на дві групи: ті, у кого були загострення протягом року (51 хворий, 48,6%), і ті, у кого загострень не було (54 хворих, 51,4%). В дослідженні аналізувалися чинники, що могли б прогнозувати рецидиви PPPC протягом останніх 12 місяців. Виявлено, що ці чинники мали статистично значущі кореляційні зв'язки з наявністю рецидивів, що вказує на їхню потенційну значимість для прогнозування перебігу захворювання.

У дослідженні виявлено сильні кореляції між наявністю загострень у останні 12 місяців та декількома чинниками: застосування ХМТ ($r_s=-0,72$; $p<0,001$), оцінювання за шкалою EDSS ($r_s=0,53$; $p<0,001$), рівень РТ за шкалою Спілбергера-Ханіна ($r_s=0,50$; $p<0,001$), та прояви депресії за шкалою Бека ($r_s=0,53$; $p<0,001$). Атрофія за індексами BCR ($r_s=0,38$; $p<0,001$) та SFR ($r_s=0,37$; $p<0,001$) також мала вплив, але у меншому ступені.

В дослідженні було встановлено, що площі під ROC-кривою для всіх досліджених показників перевищують 0,7 ($p<0,001$), що свідчить про їхню хорошу прогностичну цінність для передбачення загострень PPPC. Найкращі характеристики мав показник відсутності прийому ХМТ ($Se=92,2$; $Sp=79,6$; $AUC=0,859$; $p<0,001$). Подібні характеристики були також виявлені для оцінки за шкалою EDSS ($Se=74,5$; $Sp=83,3$; $AUC=0,800$; $p<0,001$) та за шкалою депресії Бека ($Se=88,2$; $Sp=70,4$; $AUC=0,803$; $p<0,001$).

Шанси розвитку загострення PPPC протягом року зростають у разі, якщо показник за шкалою EDSS перевищує 2,5 балів - у 14,6 рази (95% ДІ 5,6 - 37,9; $p<0,001$), і ще більше збільшуються при оцінці EDSS>3,5 балів - у 6,5 рази (95% ДІ 2,5 - 17,0; $p<0,001$). Відсутність застосування ХМТ значно підвищує шанси на розвиток загострення - у 45,9 рази (95% ДІ 13,6 - 155,1; $p<0,001$). Високі рівні депресії ($BDI>14$ балів) та тривожності ($STAI>36$ балів) також збільшують ці

шанси - відповідно у 17,8 та 10,3 рази ($p < 0,001$), як і зростання атрофії мозку ($BCR > 0,141$ - у 5,2 рази та $SFR > 0,041$ - у 7,0 рази; $p < 0,001$).

Узагальнюючи дані, можна стверджувати, що розвиток загострень РРРС тісно пов'язаний з різними факторами, включаючи відсутність застосування ХМТ, високий рівень інвалідності за шкалою EDSS, підвищений рівень депресії та тривожності, а також з атрофією мозку. Виявлено, що шанси на розвиток загострень значно збільшуються при збільшенні атрофічних змін та відсутності ХМТ. Важливість цих факторів підтверджується сильними кореляціями та високими показниками у ROC - аналізі.

Аналіз даних дослідження показав, що шанси на значні неврологічні прояви ($EDSS > 3,5$ балів) у хворих на РРРС значно зростають за наявності різних чинників: індекс $BCR > 0,141$ - у 94,7 рази, індекс $SFR > 0,043$ - у 107,9 рази, відсутність ХМТ - у 116,5 рази. Високий рівень ОТ (більше 30 балів) підвищує шанси на клінічно значний дефіцит у 73,4 рази, високий рівень депресії (більше 17 балів) - у 421,6 рази, наявність більше одного супутнього захворювання - у 16,5 рази, та більше одного першого симптому - у 28,2 рази.

Для визначення ймовірності появи значних неврологічних проявів у хворих на РРРС ($EDSS > 3,5$ балів), був проведений множинний логістичний регресійний аналіз. У ньому використовувалися показники, які були ідентифіковані як потенційні предиктори на основі результатів попередніх кореляційних та ROC-аналізів, а також оцінок відношення шансів.

За результатами проведеного аналізу даних, розроблено модель прогнозування перебігу РРРС.

Отже, рання діагностика, ранній початок персоніфікованої ХМТ, визначення прогностичних чинників несприятливого перебігу РРРС на ранніх етапах, виявлення й корекція психоемоційних порушень, можуть значно поліпшити якість життя пацієнтів з РРРС.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та запропоновано нове науково-практичне вирішення проблеми прогнозування перебігу рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу, яке ґрунтується на даних комплексного клінічного, клініко-анамнестичного, нейропсихологічного, нейровізуалізаційного дослідження, результати яких дозволили розробити прогностичну модель перебігу рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.

2.1 Виявлено, що середній вік дебюту симптомів розсіяного склерозу складав серед усіх обстежених 25,9 (95 % ДІ 24,9 - 27,0) років, проте середній термін постановки діагнозу склав 9,9 (95 % ДІ 8,4 - 11, 4) місяців після появи перших симптомів. В структурі симптомів дебюту перші рангові місця займали моторні порушення (24,7 %), порушення зору (22,6 %) та порушення чутливості (19,9 %). Для хворих 1-ї групи більш характерним був моносимптомний дебют захворювання (1,0 (1,0; 2,0) симптомів), а для хворих 2-ї групі –бі- або полісимптомний (2,0 (2,0; 3,0) симптомів), $p < 0,001$.

2.2 З'ясовано, що перші рангові місця серед місяців за проявом перших симптомів захворювання в усіх обстежених хворих займали березень (23,8 %), лютий (16,2 %) та травень (12,4 %), що свідчить переважно про весняний дебют захворювання (загалом 41,0 %). Виявлено, що встановлення діагнозу найчастіше відбувалося восени: найбільшій частці хворих діагноз було встановлено у листопаді – 24 (22,9 %), жовтні – 14 (13,3 %) та вересні – 12 (11,4 %).

3.1 Підтверджено, що психоемоційні розлади є поширеним проявом у хворих на рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз, зокрема, депресія була виявлена у 99 (94,3%) пацієнтів, а рівень реактивної тривожності у більшості – 99 (94,3%) – учасників сягав помірного та середнього рівнів при відносно низькому рівні особистісної тривожності (27,0 балів (24,0; 31,0)), що в цілому відтворює аналогічну картину у хворих з неврологічною автоімунною патологією.

3.2 Дослідженням показано, що ступінь виразності депресивних проявів і тривожності був достовірно вище у пацієнтів з більш глибоким неврологічним дефіцитом при оцінці за шкалою EDSS ($p < 0,001$), а також у хворих, які не отримують хворобо-модифікуючу терапію ($p < 0,001$). Виявлено потужні кореляційні зв'язки між показниками депресії при оцінці за шкалою депресії Бека й індексами підкіркової (BCR, $r_s = 0,81$, $p < 0,001$) та кіркової (SFR, $r_s = 0,79$, $p < 0,001$) атрофії мозку, а також між рівнем особистісної й реактивної тривожності з індексами BCR ($r_s = 0,81$; $p < 0,001$ та $r_s = 0,71$; $p < 0,001$ відповідно) й SFR ($r_s = 0,79$; $p < 0,001$ та $r_s = 0,73$; $p < 0,001$ відповідно).

4.1 Встановлено, що на початкових етапах захворювання підкіркова атрофія більш виражена (індекси BCR та SFR – 0,139 (0,138; 0,141) та 0,037 (0,035; 0,040) відповідно), проте з перебігом захворювання у хворих реєструються як підкірково-атрофічні, так і кірково-атрофічні зміни з домінуванням підкіркового типу атрофії мозку (індекси BCR та SFR – 0,146 (0,145; 0,148) та 0,051 (0,046; 0,055) відповідно, $p < 0,001$).

4.2 Визначено, що глибина неврологічного дефіциту та атрофічні зміни головного мозку – взаємопов'язані процеси: було виявлено потужні кореляції між балом EDSS та індексами BCR та SFR як у групі 1 ($r_s = 0,7$; $p < 0,001$ та $r_s = 0,66$; $p < 0,001$ відповідно), так і групі 2 ($r_s = 0,7$; $p < 0,001$ та $r_s = 0,43$; $p < 0,001$ відповідно). Підтверджено, що призначення хворобо-модифікуючої терапії достовірно знижує вираженість атрофічних змін головного мозку (виявлено потужні зворотні зв'язки індексів BCR та SFR з прийомом хворобо-модифікуючої терапії $-r_s = -0,61$; $p < 0,001$ та $r_s = -0,62$; $p < 0,001$, відповідно).

5.1 Встановлено, що шанси розвитку значних неврологічних проявів (EDSS > 3,5 балів) у хворих на рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз підвищуються при зростанні індексу підкіркової атрофії BCR > 0,141 в 94,7 разів (95 % ДІ 12,1 - 744,1; $p < 0,001$); індексу кіркової атрофії SFR > 0,043 в 107,9 разів (95 % ДІ 25,2 - 461,5; $p < 0,001$), а у хворих, що не отримують хворобо-модифікуючу терапію – в 116,5 разів (95 % ДІ 6,9 - 1980,7; $p < 0,001$).

5.2 Доведено, що шанси розвитку клінічно значущого неврологічного дефіциту ($EDSS > 3,5$ балів) зростають при рівні особистісної тривожності більше 30 балів за STAI – в 73,4 рази (95 % ДІ 19,7 - 274,2; $p < 0,001$), рівня депресії більше 17 балів за шкалою Бека – в 421,6 разів (95 % ДІ 47,2 - 3762,18; $p < 0,001$), при наявності більше одного супутнього захворювання – в 16,5 разів (95 % ДІ 5,5 - 49,2; $p < 0,001$), при мультифокальному дебюті розсіяного склерозу – в 28,2 разів (95 % ДІ 3,4 - 234,4; $p = 0,002$).

6. Ґрунтуючись на отриманих даних було розроблено прогностичну модель перебігу рецидивуючо-ремітуючого розсіяного з чутливістю 96,9 % й специфічністю 97,2 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи отримані клініко-анамнестичні дані щодо середнього терміну встановлення діагнозу розсіяний склероз, практикуючим лікарям-неврологам та сімейним лікарям доцільно підвищити настороженість щодо виявлення даного захворювання.

2. Пацієнтам, що страждають на розсіяний склероз, окрім загального неврологічного огляду, доцільно проводити детальну оцінку неврологічного дефіциту за шкалою EDSS для об'єктивізації прогнозу перебігу захворювання.

3. Всім пацієнтам з розсіяним склерозом доцільно проводити скринінгове тестування на наявність ознак депресії та/або підвищеної тривожності, та, за необхідності скеровувати на консультацію до суміжних спеціалістів та проводити їх корекцію.

4. Пацієнтам з розсіяним склерозом доцільно проводити скринінгове обстеження щитоподібної залози, враховуючи доведений негативний вплив аутоімунного тиреоїдиту на перебіг розсіяного склерозу.

5. Пацієнтам з розсіяним склерозом при проведенні МРТ, окрім оцінки вогнищ демієлінізації, доцільно проводити оцінку атрофії мозку з розрахунком морфометричних індексів та їх оцінкою в динаміці.

6. Пацієнтам з розсіяним склерозом доцільно призначати хворобомодифікуюче лікування якомога раніше від дебюту захворювання. Раннє призначення ХМТ достовірно знижує шанси ранньої інвалідизації.

7. Використання запропонованої прогностичної моделі дозволяє виявити ризики несприятливого перебігу розсіяного склерозу на початкових етапах та провести їх корекцію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907–11.
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–86.
3. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 25–36.
4. Nave K, Werner H. Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014;30:503-533.
5. Mitew S, Hay C, Peckham H, et al. Mechanisms regulating the development of oligodendrocytes and central nervous system myelin. *Neurosci.* 2014;276:29-47.
6. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain pathology (Zurich, Switzerland).* 2007;17(2):210-218.
7. Weinshenker B, Reich D, Lucchinetti C, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *NEJM.* 2018;378 ;169-180.
8. Trapp BD, Nave K. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Ann Rev Neurosci.* 2008;31:247-269.
9. Stys P, Zamponi G, van Minnen J, et al. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(7):507-514.
10. Sádaba M, Tzartos J, Paíno C, et al. Axonal and oligodendrocyte-localized IgM and IgG deposits in MS lesions. *J Neuroimmunol.* 2012;247(1-2):86-94.
11. Kuhlmann T, Ludwin S, Prat A, et al. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathol.* 2017;133(1):13-24.
12. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209–20.

13. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391: 1263–73.
14. Fitzgerald KC, Kim K, Smith MD, et al. Early complement genes are associated with visual system degeneration in multiple sclerosis. *Brain* 2019; 142: 2722–36.
15. Magliozzi R, Howell OW, Nicholas R, et al. Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018; 83: 739–55.
16. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I, Wallin M, Helme A, Angood Napier C, Rijke N, Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816-1821.
17. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. *Epidemiology of multiple sclerosis*. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):3-13.
18. Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, Osowski U, Weinhold C, Blauwitz S, Schmedt N, Galetzka W, Berkemeier F, Tackenberg B, Stangel M. 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.
19. AlSaeed S, Aljouee T, Alkhawajah NM, et al. Fatigue, Depression, and Anxiety Among Ambulating Multiple Sclerosis Patients. *Front Immunol*. 2022;13:844461. Published 2022 Mar 29. doi:10.3389/fimmu.2022.844461
20. Leavitt VM, Dobson R, Svenningsson A. Perinatal Depression and Anxiety in Multiple Sclerosis: Treatable Distress. *Neurology*. 2021;96(23):1067-1068. doi:10.1212/WNL.0000000000012101.
21. Leavitt VM, Dobson R, Svenningsson A. Perinatal Depression and Anxiety in Multiple Sclerosis: Treatable Distress. *Neurology*. 2021;96(23):1067-1068. doi:10.1212/WNL.0000000000012101
22. Leavitt VM, Dobson R, Svenningsson A. Perinatal Depression and Anxiety in Multiple Sclerosis: Treatable Distress. *Neurology*. 2021;96(23):1067-1068. doi:10.1212/WNL.0000000000012101

23. Ferreira AM, Leal B, Ferreira I, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis patients: The role of genetic variability of interleukin 1 β . *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:102982. doi:10.1016/j.msard.2021.102982
24. Stein C, O'Keeffe F, Strahan O, McGuigan C, Bramham J. Systematic review of cognitive reserve in multiple sclerosis: Accounting for physical disability, fatigue, depression, and anxiety. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;79:105017. doi:10.1016/j.msard.2023.105017
25. Saul A, Taylor BV, Blizzard L, et al. Associations between diet quality and depression, anxiety, and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;63:103910. doi:10.1016/j.msard.2022.103910
26. Ramezani N, Ashtari F, Bastami EA, et al. Fear and anxiety in patients with multiple sclerosis during COVID-19 pandemic; report of an Iranian population. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50:102798. doi:10.1016/j.msard.2021.102798
27. Alharbi NA, Alawi SH, Alharbi YM, et al. Prevalence of depression and anxiety among adult patients with multiple sclerosis at Riyadh City, Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh)*. 2022;27(2):71-78. doi:10.17712/nsj.2022.2.20210101
28. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653-670. doi:10.1016/S1474-4422(21)00095-8
29. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(5):a028969. Published 2018 May 1. doi:10.1101/cshperspect.a028969
30. Inglese M, Petracca M. MRI in multiple sclerosis: clinical and research update. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):249-255. doi:10.1097/WCO.0000000000000559
31. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2020;47(4):437-455. doi:10.1017/cjn.2020.66
32. Cagol A, Schaedelin S, Barakovic M, et al. Association of Brain Atrophy With Disease Progression Independent of Relapse Activity in Patients With Relapsing

Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2022;79(7):682-692. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1025

33. Klistorner S, Barnett MH, Klistorner A. Mechanisms of central brain atrophy in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022;28(13):2038-2045. doi:10.1177/13524585221111684

34. Bagnato F, Gauthier SA, Laule C, et al. Imaging Mechanisms of Disease Progression in Multiple Sclerosis: Beyond Brain Atrophy. *J Neuroimaging.* 2020;30(3):251-266. doi:10.1111/jon.12700

35. Sinnecker T, Schädelin S, Benkert P, et al. Brain atrophy measurement over a MRI scanner change in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2022;36:103148. doi:10.1016/j.nicl.2022.103148

36. Ghione E, Bergsland N, Dwyer MG, et al. Aging and Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging.* 2019;29(4):527-535. doi:10.1111/jon.12625

37. Marciniwicz E, Podgórski P, Szaśiadek M, Bladowska J. The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis: A review of the literature. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(7):989-999. doi:10.17219/acem/94137

38. Zivadinov R, Jakimovski D, Gandhi S, et al. Clinical relevance of brain atrophy assessment in multiple sclerosis. Implications for its use in a clinical routine. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(7):777-793. doi:10.1080/14737175.2016.1181543

39. Labbe TP, Montalba C, Zurita M, et al. Regional brain atrophy is related to social cognition impairment in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021;79(8):666-675. doi:10.1590/0004-282X-anp-2020-0162

40. Moccia M, van de Pavert S, Eshaghi A, et al. Pathologic correlates of the magnetization transfer ratio in multiple sclerosis. *Neurology* 2020; 95: e2965–76.

41. Solomon AJ. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019;25(3):611-635. doi:10.1212/CON.0000000000000728

42. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2018;38(2):212-225. doi:10.1055/s-0038-1649502

43. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(9):a028928. Published 2018 Sep 4. doi:10.1101/cshperspect.a028928
44. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(6):752-759. doi:10.1097/WCO.0000000000000622
45. Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(11):676-688. doi:10.1038/s41582-021-00556-y
46. Choi IY, Lee P, Adany P, et al. In vivo evidence of oxidative stress in brains of patients with progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 1029–38.
47. Pegoretti V, Swanson KA, Bethea JR, Probert L, Eisel ULM, Fischer R. Inflammation and oxidative stress in multiple sclerosis: consequences for therapy development. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 7191080.
48. Lassmann H, van Horssen J. Oxidative stress and its impact on neurons and glia in multiple sclerosis lesions. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862: 506–10.
49. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron.* 2006;52(1):61-76. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.011>
50. Absinta M, Maric D, Gharagozloo M, et al. A lymphocyte-microgliaastrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature* 2021; 597: 709–14.
51. Yong HYF, Yong VW. Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2022; 18: 40–55.
52. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain* 2022; 145: 3147–3161.
53. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, 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; 77: 1132–40.

54. Fransen NL, Crusius JBA, Smolders J, et al. Post-mortem multiple sclerosis lesion pathology is influenced by single nucleotide polymorphisms. *Brain Pathol* 2020; 30: 106–19.
55. Vandebergh M, Andlauer TFM, Zhou Y, et al. Genetic variation in WNT9B increases relapse hazard in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2021; 89: 884–94.
56. Nierop GP, van Luijn MM, Michels SS, et al. Phenotypic and functional characterization of T cells in white matter lesions of multiple sclerosis patients. *Acta Neuropathol.* 2017;134(3):383-401. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1744-4>
57. Mockus T, Munie A, Atkinson J, et al. Encephalitogenic and Regulatory CD8 T Cells in Multiple Sclerosis and Its Animal Models. *J Immunol (Baltimore, Md.: 1950)*. 2021;206(1):3-10. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000797>
58. Na S, Hermann A, Sanchez-Ruiz M, et al. Oligodendrocytes enforce immune tolerance of the uninfected brain by purging the peripheral repertoire of autoreactive CD8+ T cells. *Immunity*. 2012;37(1):134-146. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.04.009>
59. Tzartos J, Friese M, Craner M, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol.* 2008;172(1):146-155. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070690>
60. Lisak R, Benjamins J, Nedelkoska L, et al. Secretory products of multiple sclerosis B cells cytotoxic to oligodendroglia in vitro. *J Neuroimmunol.* 2012;246(1-2):85-95. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.02.015>
61. Machado-Santos J, Saji E, Tröscher A, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain J Neurol.* 2018;141(7):2066-2082. <https://doi.org/10.1093/brain/awy151>
62. Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, Marrie RA, Thompson AJ. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: a clarification. *Neurology* 2020; 94: 1088–92.
63. Oh J, Angela VJ, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current opinion in neurology.* 2018;31.6: 752-759.

64. Brownlee WJ. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*. 2017; 389.10076: 1336-1346.
65. 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;22(2):177-195. doi:10.1080/14737167.2022.1987218
66. Hawton A, Goodwin E, Boddy K, et al. Measuring the cost-effectiveness of treatments for people with multiple sclerosis: Beyond quality-adjusted life-years. *Mult Scler*. 2022;28(3):346-351. doi:10.1177/1352458520954172
67. Renfrew LM, Paul L, McFadyen A, et al. The clinical- and cost-effectiveness of functional electrical stimulation and ankle-foot orthoses for foot drop in Multiple Sclerosis: a multicentre randomized trial. *Clin Rehabil*. 2019;33(7):1150-1162. doi:10.1177/0269215519842254
68. Batcheller L, Baker D. Cost of disease modifying therapies for multiple sclerosis: Is front-loading the answer?. *J Neurol Sci*. 2019;404:19-28. doi:10.1016/j.jns.2019.07.009
69. Paz-Zulueta M, Parás-Bravo P, Cantarero-Prieto D, Blázquez-Fernández C, Oterino-Durán A. A literature review of cost-of-illness studies on the economic burden of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102162. doi:10.1016/j.msard.2020.102162
70. Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017;23(8):1123-1136. doi:10.1177/1352458517694432
71. Goris A, Vandeborgh M, McCauley JL, Saarela J, Cotsapas C. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *Lancet Neurol*. 2022;21(9):830-842. doi:10.1016/S1474-4422(22)00255-1
72. Kaufmann M, Schaupp AL, Sun R, et al. Identification of early neurodegenerative pathways in progressive multiple sclerosis. *Nat Neurosci*. 2022;25(7):944-955. doi:10.1038/s41593-022-01097-3
73. Meijer M, Agirre E, Kabbe M, et al. Epigenomic priming of immune genes implicates oligodendroglia in multiple sclerosis susceptibility. *Neuron*. 2022;110(7):1193-1210.e13. doi:10.1016/j.neuron.2021.12.034

74. Goodin DS, Khankhanian P, Gourraud PA, Vince N. Multiple sclerosis: Exploring the limits and implications of genetic and environmental susceptibility. *PLoS One*. 2023;18(6):e0285599. Published 2023 Jun 28. doi:10.1371/journal.pone.0285599
75. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022;28(4):988-1005. doi:10.1212/CON.0000000000001136
76. Louis S, Carlson AK, Suresh A, et al. Impacts of Climate Change and Air Pollution on Neurologic Health, Disease, and Practice: A Scoping Review. *Neurology*. 2023;100(10):474-483. doi:10.1212/WNL.0000000000201630
77. Hsieh SL, Shultz JM, Briggs F, Espinel Z, Shapiro LT. Climate Change and the Urgent Need to Prepare Persons With Multiple Sclerosis for Extreme Hurricanes. *Int J MS Care*. 2023;25(4):152-156. doi:10.7224/1537-2073.2022-032
78. Eshaghi A, Young AL, Wijeratne PA, et al. Identifying multiple sclerosis subtypes using unsupervised machine learning and MRI data. *Nat Commun* 2021; 12: 2078.
79. De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, et al. Identifying the distinct cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2021; 78: 414–25.
80. Tsagkas C, Parmar K, Pezold S, et al. Classification of multiple sclerosis based on patterns of CNS regional atrophy covariance. *Hum Brain Mapp* 2021; 42: 2399–415.
81. Absinta M, Sati P, Reich DS. Advanced MRI and staging of multiple sclerosis lesions. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 358–68.
82. Solomon AJ. Progress towards a diagnostic biomarker for MS: central vein sign. *Mult Scler* 2020; 26: 394–96.
83. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol* 2015; 78: 710–21.
84. Filippi M, Brück W, Chard D, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2019; 18: 198–210.

85. Al-Louzi O, Letchuman V, Manukyan S, et al. Central vein sign profile of newly developing lesions in multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 9: e1120.
86. Moccia M, de Stefano N, Barkhof F. Imaging outcome measures for progressive multiple sclerosis trials. *Mult Scler* 2017; 23: 1614–26.
87. Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM, et al. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol* 2009; 256: 305–19.
88. Sotirchos ES, Gonzalez Caldito N, Filippatou A, et al. Progressive multiple sclerosis is associated with faster and specific retinal layer atrophy. *Ann Neurol* 2020; 87: 885–96.
89. Choi SR, Howell OW, Carassiti D, et al. Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2012; 135: 2935–37.
90. Moccia M, Ciccarelli O. Molecular and metabolic imaging in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2017; 27: 343–356.
91. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 577–89.
92. Bagnato F, Gauthier SA, Laule C, et al. Imaging mechanisms of disease progression in multiple sclerosis: beyond brain atrophy. *J Neuroimaging* 2020; 30: 251–266.
93. Moccia M, Prados F, Filippi M, et al. Longitudinal spinal cord atrophy in multiple sclerosis using the generalized boundary shift integral. *Ann Neurol* 2019; 86: 704-13.
94. Eisele P, Kraemer M, Dabringhaus A, et al. Characterization of chronic active multiple sclerosis lesions with sodium (^{23}Na) magnetic resonance imaging—preliminary observations. *Eur J Neurol* 2021; 28: 2392–95.
95. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73.

96. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2017; 390: 2481–89.
97. Loitfelder M, Fazekas F, Koschutnig K, et al. Brain activity changes in cognitive networks in relapsing-remitting multiple sclerosis - insights from a longitudinal FMRI study. *PLoS One* 2014; 9: e93715.
98. Bodini B, Chard D, Altmann DR, et al. White and gray matter damage in primary progressive MS: the chicken or the egg? *Neurology* 2016; 86: 170–76.
99. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1075–84.
100. Fransen NL, Hsiao CC, van der Poel M, et al. Tissue-resident memory T cells invade the brain parenchyma in multiple sclerosis white matter lesions. *Brain* 2020; 143: 1714–30.
101. Schirmer L, Velmeshev D, Holmqvist S, et al. Neuronal vulnerability and multilineage diversity in multiple sclerosis. *Nature* 2019; 573: 75–82.
102. Wheeler MA, Clark IC, Tjon EC, et al. MAFG-driven astrocytes promote CNS inflammation. *Nature* 2020; 578: 593–99.
103. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol* 2017; 133: 25–42.
104. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability in vivo. *JAMA Neurol* 2019; 76: 1474–83.
105. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis iron rim lesions in 7 T MRI. *Brain* 2021; 144: 833–47.
106. Zinger N, Ponath G, Sweeney E, et al. Dimethyl fumarate reduces inflammation in chronic active multiple sclerosis lesions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 9: e1138.
107. Elliott C, Wolinsky JS, Hauser SL, et al. Slowly expanding/ evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions. *Mult Scler* 2019; 25: 1915–25.

108. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8: a028936.
109. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain* 2011; 134: 2755–71.
110. Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag.* 2023;13(1):47-70. doi:10.2217/nmt-2021-0058
111. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020;133(12):1380-1390.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2020.05.049
112. Olek MJ. Multiple Sclerosis. *Ann Intern Med.* 2021;174(6):ITC81-ITC96. doi:10.7326/AITC202106150
113. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain.* 2022;145(9):3147-3161. doi:10.1093/brain/awac016
114. 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;14:58. Published 2014 Mar 25. doi:10.1186/1471-2377-14-58
115. Inojosa H, Schriefer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102512. doi:10.1016/j.autrev.2020.102512
116. Prosperini L, Ruggieri S, Haggiag S, Tortorella C, Pozzilli C, Gasperini C. Prognostic Accuracy of NEDA-3 in Long-term Outcomes of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(6):e1059. Published 2021 Aug 9. doi:10.1212/NXI.0000000000001059
117. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis?. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(4):329-333. doi:10.1016/j.msard.2015.04.006

118. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs*. 2018;32(2):117-133. doi:10.1007/s40263-018-0489-5
119. Masuccio FG, Gamberini G, Calabrese M, Solaro C. Imaging and depression in multiple sclerosis: a historical perspective. *Neurol Sci*. 2021;42(3):835-845. doi:10.1007/s10072-020-04951-z
120. Feinstein A, Pavisian B. Multiple sclerosis and suicide. *Mult Scler*. 2017;23(7):923-927. doi:10.1177/1352458517702553
121. Théaudin M, Romero K, Feinstein A. In multiple sclerosis anxiety, not depression, is related to gender. *Mult Scler*. 2016;22(2):239-244. doi:10.1177/1352458515588582
122. Kalb R, Feinstein A, Rohrig A, Sankary L, Willis A. Depression and Suicidality in Multiple Sclerosis: Red Flags, Management Strategies, and Ethical Considerations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(10):77. Published 2019 Aug 28. doi:10.1007/s11910-019-0992-1
123. Margoni M, Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):264. Published 2023 Jul 19. doi:10.1038/s41398-023-02555-7
124. Odintsova TA, Kopchak OO. SLEEP DISORDERS IN RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS. *Wiad Lek*. 2021;74(2):257-262.
125. Kopchak OO, Odintsova TA, Pulyk OR. Cognitive functions in multiple sclerosis patients depending on the different risk factors presence. *Wiad Lek*. 2021;74(10 pt 1):2444-2451.
126. Shulga O, Chabanova A, Kotsiuba O. Bruton's tyrosine kinase inhibitors in the treatment of multiple sclerosis. *Postep Psychiatr Neurol*. 2023;32(1):23-30. doi:10.5114/ppn.2023.126319
127. Schaeffer RL, Mendenhall W, Ott L. Elementary Survey Sampling, 7th Edition. California, Belmont: Duxbury Press, 2012. 436 p
128. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004

129. Spielberger, C. D., Vagg, P. R., Barker, L. R., Donham, G. W., & Westberry, L. G. (1980). The factor structure of the state-trait anxiety inventory. *Stress and anxiety*, 7, 95-109.
130. Gomori, J. M., Steiner, I., Melamed, E., & Cooper, G. (1984). The assessment of changes in brain volume using combined linear measurements. *Neuroradiology*, 26(1), 21-24.
131. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. Seventh Ed. New York: McGraw-Hill, 2011. 320 p
132. Lang T.A., Secic M. *How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewer*. 2nd ed. USA. Philadelphia: American College of Physicians, 2006. 490 p
133. Petrie A., Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*, 4th Ed. Wiley-Blackwell, 2019. 208 p.
134. Sharma AK. *Text book of Correlations and Regression*. Discovery Publishing House. 2005. 212 p.
135. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol*. 2022 Feb;75(1):25-36. doi: 10.4097/kja.21209. Epub 2022 Jan 18
136. Nikolenko OO, Shulga OD, Kozliuk VV, Zheshko OM, Yurko OA, Dubinets MI. Relapses in multiple sclerosis. *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*. 2019;24(3):87–96. doi:10.26641/2307-0404.2019.3.181888
137. Ruggeri R, Trunfio F, Giuffrida G, Trimarchi F, Campenni A, Cannavo S. Predictors of associated autoimmune diseases in patients with hashimoto's thyroiditis. *Endocrine Abstracts*. 2022; doi:10.1530/endoabs.81.p738
138. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 2705–12.
139. Luchetti S, Fransen NL, van Eden CG, Ramaglia V, Mason M, Huitinga I. Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol* 2018; 135: 511–28.

140. Högel H, Rissanen E, Vuorimaa A, Airas L. Positron emission tomography imaging in evaluation of MS pathology in vivo. *Mult Scler* 2018; 24: 1399–412.
141. Kaunzner UW, Kang Y, Zhang S, et al. Quantitative susceptibility mapping identifies inflammation in a subset of chronic multiple sclerosis lesions. *Brain* 2019; 142: 133–45.
142. Kaunzner UW, Kang Y, Monohan E, et al. Reduction of PK11195 uptake observed in multiple sclerosis lesions after natalizumab initiation. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 15: 27–33.
143. Sucksdorff M, Rissanen E, Tuisku J, et al. Evaluation of the effect of fingolimod treatment on microglial activation using serial PET imaging in multiple sclerosis. *J Nucl Med* 2017; 58: 1646–51.
144. Chard DT, Alahmadi AAS, Audoin B, et al. Mind the gap: from neurons to networks to outcomes in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2021; 17: 173–84.
145. Zoupi L, Booker SA, Eigel D, et al. Selective vulnerability of inhibitory networks in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol* 2021; 141: 415–29.
146. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, Tintoré M, Zipp F. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain* 2021; 144: 2954–63.
147. Stys PK. General mechanisms of axonal damage and its prevention. *J Neurol Sci* 2005; 233: 3–13.
148. Witte ME, Schumacher AM, Mahler CF, et al. Calcium influx through plasma-membrane nanoruptures drives axon degeneration in a model of multiple sclerosis. *Neuron* 2019; 101: 615–624.e5.
149. Estacion M, Vohra BP, Liu S, et al. Ca²⁺ toxicity due to reverse Na⁺/Ca²⁺ exchange contributes to degeneration of neurites of DRG neurons induced by a neuropathy-associated Nav1.7 mutation. *J Neurophysiol* 2015; 114: 1554–64.
150. Inglese M, Madelin G, Oesingmann N, et al. Brain tissue sodium concentration in multiple sclerosis: a sodium imaging study at 3 tesla. *Brain* 2010; 133: 847–57.
151. Fünfschilling U, Supplie LM, Mahad D, et al. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature* 2012; 485: 517–21.

152. Brown AM, Baltan Tekkök S, Ransom BR. Energy transfer from astrocytes to axons: the role of CNS glycogen. *Neurochem Int* 2004; 45: 529–36.
153. Moccia M, Ciccarelli O. Molecular and metabolic imaging in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2017; 27: 343–56.
154. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2019; 85: 653–66.
155. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSCNAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021; 20: 653–70.
156. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain* 2016; 139: 807–15.
157. Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, et al. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1386–95.
158. Licht-Mayer S, Campbell GR, Canizares M, et al. Enhanced axonal response of mitochondria to demyelination offers neuroprotection: implications for multiple sclerosis. *Acta Neuropathol* 2020; 140: 143–67.
159. Campbell G, Mahad DJ. Mitochondrial dysfunction and axon degeneration in progressive multiple sclerosis. *FEBS Lett* 2018; 592: 1113–21.
160. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 183–93.
161. Popel S, Gryb V, Maksymchuk L, Doroshenko O, Henyk S, Kupnovytska-Sabadosh M, Liskevych I. Structural and functional features of peripheral blood erythrocytes and antioxidant protection enzymes in patients with multiple sclerosis. *Wiad Lek.* 2022; 75(5pt.2): 1352-1361. Available from: doi: 10.36740/WLek202205223.
162. Hess K, Starost L, Kieran NW, et al. Lesion stage-dependent causes for impaired remyelination in MS. *Acta Neuropathol* 2020; 140: 359–75.
163. Stangel M, Kuhlmann T, Matthews PM, Kilpatrick TJ. Achievements and obstacles of remyelinating therapies in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 742–54.

164. Franklin RJM, Ffrench-Constant C. Regenerating CNS myelin—from mechanisms to experimental medicines. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18: 753–69.
165. Yeung MSY, Djelloul M, Steiner E, et al. Dynamics of oligodendrocyte generation in multiple sclerosis. *Nature* 2019; 566: 538–42.
166. Jäkel S, Agirre E, Mendanha Falcão A, et al. Altered human oligodendrocyte heterogeneity in multiple sclerosis. *Nature* 2019; 566: 543–47.
167. Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 845–56.
168. Kolb H, Absinta M, Beck ES, et al. 7T MRI differentiates remyelinated from demyelinated multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2021; 90: 612–26.
169. Elkady AM, Wu Z, Leppert IR, Arnold DL, Narayanan S, Rudko DA. Assessing the differential sensitivities of wave-CAIPI ViSTa myelin water fraction and magnetization transfer saturation for efficiently quantifying tissue damage in MS. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 56: 103309.
170. Auvity S, Tonietto M, Caillé F, et al. Repurposing radiotracers for myelin imaging: a study comparing 18F-florbetaben, 18F-florbetapir, 18F-flutemetamol, 11C-MeDAS, and 11C-PiB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47: 490–501.
171. Rimkus CM, Schoonheim MM, Steenwijk MD, et al. Gray matter networks and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019; 25: 382–91.
172. Fuchs TA, Benedict RHB, Bartnik A, et al. Preserved network functional connectivity underlies cognitive reserve in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2019; 40: 5231–41.
173. Sandroff BM, Jones CD, Baird JF, Motl RW. Systematic review on exercise training as a neuroplasticity-inducing behavior in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2020; 34: 575–88.
174. De Angelis M, Lavorgna L, Carotenuto A, et al. Digital technology in clinical trials for multiple sclerosis: systematic review. *J Clin Med* 2021; 10: 2328.
175. McKay KA, Bedri SK, Manouchehrinia A, et al. Reduction in cognitive processing speed surrounding multiple sclerosis relapse. *Ann Neurol* 2022; 91: 417–23.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких оприлюднено основні наукові результати

1. Somilo OV, Kalbus OI, Makarov SO, Sorokin AV, Shastun NP. Prognosis of disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *World of Medicine and Biology*. 2023;19(84):147-152. doi:10.26724/2079-8334-2023-2-84-147-152

(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).

2. Соміло ОВ, Макаров СО, Кальбус ОІ, Сорокін АВ. Тривога та депресія у хворих на розсіяний склероз. *Медичні перспективи*. 2023; 28(2):106-111. doi: [10.26641/2307-0404.2023.2.283349](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283349)

(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).

3. Somilo OV, Kalbus OI. Seasonal characteristics of relapsing-remitting multiple sclerosis course. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2023;1(3):264-271. doi:10.29254/2077-4214-2023-3-170-264-271

(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).

4. Соміло ОВ, Шастун НІ. Сезонні характеристики дебюту захворювання та ускладнень рецидивуюче-ремітуючого розсіяного склерозу. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2022. 19:31-38. doi: 10.26565/2312-5675-2022-19-04

(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Somilo OV, Kalbus OI. Seasonal characteristics of the onset and clinical course of relapsing-remitting multiple sclerosis [abstract]. In: *Innovative development of science, technology and education*. Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference. Perfect Publishing. Vancouver, Canada. 2023. P 49-50.
2. Somilo OV, Kalbus OI. Brain volume changes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis [abstract]. In: *Innovations and prospects*

in modern science. Proceedings of the 12th International scientific and practical conference. SSPG Publish. Stockholm, Sweden. 2023. P. 70-71.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертації було оприлюднено на 2-ій міжнародно-практичній конференції «Innovative development of science, technology and education» (м. Ванкувер, Канада, 2023 р.), а також на 12-ій міжнародно-практичній конференції «Innovations and prospects in modern science» (м.Стокгольм, Швеція, 2023 р.).

Додаток В**ОПИТУВАЛЬНИК ДЕПРЕСІЇ БЕКА**

Ім'я, прізвище:	Дата:
-----------------	-------

Цей опитувальник складається з групи тверджень. Прочитайте, будь-ласка, кожен групу тверджень і виберіть те, яке найбільш точно характеризує ваше самопочуття, мислення і настрої на сьогодні. Обведіть колом номер вибраного твердження. Зверніть увагу, що спершу необхідно прочитати усі твердження в одній групі і лише тоді робити вибір.

№		
1	0. Мені не сумно. 1. Мені сумно, я чуюсь пригніченим. 2. Я увесь час чуюсь сумним, пригніченим і не можу відволіктись від цього стану. 3. Я відчуваю нестерпний сум та тугу.	
2	0. Я спокійно думаю про майбутнє. 1. Думки про майбутнє викликають в мені страх та тривогу. 2. Мені нема чого чекати від майбутнього і на що надіятися. 3. Я відчуваю, що в моєму майбутньому нема нічого доброго і я нічого не можу змінити.	
3	0. Я не відчуваю себе невдахою. 1. Я відчуваю, що в мене більше невдач, ніж у інших людей. 2. Моє життя – це суцільна низка невдач та помилок. 3. Я абсолютний невдаха в усьому (навчанні, праці, сімейному житті і т.д.)	
4	0. Я отримую задоволення від улюблених занять і речей. 1. Я не отримую такого задоволення, як раніше од улюблених занять та речей. 2. Я ні від чого не отримую задоволення. 3. Будь-яке заняття викликає в мені нудьгу та тугу.	
5	0. Я не відчуваю відчуття провини. 1. Я доволі часто відчуваю провину. 2. Я дуже часто чуюсь поганою людиною і мене мучить відчуття провини. 3. Мене мучить постійне відчуття провини.	
(6)	1. Я не вважаю, що заслуговую покарання. 2. Я допускаю, що заслуговую покарання. 3. Я вважаю, що маю бути покараним. 4. Я відчуваю, що доля карає мене.	
7	0. Я в основному задоволений тим, ким я є. 1. Я незадоволений собою. 2. Я гидкий собі. 3. Я ненавиджу себе.	
(8)	0. Я не думаю, що я гірший, ніж інші люди. 1. Я критикую себе за слабкості та помилки. 2. Я постійно докоряю собі за різні помилки. 3. Я докоряю собі за усе погане, що діється навколо.	
9	0. У мене не виникає думок про самогубство. 1. У мене бувають думки про самогубство, але я знаю, що не зроблю цього. 2. Я хочу вмерти і планую самогубство. 3. Якщо б була нагода, я б зробив самогубство.	

(10)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не плачу більш часто, ніж звичайно. 1. Я плачу частіше, ніж звичайно. 2. Я увесь час плачу. 3. Раніше я часто плакав, але тепер не можу заплакати навіть тоді, коли мені цього хочеться. 	
(11)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не дратуюсь частіше, ніж звичайно. 1. Я дратуюся легше, ніж звичайно. 2. Я постійно відчуваю роздратування та почуття внутрішнього незадоволення. 3. Те, що раніше дратувало мене, тепер мені стало байдуже. 	
12	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не втратив цікавості до людей. 1. Люди цікавлять мене менше, ніж раніше. 2. Я майже повністю втратив інтерес до людей. 3. Люди мені глибоко байдужі. 	
13	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мені не є важче, ніж звичайно приймати рішення. 1. Тепер частіше, ніж раніше я зволікаю з прийняттям рішень. 2. Мені дуже важко прийняти будь-яке рішення. 3. Я не в стані приймати жодних рішень. 	
14	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не вважаю, що виглядаю гірше, ніж звичайно. 1. Мене турбує, що я виглядаю дещо гірше ніж звичайно і старшим, ніж на свій вік. 2. Я відчуваю, що з кожним днем виглядаю усе гірше. 3. Я переконаний, що виглядаю жахливо. 	
15	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мені працюється так, як і раніше. 1. Тепер мені часто доводиться змушувати себе братися до праці. 2. Я з великою трудностю змушую себе взятися до праці. 3. Я не в стані працювати. 	
(16)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я сплю не менше і не гірше, ніж раніше. 1. Я сплю гірше, ніж раніше. 2. Я буджуся на 1-2 години раніше, ніж звичайно і мені важко знову заснути. 3. Я буджуся на декілька годин раніше, ніж звичайно і вже не можу заснути. 	
17	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не втомлююся більше, ніж звичайно. 1. Я втомлююся значно легше, ніж раніше. 2. Я втомлююся від будь-якого заняття. 3. Я чуюся настільки втомленим, що не в стані будь-чим займатися. 	
18	<ul style="list-style-type: none"> 0. У мене нормальний апетит. 1. У мене погіршився апетит. 2. У мене майже відсутній апетит. 3. У мене зовсім нема апетиту. 	
(19)	<ul style="list-style-type: none"> 1. Моя вага залишається незмінною. 2. За останній час я схуд більше ніж на 3 кг. 3. За останній час я схуд більше ніж на 5 кг. 4. За останній час я схуд більше ніж на 7 кг. <p>Я намагаюся схуднути, свідомо обмежуючи себе в їжі: так / ні</p>	
(20)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Моє тілесне здоров'я є добре. 1. Мене турбують наявні у мене фізичні симптоми (наприклад, болі в животі, запори та ін.). 2. Я дуже занепокоєний наявними в мене фізичними симптомами. 3. Я настільки занепокоєний станом свого тілесного здоров'я, що практично не можу думати ні про що інше. 	
(21)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мій інтерес до статевого життя за останній час не зменшився. 1. Статеве життя мене цікавить зараз менше, ніж звичайно. 2. Мій інтерес до статевого життя значно зменшився. 3. Я повністю втратив інтерес до статевого життя. 	

Примітки:

ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ БАЛІВ:

Опитувальник Спілбергера-Ханіна
Шкала самооцінки реактивної тривожності
Прізвище _____ Дата _____

		Ні, це не так	Мабуть, так	Так	Цілком згоден
1.	Я спокійний.....	1	2	3	4
2.	Мені ніщо не загрожує.....	1	2	3	4
3.	Я перебуваю у напрузі.....	1	2	3	4
4.	Я відчуваю жаль.....	1	2	3	4
5.	Я почуваюся вільно.....	1	2	3	4
6.	Я не в настрої.....	1	2	3	4
7.	Мене хвилюють можливі невдачі.....	1	2	3	4
8.	Я почуваюся відпочившим.....	1	2	3	4
9.	Я стривожений.....	1	2	3	4
10.	Я відчуваю внутрішнє задоволення.....	1	2	3	4
11.	Я впевнений у собі.....	1	2	3	4
12.	Я нервую.....	1	2	3	4
13.	Я не знаходжу собі місця.....	1	2	3	4
14.	Я збентежений.....	1	2	3	4
15.	Я не відчуваю скутості і напруги.....	1	2	3	4
16.	Я задоволений.....	1	2	3	4
17.	Я заклопотаний.....	1	2	3	4
18.	Я надто збуджений і почуваюся ніяково.....				
19.	Мені радісно.....	1	2	3	4
20.	Мені приємно	1	2	3	4

Шкала самооінки особистісної тривожності

Прізвище _____

Дата _____

		Майже	Інколи	Часто	Майже
21.	Я відчуваю задоволення.....	1	2	3	4
22.	Я дуже швидко втомлююсь.....	1	2	3	4
23.	Я легко можу заплакати.....	1	2	3	4
24.	Я хотів би бути таким же щасливим, як інші.....	1	2	3	4
25.	Нерідко я програю через те, що не досить швидко приймаю рішення...	1	2	3	4
26.	Зазвичай я почуваюся бадьоро.....	1	2	3	4
27.	Я спокійний, холоднокровний, зібраний.....	1	2	3	4
28.	Очікувані труднощі зазвичай дуже бентежать мене.....	1	2	3	4
29.	Я надто переживаю через дрібниці.....	1	2	3	4
30.	Я цілком щасливий.....	1	2	3	4
31.	Я все беру надто близько до серця.....	1	2	3	4
32.	Мені не вистачає впевненості в собі.....	1	2	3	4
33.	Зазвичай я почуваюся у безпеці.....	1	2	3	4
34.	Я намагаюся уникати труднощів і критичних ситуацій.....	1	2	3	4
35.	У мене буває хандра.....	1	2	3	4
36.	Я задоволений.....	1	2	3	4
37.	Різні дрібниці відволікають і хвилюють мене.....	1	2	3	4
38.	Я так сильно переживаю свої розчарування, що потім довго не можу про них забути.....	1	2	3	4
39.	Я врівноважена людина.....	1	2	3	4
40.	Мене охоплює неспокій, коли я думаю про свої справи та турботи.....	1	2	3	4

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 ВСП «Університетська лікарня» ДДМУ



№1
 Наталя СОРОЧАН

« 20 » 11 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогностична модель перебігу рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000, Соміло О.В, Кальбус О.І., Макаров С.О., Сорокін А.В., Шастун Н.П.
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Somilo OV, Kalbus OI, Makarov SO, Sorokin AV, Shastun NP. Prognosis of disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. World of Medicine and Biology. 2023;19(84):147-152. doi:10.26724/2079-8334-2023-2-84-147-152.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2023 р. в лікувальний процес неврологічного відділення
 (назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)
5. Строки впровадження з 01.07.2023 по 01.10.2023
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність прогнозування перебігу рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
8. Зауваження, додатки немає

« 20 » 11 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувачка відділення неврології

(посада, підпис)

Наталья СТАРОВОЙТОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 КП «Міська клінічна лікарня №16» ДМР»

Юлія ВЕРШАЛЕНКО
 «08» листопада 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогностична роль сезонних чинників в розвитку загострень рецидивуюче-ремітуючого розсіяного склерозу
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000 Соміло О.В., Шастун Н.П.
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Соміло О.В., Шастун Н.П.. (2022). Сезонні характеристики дебюту захворювання та ускладнень рецидивуюче-ремітуючого розсіяного склерозу . Психіатрія, неврологія та медична психологія, (19), 31-38. <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2022-19-04>;
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2023 р. в лікувальний процес
(підкреслити)

(назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)

5. Строки впровадження з 08.05.2023 по 02.10.2023
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє зменшити частоту загострень рецидивуюче-ремітуючого розсіяного склерозу
8. Зауваження, додатки немає

«08» листопада 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувачка відділення неврології

(посада, підпис)

Людмила КОРНІЄНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 КП «Міська клінічна лікарня №16» ДМР»



Юлія БЕРШАДЕНКО

« 17 » 11 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогностична модель перебігу рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000, Соміло О.В., Кальбус О.І., Макаров С.О., Сорокін А.В., Шастун Н.П.
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Somilo OV, Kalbus OI, Makarov SO, Sorokin AV, Shastun NP. Prognosis of disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. World of Medicine and Biology. 2023;19(84):147-152. doi:10.26724/2079-8334-2023-2-84-147-152
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2023 р. в лікувальний процес неврологічного відділення
 (назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)
5. Строки впровадження з 01.07.2023 по 01.10.2023
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність прогнозування перебігу рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
8. Зауваження, додатки немає

« 17 » 11 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувачка відділення неврології


 (посада, підпис)

Людмила КОРНІЄНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медицинський директор
 КП «Дніпропетровська обласна клінічна
 лікарня імені І.І. Мейникова» ДОР»



Сергій ТИМЧУК

«16» 11 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогностична модель перебігу рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000, Соміло О.В, Кальбус О.І., Макаров С.О., Сорокін А.В., Шастун Н.П.
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Somilo OV, Kalbus OI, Makarov SO, Sorokin AV, Shastun NP. Prognosis of disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. World of Medicine and Biology. 2023;19(84):147-152. doi:10.26724/2079-8334-2023-2-84-147-152
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2023 р. в лікувальний процес відділення неврології №1
 (назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)
5. Строки впровадження з 01.07.2023 по 01.10.2023
6. Загальна кількість спостережень 85
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність прогнозування перебігу рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
8. Зауваження, додатки немає

« 16 » 11 2023р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач відділення неврології №1



(посада, підпис)

Вадим ПАШКОВСЬКИЙ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 ВОН «Університетська клініка» ДДМУ

Ірина МАХОВА

« 14 » 11 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогностична модель перебігу рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000, Соміло О.В., Кальбус О.І., Макаров С.О., Сорокін А.В., Шастун Н.П.
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Somilo OV, Kalbus OI, Makarov SO, Sorokin AV, Shastun NP. Prognosis of disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. World of Medicine and Biology. 2023;19(84):147-152. doi:10.26724/2079-8334-2023-2-84-147-152.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2023 р. в лікувальний процес неврологічного відділення
 (назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)
5. Строки впровадження з 01.07.2023 по 01.10.2023
6. Загальна кількість спостережень 25
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність прогнозування перебігу рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
8. Зауваження, додатки немає

« 14 » 11 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувачка відділення неврології



(посада, підпис)

Любов ВАСИЛЕНКО