

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**АНДРЕЙЧЕНКО ДМИТРО ІГОРОВИЧ**

УДК 616-004-031.2-039.35-036:616.89-008.45/.48-07-037(043.3/.5)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ  
У ПАЦІЄНТІВ З РЕЦИДИВУЮЧО-РЕМІТУЮЧИМ ТИПОМ ПЕРЕБІГУ  
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

\_\_\_\_\_ Дмитро АНДРЕЙЧЕНКО

Науковий керівник — КАЛЬБУС Олександр Іванович, доктор медичних наук,  
професор

Дніпро — 2025

## АНОТАЦІЯ

*Андрейченко Д. І.* Прогнозування розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу розсіяного склерозу. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 22 — Охорона здоров'я, 222 — Медицина. — Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2025.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету.

Дослідження проводилось на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради» в період із 2021 до 2024 року.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню клінічних, нейропсихологічних та морфометричних предикторів когнітивної дисфункції (КД) в пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРС) з метою розроблення ефективної системи раннього прогнозування на основі поєднання нейровізуалізаційних та функціональних показників.

У дослідженні представлено комплексне розв'язання проблеми прогнозування перебігу РРС на основі інтеграції клініко-неврологічних, анамнестичних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних даних, отриманих під час обстеження пацієнтів

Методологія проведеного дослідження відповідає вимогам Гельсінської декларації та інших міжнародних і національних документів, що стосуються біоетичних принципів наукових досліджень. Обстежені були включені до дослідження після отримання від них особистої письмової згоди.

До дослідження було включено 93 пацієнти. Їх було розподілено за групами на підставі оцінювання за шкалою EDSS (перша група) та тестом МОСА (друга група). Перша група мала дві підгрупи: 1.1 ( $n = 43$ ) — пацієнти з

розсіяним склерозом (РС) і загальним балом за шкалою EDSS  $\leq 3$  та 1.2 ( $n = 50$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за шкалою EDSS  $\geq 3$ . Друга група також охоплювала дві підгрупи: 2.1 ( $n = 81$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за тестом МОСА  $\geq 26$  та підгрупа 2.2 ( $n = 12$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за тестом МОСА  $\leq 24$ .

Серед пацієнтів, включених у дослідження, було 56 жінок (60,2%) та 37 чоловіків (39,8%). Вік пацієнтів із РРРС, що брали участь у дослідженні, варіював від 19 до 65 років, із медіаною віку 37,0 [32,0; 42,0] років.

Найбільша частка обстежених припадала на вікову групу від 18 до 40 років — 58 осіб (62,3%). За віково-статевим розподілом спостерігалися характерні для РС особливості: переважання жінок віком 30–39 років — 38 осіб (40,9%). Співвідношення жінок до чоловіків загалом становило 1,5:1, а у віковій групі понад 50 років — 2:1. Статистично значущих розбіжностей у віковому розподілі між статями не виявлено ( $p = 0,67$ ).

Усі пацієнти пройшли нейропсихологічне тестування (МОСА, MMSE, таблиці Шульте, тест десяти слів Лурія, тест запам'ятовування фігур) та нейровізуалізаційне обстеження із визначенням ступеня кіркової та підкіркової атрофії головного мозку за індексами FFR, SFR, BFR, BCR.

У ході дослідження встановлено, що когнітивні порушення (КП) при РРРС мають ранній початок, мультифакторну природу та високу прогностичну значущість. Найбільш уразливими доменами були короткочасна пам'ять, увага, когнітивна витривалість і навчальна здатність.

Результати тесту Шульте засвідчили достовірне зростання часу виконання п'яти серій завдань у пацієнтів із КД (підгрупа 2.2,  $n = 12$ ) порівняно з пацієнтами без порушень (підгрупа 2.1,  $n = 81$ ). У першій серії середній час виконання становив 44,0 с [42,0; 44,0] у підгрупі 2.2 та 39,0 с [35,0; 41,0] у підгрупі 2.1. У п'ятій серії — 53,5 с [52,0; 55,0] та 45,0 с [39,0; 51,0] відповідно

( $p < 0,01$ ). Подібна динаміка свідчить про швидке когнітивне виснаження, зниження стійкості уваги та психомоторного темпу в пацієнтів із КП.

У тесті десяти слів О. Р. Лурія пацієнти з КП демонстрували нижчі результати на всіх етапах. У першій серії відтворення кількість слів становила 4,5 [4,0; 5,2] проти 7,0 [6,0; 8,0]; у п'ятій — 7,0 [7,0; 8,0] проти 9,0 [8,0; 10,0]; через 1 год — 5,0 [4,0; 5,0] проти 8,0 [7,0; 9,0] відповідно ( $p < 0,01$ ). Це вказує на зниження як короткочасної, так і довготривалої вербальної пам'яті в пацієнтів із когнітивними розладами.

Тест запам'ятовування фігур, що оцінює продуктивність зорової пам'яті та швидкість мислення, також показав достовірні відмінності: медіанна кількість балів у пацієнтів із КП становила 4,0 [4,0; 4,2], тоді як у пацієнтів без порушень — 7,0 [6,0; 8,0] ( $p < 0,01$ ).

Згідно з оцінкою за MMSE, пацієнти з КД мали медіану 24,0 [23,0; 25,0], тоді як пацієнти без порушень — 27,0 [26,0; 28,0] ( $p < 0,01$ ). За шкалою МОСА відповідні значення становили 24,0 [23,0; 24,0] та 26,0 [25,0; 27,0] ( $p < 0,01$ ). Ці результати підтверджують, що ураження когнітивної сфери може бути виявлено навіть за збереженого загального рівня орієнтації та свідомості.

Порівняльний аналіз за рівнем інвалідизації (EDSS) показав, що пацієнти з  $EDSS \geq 3,0$  (підгрупа 1.2) мали достовірно нижчі когнітивні показники порівняно з пацієнтами з  $EDSS < 3,0$  (підгрупа 1.1). Зокрема, у тесті Шульте медіана першої спроби становила 41,0 с [41,0; 43,8] проти 35,0 с [33,0; 36,0], п'ятої — 51,0 с [51,0; 53,0] проти 40,0 с [37,5; 41,0] ( $p < 0,01$ ). У тесті Лурія кількість слів у першій серії — 6,0 [5,0; 6,8] проти 8,0 [8,0; 9,0], після п'ятої — 8,0 [8,0; 9,0] проти 10,0 [9,0; 10,0]; а через 1 год — 6,0 [5,0; 7,0] проти 8,0 [8,0; 9,0] ( $p < 0,01$ ). Результати тесту запам'ятовування фігур — 5,0 [4,0; 6,0] у підгрупі  $EDSS \geq 3,0$  та 8,0 [7,0; 8,0] у підгрупі  $EDSS < 3,0$  ( $p < 0,01$ ).

Проведене дослідження продемонструвало високий рівень асоціації між морфометричними індексами атрофії головного мозку та когнітивним станом

пацієнтів із PPPC. Аналіз кореляційних зв'язків підтвердив, що найтісніший зв'язок спостерігався між когнітивними шкалами MMSE, МОСА та морфометричними показниками кіркової та підкіркової атрофії: FFR (індекс лобної звивини), SFR (індекс Сільвієвої борозни), BCR (бікаудальний індекс) та BFR (біфронтальний індекс). Для шкали MMSE коефіцієнти Спірмена з індексами FFR та SFR становили  $r_s = 0,90$ ;  $p < 0,01$ , а з BCR —  $r_s = 0,88$ ;  $p < 0,01$ . Аналогічну силу зв'язків виявлено і для шкали МОСА ( $r_s$  у межах 0,79–0,82). Водночас рівень інвалідизації за шкалою EDSS мав негативні кореляційні зв'язки з тими ж індексами: FFR —  $r_s = -0,97$ , SFR —  $r_s = -0,96$ , BCR —  $r_s = -0,93$ , BFR —  $r_s = -0,94$  (усі  $p < 0,01$ ), що свідчить про паралельне зниження як когнітивних, так і неврологічних функцій у міру прогресування атрофічних змін.

Ранговий регресійний аналіз підтвердив ці взаємозв'язки: зниження результатів MMSE було асоційовано з віком ( $\beta = -0,07$ ;  $p < 0,01$ ), тривалістю захворювання ( $\beta = -0,22$ ;  $p < 0,01$ ), показниками EDSS ( $\beta = -1,00$ ;  $p < 0,01$ ), а також зі збільшенням часу виконання тесту Шульте ( $\beta$  від  $-0,21$  до  $-0,33$ ). Натомість позитивні регресійні коефіцієнти  $\beta$  виявлено для нейропсихологічних тестів — тесту десяти слів Лурія ( $\beta = 1,00$ – $1,50$ ;  $p < 0,01$ ), тесту запам'ятовування фігур ( $\beta = 1,00$ ;  $p < 0,01$ ), а також морфометричних індексів: BCR ( $\beta = 142,86$ ), BFR ( $\beta = 93,02$ ), FFR та SFR (по  $148,15$ ;  $p < 0,01$ ). Подібні залежності було встановлено й для шкали МОСА: негативні  $\beta$  спостерігалися з боку віку ( $-0,05$ ), EDSS ( $-0,67$ ), тривалості симптомів ( $-0,10$ ), тесту Шульте ( $-0,13$  до  $-0,20$ ), тоді як позитивні значення мали індекси кіркової та підкіркової атрофії, зокрема, FFR —  $\beta = 86,96$ , SFR —  $\beta = 83,33$ , BCR —  $\beta = 83,33$ , BFR —  $\beta = 50,00$  (усі  $p < 0,01$ ).

Уніваріантна логістична регресія дала змогу встановити предиктори розвитку КД серед морфометричних, клінічних та нейропсихологічних показників. З боку морфометричних змін, найвищу прогностичну точність мали

індекси FFR (OR = 0,71, AUC = 0,92), SFR (OR = 0,69, AUC = 0,92), BCR (OR = 0,65, AUC = 0,93) та BFR (OR = 0,87, AUC = 0,93), усі  $p < 0,01$ . Це свідчить про те, що зниження цих індексів достовірно підвищує ризик розвитку когнітивного дефіциту. З нейропсихологічного боку, високі прогностичні значення показали MMSE (OR = 0,19, AUC = 0,93), тест запам'ятовування фігур (OR = 0,14, AUC = 0,94) та тест Лурія (OR до 0,02, AUC до 0,93). Найвищу дискримінативну здатність продемонструвала комбінована модель, що охоплювала вік (OR = 1,14), EDSS (OR = 4,30) та BCR (OR = 0,64), яка досягла AUC = 0,97 (95% ДІ: 0,94–1,00;  $p < 0,01$ ), підтверджуючи її високу точність для прогнозування КД у пацієнтів з РС.

Окрім визначення ризику когнітивного зниження, виявлені морфометричні показники також демонструють тісний зв'язок із рівнем інвалідизації. У логістичному аналізі прогностичними факторами для EDSS  $\geq 3,0$  були індекси FFR (OR = 0,01, AUC = 1,00), SFR (OR = 0,02, AUC = 1,00), BCR (OR = 0,03, AUC = 0,98), BFR (OR = 0,05, AUC = 0,97), що підтверджує їхню здатність ідентифікувати пацієнтів із тяжчим клінічним перебігом. Значення AUC, що наближались до 1,00, свідчать про виняткову точність диференціації ступеня інвалідизації на основі даних магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Отже, результати регресійного аналізу та ROC-оцінювання довели, що індекси кіркової та підкіркової атрофії є потужними предикторами КД та рівня функціонального дефіциту у хворих на РС. Найвищу прогностичну цінність продемонстрували FFR і SFR, що дає змогу розглядати їх як структурні нейровізуалізаційні біомаркери не лише діагностики, а й моніторингу та прогнозування когнітивних та неврологічних змін у пацієнтів з РРРС.

#### **Наукова новизна дослідження:**

1. Уперше встановлено клінічні та морфометричні предиктори КД у хворих на РРРС. Визначено, що збільшення віку, тривалість захворювання, а

також рівень неврологічного дефіциту за шкалою EDSS достовірно асоціюються зі зниженням когнітивного статусу. При цьому показники EDSS та віку мають найвищу прогностичну цінність (AUC до 0,97), що дає змогу використовувати їх як ключові клінічні предиктори когнітивного дефіциту.

2. Уперше доведено високу інформативність нейропсихологічних тестів — тесту десяти слів Лурія, таблиць Шульте та тесту запам'ятовування фігур — для виявлення ранніх КП при РРРС. Ці тести виявили достовірні відмінності між пацієнтами з/без КД ( $p < 0,01$ ) та мали високу чутливість у виявленні дефіциту пам'яті, уваги, психомоторної швидкості та навчання (AUC до 0,98).

3. Уперше доведено провідну роль індексів кіркової (SFR, FFR) та підкіркової (BCR, BFR) атрофії мозку як морфометричних маркерів когнітивного зниження. Встановлено, що саме ці індекси мають найвищі кореляційні (до  $r_s = \pm 0,97$ ) та регресійні (до  $\pm 148,15$ ) коефіцієнти зв'язку з когнітивними тестами. Значення AUC для FFR і SFR досягали 1,00, що свідчить про їхню виняткову діагностичну точність.

4. Уперше запропоновано високоточну комбіновану модель прогнозування КД при РРРС, яка охоплює три ключові змінні: вік, рівень EDSS та індекс підкіркової атрофії BCR. Побудована модель показала найвищу дискримінативну здатність (AUC = 0,97; 95% ДІ: 0,94–1,00), що підтверджує її ефективність як скринінгового інструменту в клінічній практиці.

**Практичне та теоретичне значення дослідження.** Теоретичне значення проведеного дослідження полягає у встановленні взаємозв'язку між КП та морфологічними, клінічними та нейропсихологічними особливостями перебігу РРРС. Вперше доведено, що КД в пацієнтів з РРРС має багатофакторну природу та формується не лише на фоні запального ураження ЦНС, а й у результаті прогресуючої нейродегенерації в кіркових та підкіркових структурах головного мозку.

Особливу теоретичну цінність мають встановлені закономірності формування порушень пам'яті, уваги, когнітивної витривалості та навчання у взаємозв'язку зі ступенем атрофічних змін у лобових та скроневих ділянках кори, а також у підкіркових зонах, зокрема, в ділянці базальних гангліїв. На основі рангового кореляційного та регресійного аналізу обґрунтовано використання морфометричних індексів FFR, SFR, BCR та BFR як чутливих маркерів, що відображають структурний субстрат КП. Встановлено, що зміни цих індексів тісно корелюють як із результатами нейропсихологічного тестування, так і з рівнем інвалідизації за шкалою EDSS, що дає змогу розглядати їх як інтегральні показники тяжкості функціонального дефіциту при РС.

Практичне значення дослідження полягає в розробленні, впровадженні та клінічній апробації комплексного підходу до раннього виявлення КП у хворих на РРРС шляхом поєднання коротких когнітивних скринінг-тестів, оцінки неврологічного статусу та аналізу нейровізуалізаційних морфометричних параметрів. Продемонстровано, що завдяки використанню модифікованого тесту Шульте з оцінкою динаміки п'яти повторних серій можна виявити не лише зниження уваги, а й ранні ознаки когнітивного виснаження. Аналіз виконання тесту десяти слів Лурія з повторним тестуванням через 1 год дає змогу оцінити навчальну здатність і стабільність вербальної пам'яті, що допомагає діагностувати нестійкість когнітивного профілю навіть за умови збережених результатів традиційних опитувальників. Важливою практичною складовою є валідовані порогові значення індексів SFR, FFR, BCR та BFR, які показали найвищі коефіцієнти AUC (до 1,00) при диференціації пацієнтів із високим ризиком КД.

Результати множинного логістичного аналізу дали змогу створити ефективну прогностичну модель, що охоплює вік, рівень інвалідизації (EDSS) та підкірковий індекс атрофії (BCR), з високою точністю прогнозування

когнітивного зниження (AUC = 0,97). Завдяки застосуванню цієї моделі в клінічній практиці можна здійснювати індивідуальне прогнозування перебігу захворювання, проводити стратифікацію пацієнтів за ризиком розвитку когнітивних розладів, формувати цільові групи для когнітивної реабілітації та запобігання прогресуванню інвалідизації. Запропоновані підходи можуть бути інтегровані в структуру клінічного обстеження пацієнтів із РС на етапі діагностики, лікування та динамічного спостереження, що забезпечить підвищення якості медичної допомоги та покращення прогнозу захворювання.

*Ключові слова: демієлінізуючі пошкодження, розсіяний склероз, рецидивуюче-ремітуюча форма, когнітивні функції, хвороб-модифікуюча терапія, коморбідність, демієлінізація, рівень інвалідизації, чинники ризику, прогнозування, нейропсихологічне тестування, нейрокогнітивні розлади, депресія, тривога, якість життя*

## SUMMARY

Andreichenko D.I. Prediction of the development of cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in the field of 22 — Healthcare, specialty 222 — Medicine. — Dnipro State Medical University, Dnipro, 2025.

The dissertation was prepared at the Department of Neurology of Dnipro State Medical University. The research was conducted at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the “I.I. Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital” under the Dnipropetrovsk Regional Council during the period from 2021 to 2024.

The dissertation focuses on the study of clinical, neuropsychological, and morphometric predictors of cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), aiming to develop an effective early prognostic system based on the integration of neuroimaging and functional indicators. The study provides a comprehensive approach to predicting the course of RRMS through the combination of clinical-neurological, anamnestic, neuropsychological, and neuroimaging data collected during patient examinations.

The methodology adhered to the principles of the Declaration of Helsinki and other international and national ethical standards in biomedical research. All patients provided informed written consent prior to participation.

The study involved 93 patients. Group allocation was based on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Montreal Cognitive Assessment (MOCA). Group 1 was subdivided into Subgroup 1.1 ( $n = 43$ ) with  $EDSS \leq 3$  and Subgroup 1.2 ( $n = 50$ ) with  $EDSS \geq 3$ . Group 2 consisted of Subgroup 2.1 ( $n = 81$ ) with  $MOCA \geq 26$  and Subgroup 2.2 ( $n = 12$ ) with  $MOCA \leq 24$ . The cohort included 56 women (60.2%) and 37 men (39.8%), aged 19 to 65 years, with a median age of 37.0 [32.0; 42.0] years. The majority (62.3%) were aged 18–40 years. A gender-age pattern

typical for MS was observed, with a predominance of women aged 30–39 (40.9%). The female-to-male ratio was 1.5:1 overall and 2:1 among those over 50 years. No significant age-related differences between sexes were found ( $p = 0.67$ ).

All patients underwent neuropsychological assessment (MOCA, MMSE, Schulte tables, Luria's 10-word test, figure recall test) and neuroimaging evaluation of cortical and subcortical brain atrophy using the FFR, SFR, BFR, and BCR indices. The findings revealed that cognitive impairment in RRMS has an early onset, a multifactorial nature, and high prognostic value. The most affected domains were short-term memory, attention, cognitive endurance, and learning capacity.

The Schulte test demonstrated a significant increase in task completion time across five series in patients with cognitive dysfunction. For example, the median time in the first series was 44.0 s [42.0; 44.0] in Subgroup 2.2 versus 39.0 s [35.0; 41.0] in Subgroup 2.1, and in the fifth series — 53.5 s [52.0; 55.0] versus 45.0 s [39.0; 51.0] ( $p < 0.01$ ), indicating rapid cognitive fatigue and reduced psychomotor speed.

In Luria's 10-word test, patients with cognitive dysfunction showed lower results at every stage. During the first trial, they recalled 4.5 [4.0; 5.2] words compared to 7.0 [6.0; 8.0]; in the fifth trial — 7.0 [7.0; 8.0] vs. 9.0 [8.0; 10.0]; and after one hour — 5.0 [4.0; 5.0] vs. 8.0 [7.0; 9.0] ( $p < 0.01$ ), indicating deficits in both short- and long-term verbal memory.

The figure recall test, evaluating visual memory and processing speed, also showed significant differences: 4.0 [4.0; 4.2] in patients with cognitive impairment versus 7.0 [6.0; 8.0] in those without ( $p < 0.01$ ). According to MMSE, the median score among impaired patients was 24.0 [23.0; 25.0] vs. 27.0 [26.0; 28.0]; and for MOCA — 24.0 [23.0; 24.0] vs. 26.0 [25.0; 27.0] (both  $p < 0.01$ ), supporting the notion that cognitive impairment can be detected even with preserved general orientation and awareness.

Patients with EDSS  $\geq 3.0$  (Subgroup 1.2) had significantly worse cognitive results than those with EDSS  $< 3.0$ . In the Schulte test, the median time for the first

trial was 41.0 s [41.0; 43.8] vs. 35.0 s [33.0; 36.0], and for the fifth — 51.0 s [51.0; 53.0] vs. 40.0 s [37.5; 41.0] ( $p < 0.01$ ). In the Luria test, the first trial yielded 6.0 [5.0; 6.8] vs. 8.0 [8.0; 9.0] words; the fifth — 8.0 [8.0; 9.0] vs. 10.0 [9.0; 10.0]; and the delayed recall — 6.0 [5.0; 7.0] vs. 8.0 [8.0; 9.0] ( $p < 0.01$ ). The figure recall test produced 5.0 [4.0; 6.0] in the EDSS  $\geq 3.0$  group versus 8.0 [7.0; 8.0] in the EDSS  $< 3.0$  group ( $p < 0.01$ ).

Strong correlations were observed between morphometric atrophy indices and cognitive performance. Spearman coefficients between MMSE and the FFR and SFR indices reached  $r_s = 0.90$  ( $p < 0.01$ ), and  $r_s = 0.88$  for BCR. MOCA scores had similar strength of association ( $r_s = 0.79$ – $0.82$ ). In contrast, EDSS showed strong inverse correlations: FFR ( $r_s = -0.97$ ), SFR ( $-0.96$ ), BCR ( $-0.93$ ), BFR ( $-0.94$ ), all with  $p < 0.01$ .

Rank regression analysis confirmed these findings. Lower MMSE scores were associated with age ( $\beta = -0.07$ ), disease duration ( $\beta = -0.22$ ), EDSS ( $\beta = -1.00$ ), and longer Schulte test completion times ( $\beta = -0.21$  to  $-0.33$ ). Positive  $\beta$  coefficients were found for Luria's test ( $\beta = 1.00$ – $1.50$ ), figure recall test ( $\beta = 1.00$ ), and morphometric indices: BCR ( $\beta = 142.86$ ), BFR ( $\beta = 93.02$ ), FFR and SFR (both  $\beta = 148.15$ ;  $p < 0.01$ ). MOCA showed similar trends: negative coefficients for age ( $\beta = -0.05$ ), EDSS ( $\beta = -0.67$ ), symptom duration ( $\beta = -0.10$ ), and Schulte test ( $\beta = -0.13$  to  $-0.20$ ), while positive coefficients were observed for the atrophy indices (FFR = 86.96; SFR = 83.33; BCR = 83.33; BFR = 50.00; all  $p < 0.01$ ).

Univariate logistic regression identified the strongest predictors of cognitive impairment among morphometric, clinical, and neuropsychological parameters. The highest predictive accuracy was shown by: FFR (OR = 0.71, AUC = 0.92), SFR (OR = 0.69, AUC = 0.92), BCR (OR = 0.65, AUC = 0.93), BFR (OR = 0.87, AUC = 0.93), MMSE (OR = 0.19, AUC = 0.93), figure recall (OR = 0.14, AUC = 0.94), and Luria's test (OR = 0.02, AUC = 0.93). The most powerful model combined age (OR = 1.14), EDSS (OR = 4.30), and BCR (OR = 0.64), with an AUC of 0.97

(95% CI: 0.94–1.00;  $p < 0.01$ ), demonstrating high accuracy in predicting cognitive decline in MS patients.

Moreover, these morphometric markers were closely associated with the level of disability. Predictive factors for EDSS  $\geq 3.0$  were: FFR (OR = 0.01, AUC = 1.00), SFR (OR = 0.02, AUC = 1.00), BCR (OR = 0.03, AUC = 0.98), and BFR (OR = 0.05, AUC = 0.97), proving their capacity to identify more severe clinical progression. AUC values close to 1.00 indicate exceptional diagnostic precision.

Thus, regression and ROC analyses confirmed that cortical and subcortical atrophy indices are powerful predictors of cognitive and neurological decline in MS. FFR and SFR demonstrated the highest predictive value and can be considered structural neuroimaging biomarkers not only for diagnosing but also for monitoring and forecasting cognitive and neurological deterioration in RRMS.

The scientific novelty of the study is as follows:

1. For the first time, clinical and morphometric predictors of cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) have been identified. It has been established that increasing age, disease duration, and the level of neurological deficit as measured by EDSS are reliably associated with cognitive decline. Among these, the EDSS score and patient age demonstrated the highest prognostic significance (AUC up to 0.97), indicating their role as key clinical predictors of cognitive impairment.
2. The high diagnostic value of neuropsychological tests—namely, Luria’s 10-word test, Schulte tables, and the figure recall test—for the early detection of cognitive impairment in RRMS has been demonstrated for the first time. These tests showed significant differences between patients with and without cognitive dysfunction ( $p < 0.01$ ) and exhibited high sensitivity for detecting memory, attention, psychomotor speed, and learning deficits (AUC up to 0.98).
3. The leading role of cortical (SFR, FFR) and subcortical (BCR, BFR) brain atrophy indices as morphometric markers of cognitive decline has been

demonstrated for the first time. These indices showed the highest correlation (up to  $r_s = \pm 0.97$ ) and regression coefficients (up to  $\pm 148.15$ ) in association with cognitive test results. AUC values for FFR and SFR reached 1.00, confirming their exceptional diagnostic precision.

4. A highly accurate predictive model for cognitive dysfunction in RRMS has been proposed for the first time. This model includes three key variables—age, EDSS score, and the subcortical atrophy index BCR. It demonstrated the highest discriminative ability (AUC = 0.97; 95% CI: 0.94–1.00), confirming its effectiveness as a clinical screening tool.

The practical and theoretical significance of the study:

The theoretical significance lies in establishing the relationship between cognitive impairment and the morphological, clinical, and neuropsychological characteristics of the RRMS course. For the first time, it was shown that cognitive dysfunction in RRMS patients is multifactorial in nature and results not only from inflammatory damage to the central nervous system, but also from progressive neurodegeneration in cortical and subcortical brain structures.

Special theoretical value is held by the identified patterns of memory, attention, cognitive endurance, and learning impairments, which are associated with atrophic changes in the frontal and temporal cortical areas, as well as in subcortical zones—particularly the basal ganglia. Based on rank correlation and regression analysis, the use of morphometric indices FFR, SFR, BCR, and BFR is substantiated as sensitive markers reflecting the structural substrate of cognitive impairment. These indices were found to correlate closely with both neuropsychological test results and disability level (EDSS), making them integrated indicators of functional deficit severity in MS.

The practical significance of the study lies in the development, implementation, and clinical validation of a comprehensive approach to early detection of cognitive impairment in RRMS patients, combining short cognitive screening tests,

neurological status evaluation, and neuroimaging morphometric parameter analysis. It was shown that the modified Schulte test with five repeated trials allows for the identification not only of attention deficits but also early signs of cognitive fatigue. The analysis of Luria's 10-word test, including a delayed recall after one hour, enables the evaluation of learning capacity and verbal memory stability, allowing diagnosis of unstable cognitive profiles even when conventional scales show preserved performance.

An important practical component is the identification of validated threshold values for the SFR, FFR, BCR, and BFR indices, which demonstrated the highest AUC coefficients (up to 1.00) in differentiating patients at high risk of cognitive dysfunction. Results from multivariate logistic regression enabled the construction of an effective predictive model, incorporating age, EDSS score, and the BCR index, with high accuracy in forecasting cognitive decline (AUC = 0.97).

The application of this model in clinical practice enables individualized prognosis of disease progression, risk stratification for cognitive decline, selection of target groups for cognitive rehabilitation, and prevention of disability progression. The proposed approaches can be integrated into the clinical assessment structure for MS patients at the stages of diagnosis, treatment, and follow-up, thereby improving the quality of care and the long-term prognosis of the disease.

*Keywords: demyelinating lesions, multiple sclerosis, relapsing-remitting form, cognitive functions, disease-modifying therapy, comorbidity, demyelination, level of disability, risk factors, prognosis, neuropsychological testing, neurocognitive disorders, depression, anxiety, quality of life*

## Список публікацій аспіранта за темою дисертації

*Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації*

1. Андрейченко ДІ, Кальбус ОІ. Діагностична цінність методики запам'ятовування 10 слів за Лурія та таблиць Шульте у діагностиці легкої когнітивної дисфункції у пацієнтів з розсіяним склерозом. Вісник проблем біології і медицини. 2024;4(175):243-252. doi:10.29254/2077-4214-2024-4-175-243-252 *(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)*
2. Андрейченко ДІ, Кальбус ОІ. Прогнозування когнітивної дисфункції у пацієнтів з розсіяним склерозом. Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. 2024;4(18):8-15. doi:10.32689/2663-0672-2024-4-1 *(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)*
3. Андрейченко ДІ, Кальбус ОІ. Атрофічні зміни головного мозку та когнітивні порушення при розсіяному склерозі. Український медичний часопис. 2025;2(168):1-5. doi:10.32471/umj.1680-3051.263541 *(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)*
4. D. I. Andreichenko, O. I. Kalbus, Yu. I. Hudaryan, T. V. Yudina, S. O. Makarov, O. V. Makarenko. The relationship between cognitive impairment and the level of neurological deficit in patients with RRMS. Одеський медичний журнал. 2025;1(192):53-57. doi:10.32782/2226-2008-2024-5 *(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)*

*Наукові праці, що засвідчують апробацію дисертації*

1. Andreichenko DI, Kalbus OI. Association of Brain Atrophic Changes with Cognitive Impairments in Multiple Sclerosis. Scientific achievements of

- contemporary society. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. Cognum Publishing House. London, United Kingdom. 2025. P. 49–52.
2. Andreichenko DI, Kalbus OI. The Role of the Luria and Schulte Tests in the Assessment of Cognitive Impairments in Multiple Sclerosis. Global trends in science and education. Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”. Kyiv, Ukraine. 2025. P. 92–95.
  3. Andreichenko DI, Kalbus OI. Early Detection and Prediction of Cognitive Impairments in Patients with Multiple Sclerosis. Current trends in scientific research development. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. BoScience Publisher. Boston, USA. 2025. P. 61–65.
  4. Andreichenko DI, Kalbus OI. Neurological Deficit and Cognitive Dysfunction in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Scientific research: modern challenges and future prospects. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. MDPC Publishing. Munich, Germany. 2025. P. 60–64.

*Наукові праці, що додатково відображають наукові результати дисертації*

1. Андрейченко ДІ, Кальбус ОІ. Використання Montreal Cognitive Assessment (МОСА) для ранньої діагностики когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз. 2025;1(167):1-5. doi:10.32471/umj.1680-3051.259561 (Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....</b>	<b>20</b>
<b>ВСТУП .....</b>	<b>22</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>29</b>
1.1. Визначення, епідеміологія та класифікація розсіяного склерозу .....	29
1.2. Патолофізіологічні механізми розвитку розсіяного склерозу.....	31
1.3. Когнітивні порушення у пацієнтів із розсіяним склерозом. Фактори ризику .....	35
1.4. Нейровізуалізація когнітивних порушень.....	43
1.5. Діагностика когнітивних порушень. Когнітивні фенотипи.....	47
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>55</b>
2.1. Загальна характеристика хворих .....	55
2.2. Методи дослідження та їх обґрунтування.....	60
<b>РОЗДІЛ 3. ЗАСТОСУВАННЯ КОРОТКИХ КОГНІТИВНИХ СКРИНІНГ-ТЕСТІВ ДЛЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ІЗ РЕЦИДИВУЮЧО-РЕМІТУЮЧИМ ТИПОМ ПЕРЕБІГУ .....</b>	<b>67</b>
<b>РОЗДІЛ 4 ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ КОГНІТИВНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ТА РІВНЕМ НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ІЗ РЕЦИДИВУЮЧО-РЕМІТУЮЧИМ ТИПОМ ПЕРЕБІГУ .....</b>	<b>77</b>
<b>РОЗДІЛ 5. МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ МОЗКОВОЇ АТРОФІЇ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ІЗ РЕЦИДИВУЮЧО-РЕМІТУЮЧИМ ТИПОМ ПЕРЕБІГУ ТА КОГНІТИВНИМ ДЕФІЦИТОМ .....</b>	<b>85</b>
5.1. Зв'язок показників шкали MMSE з морфометричними індексами атрофії .....	85
5.2. Зв'язок показників шкали МОСА з морфометричними індексами атрофії.....	89

5.3. Зв'язок показників шкали EDSS з морфометричними індексами атрофії .....	94
--	----

<b>РОЗДІЛ 6. ПРОГНОЗУВАННЯ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ІЗ РЕЦИДИВУЮЧО-РЕМІТУЮЧИМ ТИПОМ ПЕРЕБІГУ .....</b>	<b>102</b>
--	------------

<b>РОЗДІЛ 7 УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>116</b>
---	------------

<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>125</b>
----------------------	------------

<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>127</b>
------------------------------------	------------

<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>128</b>
--	------------

<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>150</b>
---------------------	------------

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АТОПС** — слуховий тест швидкості оброблення інформації (Auditory Test of Processing Speed)
- BCR** — бікаудальний індекс (Bicaudate Ratio)
- BDNF** — нейротрофічний фактор мозку (Brain-Derived Neurotrophic Factor)
- BFR** — біфронтальний індекс (Bifrontal Ratio)
- BICAMS** — коротка міжнародна когнітивна шкала для оцінки при розсіяному склерозі (Brief International Cognitive Assessment for MS)
- BRB-N** — батарея повторюваних нейропсихологічних тестів (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests)
- BVMT-R** — короткий тест зорово-просторової пам'яті, перероблений (Brief Visuospatial Memory Test — Revised)
- EBV** — вірус Епштейна — Барр (Epstein — Barr Virus)
- EDSS** — шкала розширеної інвалідності (Expanded Disability Status Scale)
- FFR** — індекс міжлобової щілини (Frontal Fissure Ratio)
- HLA** — людські лейкоцитарні антигени (Human Leukocyte Antigen)
- IL** — інтерлейкін
- MACFIMS** — мінімальна когнітивна оцінка при розсіяному склерозі (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS)
- MMSE** — тест загальної оцінки когнітивних функцій (Mini-Mental State Examination)
- MOCA** — Монреальська шкала когнітивної оцінки (Montreal Cognitive Assessment)
- MSNQ** — опитувальник нейропсихологічних порушень при розсіяному склерозі (Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire)
- MTI** — магнітно-резонансна передача намагніченості в корі (Magnetization Transfer Imaging)
- NfL** — нейрофіламент легкого ланцюга (Neurofilament light chain)
- PASAT** — слуховий серійний тест додавання (Paced Auditory Serial Addition Test)
- SDMT** — тест на співвідношення символів і цифр (Symbol Digit Modalities Test)
- SFR** — індекс Сільвієвої борозни (Sylvian Fissure Ratio)
- Th** — Т-хелпери
- Treg** — Т-регуляторні лімфоцити
- БР** — біла речовина головного мозку
- ВІРС** — вторинно прогресуючий розсіяний склероз

**ГЕБ** — гематоенцефалічний бар'єр  
**КД** — когнітивна дисфункція  
**КІС** — клінічно ізольований синдром  
**КП** — когнітивні порушення  
**КФ** — когнітивні функції  
**ЛПНЩ** — ліпопротеїни низької щільності  
**МРТ** — магнітно-резонансна томографія  
**МТ** — Cortical magnetization transfer  
**ППРС** — первинно прогресуючий розсіяний склероз  
**ПРРС** — прогресивно рецидивуючий розсіяний склероз  
**РІС** — радіологічно ізольований синдром  
**РРРС** — рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз  
**РС** — розсіяний склероз  
**СР** — сіра речовина головного мозку  
**ХМТ** — хворобомодифікуюча терапія  
**ЦНС** — центральна нервова система  
**ШКТ** — шлунково-кишковий тракт

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми.** Розсіяний склероз (РС) є одним із найпоширеніших хронічних імуніопосередкованих захворювань центральної нервової системи (ЦНС), що уражає переважно молодих осіб працездатного віку та має виражений поліморфізм клінічних проявів і варіативність перебігу [1, 2]. Станом на останнє десятиріччя поширеність РС у світі неухильно зростає, досягаючи понад 3 мільйонів випадків, із середньою частотою від 5 до 300 випадків на 100 000 населення, з вищими показниками в північних широтах [4, 5]. В Україні, згідно з даними Атласу РС, частота захворюваності становить 48 випадків на 100 000 осіб [10].

Особливої уваги заслуговує рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу, який спостерігається у 85% випадків РС на момент дебюту хвороби [24]. Незважаючи на відносно «доброякісну» початкову клінічну картину, саме за цієї форми вже на ранніх стадіях виникають когнітивні порушення (КП), які часто залишаються недіагностованими через відсутність вираженого фізичного дефіциту. За результатами численних досліджень, поширеність КП при РС становить від 40 до 70%, а в деяких випадках КП виявляються ще на етапі клінічно ізольованого синдрому (КІС) або навіть при радіологічно ізольованій формі хвороби [73, 74].

КП при РС є гетерогенними та зачіпають різні сфери, у тому числі швидкість оброблення інформації, короткочасну пам'ять, виконавчі функції та візуально-просторовий аналіз [76]. Встановлено, що когнітивна дисфункція (КД) не завжди корелює з рівнем фізичної інвалідизації, вимірюваним за шкалою EDSS, що підкреслює необхідність її окремого моніторингу та прогнозування [70, 72].

Проблема КП має виражений соціальний контекст. За статистикою, до 59% пацієнтів із РС стають непрацездатними, з яких 43% втрачають роботу протягом 3 років після встановлення діагнозу [15–17]. У більшості випадків

саме когнітивні розлади, а не моторний дефіцит, є основною причиною зниження професійної активності та соціальної адаптації хворих [18, 19, 21]. Це підтверджує важливість вивчення КП не тільки з медичного, а й з економічного погляду.

Водночас сучасні діагностичні алгоритми, які використовують у клінічній практиці, недостатньо ефективні для раннього виявлення КП. Попри наявність стандартизованих батарей тестів (BRB-N, MACFIMS, BICAMS), їхня тривалість і складність обмежують рутинне застосування [157, 159]. Крім того, наявні скринінгові інструменти (SDMT, MMSE, MOCA) мають неоднорідну чутливість до різних когнітивних доменів, що знижує точність діагностики [72, 160–163].

Іншою проблемою є недостатня інтеграція нейровізуалізаційних показників у процес діагностики КД при рецидивуючо-ремітуючому розсіяному склерозі (РРРС). У той час як МРТ дає змогу виявити атрофію сірої (СР) та білої речовини (БР), зокрема, в гіпокампі, таламусі, мозолистому тілі та лобних частках, застосування морфометричних індексів (BCR, SFR, FFR, BFR) для прогнозування КП ще не стало клінічним стандартом, незважаючи на їхню високу діагностичну точність [139–143, 145].

Отже, комплексне дослідження, яке передбачає поєднання клініко-анамнестичних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних характеристик із подальшим математичним моделюванням для прогнозування КП, науково обґрунтоване й своєчасне. Таке дослідження дасть змогу підвищити точність діагностики когнітивного дефіциту, сформувати персоналізовані стратегії моніторингу й лікування пацієнтів, а також забезпечити соціально-економічні переваги за рахунок попередження втрати працездатності та інвалідизації.

Отже, тема дослідження є актуальною, науково обґрунтованою, клінічно значущою та відповідає сучасним напрямкам розвитку неврології, нейропсихології та медичної статистики.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету: «Клініко-патогенетичні й прогностичні маркери порушень нервової системи та оптимізація діагностичних і лікувальних алгоритмів», № держреєстрації: 0122U201970, 2023-2025.

**Мета роботи:** удосконалення ранньої діагностики та прогнозування розвитку КП у хворих із рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу РС.

**Завдання дослідження:**

1. Провести клініко-неврологічне обстеження пацієнтів з РППС за допомогою шкали EDSS.
2. Оцінити когнітивні функції (КФ) з використанням скринінгових шкал (MMSE, МОСА) та виявленням показників окремих когнітивних доменів (за допомогою тестів Шульте, Лурія й тесту запам'ятовування фігур).
3. Здійснити оцінку атрофічних змін головного мозку у хворих на РППС шляхом проведення нейровізуалізаційного дослідження з визначенням індексів кіркової та підкіркової атрофії.
4. Провести клініко-параклінічне зіставлення та оцінку взаємозв'язку між результатами нейропсихологічного тестування, морфометричними показниками мозкової атрофії та провідними клінічними проявами в пацієнтів з РППС.
5. Удосконалити діагностичний алгоритм і запропонувати модель прогнозування розвитку КП у пацієнтів з РППС.

*Об'єкт дослідження:* КП у хворих із рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу РС.

*Предмет дослідження:* зв'язок КД з нейропсихологічними показниками, рівнем інвалідизації (EDSS) та морфометричними характеристиками головного мозку (FFR, SFR, BCR, BFR) у пацієнтів з РППС.

**Методи дослідження:**

- Клініко-неврологічні методи: оцінка загального неврологічного статусу, визначення ступеня інвалідизації за шкалою EDSS.
- Нейропсихологічні методи: скринінг КФ за шкалами МОСА, MMSE; оцінка пам'яті, уваги, когнітивної витривалості та навчання за допомогою тестів Шульте, Лурія (десять слів), тесту запам'ятовування фігур.
- Нейровізуалізаційні методи: магнітно-резонансна томографія (МРТ) з кількісним морфометричним аналізом ступеня атрофії кіркових (FFR, SFR) та підкіркових (BCR, BFR) структур головного мозку.
- Статистичні методи: аналіз кореляцій (Spearman), ранговий та логістичний регресійний аналіз, ROC-аналіз для оцінки прогностичної точності когнітивних шкал та морфометричних індексів.

#### **Наукова новизна дослідження:**

1. Уперше встановлено клінічні та морфометричні предиктори КД у хворих на РППС. Визначено, що збільшення віку, тривалість захворювання, а також рівень неврологічного дефіциту за шкалою EDSS достовірно асоціюються зі зниженням когнітивного статусу. При цьому показники EDSS та віку мають найвищу прогностичну цінність (AUC до 0,97), що дає змогу використовувати їх як ключові клінічні предиктори когнітивного дефіциту.

2. Уперше доведено високу інформативність нейропсихологічних тестів — тесту десяти слів Лурія, таблиць Шульте та тесту запам'ятовування фігур — для виявлення ранніх КП при РППС. Ці тести виявили достовірні відмінності між пацієнтами з/без КД ( $p < 0,01$ ) та мали високу чутливість у виявленні дефіциту пам'яті, уваги, психомоторної швидкості та навчання (AUC до 0,98).

3. Уперше доведено провідну роль індексів кіркової (SFR, FFR) та підкіркової (BCR, BFR) атрофії мозку як морфометричних маркерів когнітивного зниження. Встановлено, що саме ці індекси мають найвищі кореляційні (до  $r_s = \pm 0,97$ ) та регресійні (до  $\pm 148,15$ ) коефіцієнти зв'язку з

когнітивними тестами. Значення AUC для FFR і SFR досягали 1,00, що свідчить про їхню виняткову діагностичну точність.

4. Уперше запропоновано високоточну комбіновану модель прогнозування КД при РРРС, яка охоплює три ключові змінні: вік, рівень EDSS та індекс підкіркової атрофії BCR. Побудована модель показала найвищу дискримінативну здатність (AUC = 0,97; 95% ДІ: 0,94–1,00), що підтверджує її ефективність як скринінгового інструмента в клінічній практиці.

**Практичне та теоретичне значення дослідження.** Теоретичне значення проведеного дослідження полягає у встановленні взаємозв'язку між КП та морфологічними, клінічними та нейропсихологічними особливостями перебігу РРРС. Уперше доведено, що КД у пацієнтів з РРРС має багатофакторну природу та формується не лише на фоні запального ураження ЦНС, а й у результаті прогресуючої нейродегенерації в кіркових та підкіркових структурах головного мозку.

Особливу теоретичну цінність мають встановлені закономірності формування порушень пам'яті, уваги, когнітивної витривалості та навчання у взаємозв'язку зі ступенем атрофічних змін у лобових та скроневих ділянках кори, а також у підкіркових зонах, зокрема, в ділянці базальних гангліїв. На основі рангового кореляційного та регресійного аналізу обґрунтовано використання морфометричних індексів FFR, SFR, BCR та BFR як чутливих маркерів, що відображають структурний субстрат КП. Встановлено, що зміни цих індексів тісно корелюють як із результатами нейропсихологічного тестування, так і з рівнем інвалідизації за шкалою EDSS, що дає змогу розглядати їх як інтегральні показники тяжкості функціонального дефіциту при РС.

Практичне значення дослідження полягає в розробленні, впровадженні та клінічній апробації комплексного підходу до раннього виявлення КП у хворих на РРРС шляхом поєднання коротких когнітивних скринінг-тестів, оцінки

неврологічного статусу та аналізу нейровізуалізаційних морфометричних параметрів. Продемонстровано, що завдяки використанню модифікованого тесту Шульте з оцінкою динаміки п'яти повторних серій можна виявити не лише зниження уваги, а й ранні ознаки когнітивного виснаження. Аналіз виконання тесту десяти слів Лурія з повторним тестуванням через 1 год дає змогу оцінити навчальну здатність і стабільність вербальної пам'яті, що допомагає діагностувати нестійкість когнітивного профілю навіть за умови збережених результатів традиційних опитувальників. Важливою практичною складовою є валідовані порогові значення індексів SFR, FFR, BCR та BFR, які показали найвищі коефіцієнти AUC (до 1,00) при диференціації пацієнтів із високим ризиком КД.

Результати множинного логістичного аналізу дали змогу створити ефективну прогностичну модель, що охоплює вік, рівень інвалідизації (EDSS) та підкірковий індекс атрофії (BCR), з високою точністю прогнозування когнітивного зниження (AUC = 0,97). Завдяки застосуванню цієї моделі в клінічній практиці можна здійснювати індивідуальне прогнозування перебігу захворювання, проводити стратифікацію пацієнтів за ризиком розвитку когнітивних розладів, формувати цільові групи для когнітивної реабілітації та запобігання прогресуванню інвалідизації. Запропоновані підходи можуть бути інтегровані в структуру клінічного обстеження пацієнтів з РС на етапі діагностики, лікування та динамічного спостереження, що забезпечить підвищення якості медичної допомоги та покращення прогнозу захворювання.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною науковою роботою, виконаною аспірантом під керівництвом доктора медичних наук, професора Кальбуса Олександра Володимировича. Разом із науковим керівником було визначено мету, сформульовано завдання дослідження та розроблено прогностичну модель, яка охоплює вік, бал EDSS та індекс BCR і дає змогу з високою точністю ідентифікувати пацієнтів із ризиком КД уже на

ранніх етапах РРРС, що створює основу для своєчасного втручання та персоналізованого моніторингу. Автором було здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел за темою наукової роботи, самостійно проведено підбір і обстеження 93 хворих, включених у дослідження, статистичний аналіз та узагальнення отриманих даних, написання публікацій та розділів дисертаційної роботи. Разом із науковим керівником було сформульовано висновки дослідження та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дослідження представлено й обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: Proceedings of the 8th International scientific and practical conference (London, United Kingdom, 2025), Global trends in science and education. Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference (Kyiv, Ukraine, 2025), Proceedings of the 8th International scientific and practical conference (Boston, USA, 2025), Proceedings of the 8th International scientific and practical conference (Munich, Germany, 2025).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 5 наукових публікацій, у тому числі 1 стаття в журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus, 4 статті в рекомендованих МОН України наукових журналах категорії В та 4 тези доповідей у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій, з'їздів, симпозіумі і конгресів.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 155 сторінках друкованого тексту. Вона складається з анотацій українською та англійською мовами, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів з результатами власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 4 додатків. Робота ілюстрована 6 таблицями, 31 рисунком. Список використаних джерел на 20 сторінках містить 173 джерела.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Визначення, епідеміологія та класифікація розсіяного склерозу

РС — це запальне імуніопосередковане захворювання ЦНС, що характеризується розвитком вогнищевої демієлінізації та пошкодженням нейронів і призводить до атрофії мозку. Етіологія РС невизначена та багатофакторна. Один або декілька факторів навколишнього середовища ініціюють початок хвороби в генетично схильних осіб [1, 2, 3].

За даними статистики, за останні 10 років значно зросла частка хворих на РС: від 2,5 до 3 мільйонів людей по всьому світу. Поширеність РС в усьому світі коливається від 5 до 300 на 100 000 осіб і зростає у вищих широтах [4, 5].

Найвища поширеність РС спостерігається в країнах Європи та Америки: приблизно 111–300 випадків на 100 000 жителів. В Азії поширеність знижується до 30 випадків / 100 000 жителів. Африканські країни та регіони західної частини Тихого океану демонструють найнижчу поширеність: 5 випадків на 100 000 [6, 7, 8, 9].

В Україні, за даними Атласу РС, показник поширеності становить 48 випадків на 100 000 населення [10].

РС вражає переважно молоде доросле населення (часто діагностується у віці 20–50 років) і призводить до соціальної дезадаптації, зниження якості життя та втрати працездатності не лише за рахунок фізичної інвалідизації, а й через ментальні розлади. Середній вік на момент постановки діагнозу оцінюється в 32 роки. РС із пізнім початком визначається як діагноз, встановлений у віці старше 50 років, і наразі охоплює близько 5% випадків [11, 12, 13].

Загальна очікувана тривалість життя в осіб з РС нижча, ніж у загальній популяції, і становить 75,9 проти 83,4 року. РС вражає переважно жінок із загальним співвідношенням жінок і чоловіків 3:1 [4, 5, 14].

У 2018 році було встановлено та проаналізовано зв'язок між зайнятістю й КП в пацієнтів з РС. Результати продемонстрували, що КП зумовлено труднощі в працевлаштуванні, а також потребу в скороченні кількості робочих годин для цієї групи хворих. Рівень безробіття серед пацієнтів з РС досягає 59% [15, 16], із яких близько 43% стають безробітними протягом 3 років після встановлення діагнозу. Саме рання втрата працездатності має значний вплив як на родини пацієнтів, так і на суспільство загалом [17, 18].

Дослідження, проведене в Новій Зеландії, виявило найбільшу різницю між працевлаштованими на повний робочий день пацієнтами з РС та населенням загалом (25,2 і 71,8% відповідно) [19]. Подібна різниця спостерігається в Аргентині: 51,5% безробітних серед РС із КП і 20,4% без, тоді як ця частка в здорових контрольних групах становила 3,8% [16]. У Японії зафіксовано найнижчу різницю між двома групами: 44,7% працевлаштованих осіб з РС і 47,6% — населення загалом [20]. Найнижчий відсоток пацієнтів з РС, працевлаштованих на повний робочий день, зафіксовано в США — 20,9% [21].

Усі ці дані вказують на те, що РС є не тільки медичною, а й соціально-економічною проблемою.

Перебіг захворювання значно варіюється від людини до людини, тому РС класифікують на чотири основні типи: РРРС, первинно прогресуючий (ППРС), вторинно прогресуючий (ВПРС) і прогресивно-рецидивуючий (ПРРС), окремо виділяють КІС та радіологічно ізольований синдром (РІС), а також рідкісні форми (форма Марбурга, високоактивний РС, концентричний РС Бало, хвороба Шильдера) [22, 23].

У більшості випадків хвороба спочатку має рецидивно-ремітуючий перебіг, який характеризується чергуванням періодів загострення та ремісії

(періоди клінічної стабільності, без нових неврологічних симптомів). Форма РРРС становить 85% усіх випадків РС [24].

ВПРС вирізняється погіршенням симптомів зі зменшенням кількості рецидивів і відсутністю чітких ознак ремісії. Вважається, що в 30–50% пацієнтів, які страждають на РРРС, зі часом розвивається вторинно прогресуюча форма [25].

При ППРС (10% від загальної кількості) симптоми прогресивно посилюються без рецидивів або чітко визначених періодів ремісії [26].

У 3–5% пацієнтів із РРРС спостерігається поступове погіршення з накладанням рецидивів [27].

КІС у 2012 році було додано як новий перебіг хвороби, що характеризується розвитком першого епізоду запальної демієлінізації в ЦНС, який може перерости в РС, якщо виникає додаткова активність. Це варто розглядати як форму перед РС, яка з часом може розвинути в РС [28, 29].

РІС встановлюється у випадках, коли немає клінічних ознак або симптомів, однак, за результатами візуалізації, є запальна демієлінізація у ЦНС. РІЗ не вважається окремим підтипом РС, оскільки клінічні докази демієлінізуючої хвороби відсутні, а результати МРТ можуть бути не специфічні. РІЗ може викликати підозру про розвиток РС залежно від локалізації виявлених уражень [30].

## **1.2. Патофізіологічні механізми розвитку розсіяного склерозу**

Патогенез РС залишається складною та недостатньо вивченою темою. Він розвивається в складній взаємодії генетичних чинників та факторів навколишнього середовища [9, 31].

У дослідженнях загальногеномних асоціацій (Genome-wide association studies GWAS) все ще вивчається висока складність поліморфізмів генетичної

сприйнятливості до РС, які зазвичай беруть участь у внутрішніх механізмах імунної системи та аутореактивності. Проте деякі людські лейкоцитарні антигени (HLA), такі як HLA-DR15 і HLA-DQ6, є добре відомими факторами ризику, що втричі підвищують ризик захворювання. Також до розвитку РС причетні інші пов'язані з імунітетом гени, наприклад, ті, що кодуються як IL-17 та IL-2 [32, 33, 34].

Деякі фактори навколишнього середовища тісно пов'язані з ризиком розвитку РС. Рівень вітаміну D і географічне розташування (широта), куріння сигарет, дитяче ожиріння та низька фізична активність є широко вивченими та модифікованими факторами ризику розвитку РС [35, 36].

Усі ці фактори призводять до зниження регуляторної та протизапальної активності проти більш прозапальної та аутореактивної імунної системи, зі зменшенням Т-регуляторних лімфоцитів (Treg) і підвищеною активністю патогенних Т-хелперів (Th) 1 і Th17, які можуть долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і перехресно реагувати з антигенами олігодендроцитів у ЦНС [37, 38].

Вважається, що майже всі імунні клітини беруть участь на різних етапах перебігу захворювання [9].

Історично гіпотезу «ззовні всередину», або модель позацеребрального походження, протягом тривалого часу вважали початковим тригером РС. Згідно з нею, відбувається периферична активація аутореактивних Т-клітин, зниження регуляторної активності Т-клітин і вторинна міграція до ЦНС із подальшим запаленням і нейродегенерацією олігодендроцитів. Такі зміни може спровокувати, наприклад, випадкова системна інфекція [9, 39, 40].

Новіші дослідження підтримують ймовірність існування тригера безпосередньо в ЦНС, зокрема, гіпотеза «зсередини назовні», або модель внутрішньocereбрального походження. Згідно з нею, початковий патологічний процес походить від первинного ушкодження олігодендроцитів, яке слугує

початковою ланкою патогенезу РС, що згодом активує аутореактивні Т- та В-клітини вже всередині ЦНС [39, 40].

У цій моделі насамперед досліджено роль лінії В-клітин. Вважається, що В-клітини при РС, з одного боку, мають аномальну здатність виробляти прозапальні цитокіни, а, з іншого, виявляють меншу секрецію протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкін 10 (IL-10). Крім того, молекули адгезії, експресовані на клітинах ГЕБ, сприяють проникненню активованих В-клітин у ЦНС. В-клітини також беруть участь у представленні антигенів Т-клітинам та експресії плазматичних клітин, що продукують антитіла [41, 42].

Під час патогістологічного дослідження виявлено, що В-клітини розмножуються у вогнищах пошкодження й беруть участь у менінгеальному та периваскулярному запаленні. Водночас вони майже відсутні в БР, що є інтактною. Висока ефективність терапії, націлена на В-клітини при РС, переконливо вказує на те, що В-клітини відіграють важливу роль у патогенезі захворювання [43].

Деякі вогнища при РС мають постійну імунну активність та тривалу стимуляцію Т- і В-клітин, навіть у періоди відсутності клінічних загострень. Такі зміни мають назву «хронічно активні вогнища» і є типовими для прогресування хвороби, що відбувається незалежно від рецидивної активності. Вони містять незначну кількість CD20+ В-клітин, але переважно складаються зі зрілих В-лімфоцитів, які виробляють антитіла, а також інфільтрують Т-клітини [44, 45].

Вивчення гомеостазу клітин, що постійно перебувають у ЦНС, а також відновлення пошкоджених олігодендроцитів і нейронів — це нові перспективні напрями досліджень [46].

Запальний компонент при РС важливий не тільки через втрату аксонів і нейронів, а й через те, що він запускає дегенеративний каскад на ранній стадії

РС. Особливу роль у запальних процесах відіграє індукція активації мікроглії та мітохондріальна дисфункція [47].

Одноядерні фагоцити, що знаходяться в ЦНС (мікроглія) за нормальних умов, підтримують гомеостаз ЦНС, але під час активних фаз РС активуються в напрямі прозапальної активності та є першими, кого виявляють у вогнищах запалення [48]. Активована Т-лімфоцитами мікроглія вивільняє протеолітичні ферменти, цитокіни, продукти окиснення та вільні радикали. Також мікроглія має низку захисних властивостей, таких як зниження запалення, стимуляція відновлення тканин та сприяння нейропротекції [49, 50].

Імуногістохімічний аналіз виявив, що в пацієнтів з РС і КП в гіпокампі спостерігається висока щільність мікроглії, яка активно поглинає як збудливі, так і гальмівні синапси, супроводжуючись морфологічними змінами. Особливу увагу привертає підвищена експресія білка комплементу C1q у мікрогліальних клітинах із переважною локалізацією в інгібуючих синапсах. Крім того, в цих ділянках гіпокампа виявлено значну інфільтрацію CD8<sup>+</sup> Т-клітин, що разом із мікрогліальною активністю може сприяти хронічному нейрозапаленню й зниженню КФ. Результати свідчать про зв'язок когнітивного дефіциту при РС з опосередкованим або прямим впливом CD8<sup>+</sup> Т-клітин на мікроглію, яка сприяє поглинанню C1q-мічених інгібуючих синапсів [51].

Розвиток нейродегенерації при РС є складним процесом, який може бути зумовлений первинним апоптозом, синапсопатією та ексайтотоксичністю, пов'язаною з перевантаженням глутаматом, дисфункцією іонних каналів, перевантаженням кальцієм, мітохондріопатією, продукцією протеолітичних ферментів та активацією апоптотичних шляхів. Важливо також, що мітохондріальна дисфункція призводить до збільшення виробництва активних форм кисню, що є шкідливим для нейронів і глії. Окиснювальний стрес пошкоджує мітохондрії, що порушує транспорт аденозинтрифосфату вздовж аксона і, як наслідок, призводить до нейродегенерації [52, 53].

В останніх дослідженнях продемонстровано, що інфекція, викликана вірусом Епштейна — Барр (EBV), корелює з 32-кратним ризиком РС і передуює пошкодженню нейронів і росту нейрофіламентів у спинномозковій рідині за роки до появи клінічних симптомів [34, 54, 55].

З'являються нові дані, які свідчать, що дисфункція метаболізму заліза сприяє розвитку РС через складні імунно-біохімічні механізми. Припускається, що порушення метаболізму заліза стимулює патофізіологічні ланки розвитку РС шляхом утворення патогенних Т-клітин через індукцію ефекторних запальних цитокінів, таких як GM-CSF, стимуляцію більш гліколітичного профілю в цих клітинах або через підсилення прозапального профілю в макрофагах / мікроглії [56, 57].

Отже, на сьогодні патогенез РС вважається складним та багатокомпонентним процесом, який передбачає взаємодію різних факторів (генетичні чинники, вплив навколишнього середовища, порушення імунної регуляції).

### **1.3. Когнітивні порушення у пацієнтів із розсіяним склерозом.**

#### **Фактори ризику**

Одним із поширених та складно оцінюваних симптомів РС є КП. Вони проявляються на всіх стадіях захворювання й мало ймовірно покращуються з лікуванням [58, 59]. Поширеність когнітивних розладів коливається від 40 до 70%. КД пов'язані не тільки зі структурними пошкодженнями, а й із функціональними порушеннями нейронних мереж у головному мозку. Проте точні механізми, відповідальні за пов'язані з РС КП, складні, запутані й повністю не відомі [3, 60, 61, 62].

Rademacher et al. виявили зв'язок між рівнем легкого ланцюга нейрофеламенту (NfL) і погіршенням швидкості оброблення інформації,

припустивши, що NfL є перспективним біомаркером КП у пацієнтів з РС [63]. Це підтверджується і в дослідженнях Gotze et al., де вказується, що рівні NfL вищі в разі розвитку КП при прогресуючих нейродегенеративних захворюваннях ЦНС [64]. У низці публікацій визначено, що рівні NfL пов'язані з когнітивним статусом і функціональним станом пацієнтів з РС [13, 65]. Однак рутинне використання NfL як біомаркера в щоденній практиці поки що неможливе через обмеження у визначенні нормальних значень і рівня NfL. Існує багато факторів, які впливають на його використання, наприклад, вік і вага [66].

Порушення КФ при РС супроводжується високою мінливістю в часі. Це може проявлятися або як поступове та непомітне зниження однієї або декількох КФ, або як гостре погіршення КФ з наступним відновленням чи без нього (так званий когнітивний рецидив). Когнітивний рецидив може виникати незалежно від інших неврологічних симптомів і ознак, а його прогресування необов'язково пов'язане з фізичною непрацездатністю [67, 68].

Пацієнти з КП можуть мати підвищений ризик розвитку інвалідності в майбутньому. Навіть пацієнти, класифіковані як такі, що мають «доброякісний РС», у яких бал за Шкалою розширеної інвалідності (EDSS) нижче 3,0 зберігається протягом принаймні 15 років, можуть демонструвати когнітивний дефіцит, підкреслюючи незалежний характер КП від інших функціональних систем [67, 69].

На сьогодні є суперечливі дані відносно взаємозв'язку між КП та балом за шкалою EDSS. Goldman et al. [70] не виявили кореляції між EDSS і результатами тесту SDMT, однак Polunosika et al. з'ясували, що вищий бал за EDSS був асоційований із гіршими результатами SDMT, уповільненим мисленням та нижчою швидкістю роботи в пацієнтів з РС [71]. Також Charest et al. рекомендують оцінювати виконавчі функції та вербальну пам'ять навіть у пацієнтів із дуже низьким рівнем інвалідності ( $EDSS \leq 1,5$ ) [72].

КП простежуються в усіх фенотипах РС і навіть в асимптоматичних формах РС, таких як РІС. За оцінками, вони спостерігаються у 20–25% пацієнтів із КІС та РІС, у 30–45% пацієнтів із РРРС і в 50–75% пацієнтів із ВПРС. Поширеність при первинно прогресуючому захворюванні значно варіюється, оскільки цей фенотип становить менш як 10% загальної популяції хвороби і вибірки досліджень є невеликими [73, 74].

КП нерідко проявляються на ранніх стадіях захворювання, навіть за відсутності інших неврологічних дефіцитів. Вони позначаються на різних сферах, у тому числі на швидкості оброблення інформації, короткочасній пам'яті, виконавчих функціях та візуально-просторовому аналізі. Так, у дослідженні, до якого увійшов 291 дорослий пацієнт із будь-яким типом РС, частота порушень становила: швидкість оброблення інформації — 27–51%, порушення зорової пам'яті — 54–56%, порушення у виконавчих функціях — 15–28%, візуально-просторова орієнтація — 22% [76].

Дисфункція виконавчих функцій проявляється у вигляді недостатньої здатності до розв'язання проблем і планування завдань. Пацієнти мають труднощі з ініціюванням дій, досягненням цілей або переходами від завдання до завдання для їх завершення. Знижується здатність до тривалої концентрації уваги та загалом порушено навички багатозадачності. Порушується візуальна та просторово-часове оброблення, що проявляється проблемами з орієнтацією та навігацією. Знижується здатність сприймати нову інформацію, а також навчальні навички, виникає потреба в повторюванні інформації [76, 77].

Зниження швидкості оброблення інформації може впливати на здатність пацієнта виконувати свої професійні обов'язки та його взаємодію з іншими людьми, що, своєю чергою, впливає на якість життя та сприяє економічному навантаженню [78]. Також пацієнти з РС можуть мати проблеми з розумінням емоцій, переконань, думок чи намірів інших [79].

Наявність КП на ранніх етапах захворювання свідчить про агресивний тип перебігу, високий ризик прогресування та є маркером несприятливого прогнозу [80, 81].

Однак зазвичай оцінку КФ проводять лише за наявності скарг пацієнта на погіршення пам'яті або зниження уваги та концентрації [77, 82].

Фактори ризику розвитку КД у пацієнтів з РС можна розділити на фактори самого захворювання (тип перебігу, моторний дефіцит, депресивні розлади), немодифіковані (генетичні зміни, вік, стать) та модифіковані (географічне місце проживання та спосіб життя, у тому числі куріння тютюну, сидяча робота, ожиріння, низький рівень вітаміну D в сироватці крові та поліпрогмазія) фактори [80, 83, 84, 85, 86, 87].

Особливої уваги клініцистів потребують такі супутні фактори, як втома, депресія та біль, оскільки вони дуже поширені при РС і разом вражають понад половину пацієнтів [88]. Залежно від когорти дослідження та методу скринінгу, від 60 до 90% пацієнтів страждають від втоми, 25–50% — від симптомів депресії і 55–70% — від болю. Крім того, ці симптоми часто виникають одночасно. Втома, депресія та біль спричиняють значний індивідуальний та суспільний тягар, впливаючи на якість життя та працездатність пацієнтів, які страждають на РС [89, 90, 91, 92, 93].

У пацієнтів з РС та втомою, депресією і болем під час нейровізуалізації було виявлено атрофію СР та встановлено зміни в префронтальній корі, базальних гангліях та лімбічній системі у вигляді порушення функціонального зв'язку [94, 95, 96].

Депресія впливає на багато аспектів КФ при РС, які охоплюють робочу пам'ять, швидкість оброблення інформації, функції навчання, абстрактного мислення та виконавчі функції, тому успішне лікування депресії може покращити когнітивне функціонування. Депресивна симптоматика також знижує прихильність до лікування [97].

Тривога супроводжує від 12 до 40% випадків. Проте, порівняно з депресією, вона є погано вивченим симптомом при РС; мало досліджень оцінюють зв'язок між тривогою та когнітивними можливостями [98].

Втома є результатом пошкоджень у лобній, тім'яній, скроневій та потиличній частці, таламусі й базальних гангліях. Швидкість оброблення інформації, оцінена за допомогою SDMT, нижча в пацієнтів, які повідомляють про втоми [97, 99]. Крім того, за власними оцінками пацієнтів, втома є сильнішим предиктором КД, ніж депресія [100].

Розлади сну фіксуються в 19–67% людей з РС. Обструктивне апное сну та інші розлади пов'язані зі зниженням зорової та вербальної пам'яті, виконавчої функції, уваги та швидкості оброблення інформації. Також розлади сну сприяють більшому рівню втоми та депресії [101, 102, 103]. У 2018 році було проведено систематичний огляд і виявлено значну кореляцію між порушеннями сну та КП у пацієнтів з РС [104]. Спостережуваний зв'язок свідчить про те, що сон є модифікованим фактором ризику КД [105, 106].

КП у пацієнтів з РС виявили кореляцію з низкою інших факторів, окрім типу та тривалості захворювання. Дослідження підтвердили, що раса та деякі генетичні фактори впливають на клінічну картину захворювання, у тому числі на КФ [3]. Weinstock-Guttman та ін. з'ясували, що когнітивний дефіцит починався раніше в афроамериканців з РС, ніж у пацієнтів європеїдної раси [107].

Серед генетичних чинників вплив на КФ мають ген аполіпопротеїну Е (АроЕ), варіанти нейротрофічного фактора мозку (BDNF) та HLA-DR 15 [80].

Алель аполіпопротеїну Е4 (АРОЕ4), ген, пов'язаний із спорадичною формою хвороби Альцгеймера, є потенційним фактором ризику швидшого прогресування захворювання та зниження КФ при РС [108].

У дослідженнях продемонстровано, що легка та помірна КД була особливо вираженою в пацієнтів з РС чоловічої статі з одночасним зниженням

концентрації BDNF у плазмі крові [109]. За даними Patanella et al., низькі рівні BDNF корелювали зі збільшенням часу виконання завдання із залученням уваги та зору, тоді як високі рівні IL-6 були пов'язані з низькими оцінками Mini Mental State Examination (MMSE). Водночас жодного значущого зв'язку між рівнями IL-10, TNF- $\alpha$  та когнітивними показниками не виявлено [110].

Вік пацієнтів і вік початку захворювання є факторами, що визначають варіабельність КП. Гендерні відмінності також були встановлені в тяжкості клінічних ознак та перебігу РС. У чоловіків перебіг захворювання тяжчий, зі швидшим прогресуванням інвалідності, ніж у жінок. Подібно поширеність і тяжкість КП більш виражені в чоловіків. Інтелект і освіта як фактори, що визначають когнітивний резерв, також впливають на появу когнітивного дефіциту. П'ятирічне дослідження виявило значне когнітивне зниження в пацієнтів із низьким базовим когнітивним резервом, на відміну від тих, хто мав вищий інтелект і освіту [111, 112].

Деякі дослідження показали, що зі збільшенням тривалості хвороби можна спостерігати когнітивну деградацію. Однак в інших роботах не було продемонстровано чіткого зв'язку між часом перебігу хвороби та когнітивними процесами. Тому навіть при короткій тривалості захворювання та мінімальних неврологічних дефіцитах на ранніх етапах необхідно проводити нейропсихологічну оцінку [113, 114, 115].

У пацієнтів літнього віку з РС, крім згаданих раніше дефіцитів, також часто фіксують порушення семантичної плавності [116, 117]. Пацієнти з РС старіють і зазнають тривалого впливу судинних факторів ризику, що може призводити до захворювання дрібних судин головного мозку та пов'язаного з ним судинного КП. Судинні КП найчастіше впливають на виконавчі функції та швидкість оброблення інформації, що може накладатися на КП, пов'язані з РС [118].

МРТ може виявити лише частково хронічне ураження судин головного мозку, однак пошкодження БР, спричинені захворюванням дрібних судин, часто неможливо відрізнити від пошкоджень, пов'язаних з РС, якщо вони наявні в одного пацієнта. Крім того, хвороба Альцгеймера, яка переважно порушує функції кори головного мозку, дуже поширена серед людей похилого віку, і іноді її необхідно диференціювати від КП, пов'язаних з РС [119].

Куріння є важливим модифікованим фактором ризику прогресування РС [83]. Воно також пов'язане з нижчою якістю життя, посиленням депресії та тривоги й вищою передчасною смертністю [120, 121]. У дослідженнях встановлено, що постійні курці досягли прогресуючої стадії РС на 8 років раніше порівняно з тими, хто кинув палити на момент встановлення діагнозу, прискорюючи час трансформації від ремітуючо-рецидивуючого типу перебігу розсіяного склерозу у вторинно прогресуючий тип на 4,7% за кожен наступний рік куріння [122].

Останнім часом зростає роль вітаміну D в роботі нервової та імунної систем. Низка проспективних досліджень виявили, що дефіцит вітаміну D пов'язаний зі статистично значущим гіршим результатом одного або кількох тестів для оцінки КФ. Було відзначено зв'язок між низьким вмістом 25-гідроксивітаміну D та хворобою Альцгеймера та деменцією як у Європі, так і в США [123, 124].

Продовжуються дослідження потенційного нейропротекторного впливу вітаміну D у пацієнтів з РС. Активна форма вітаміну D, 1,25(OH)2D3, має низку нейропротекторних властивостей, які можуть сприяти ремієлінізації та/або запобігати демієлінізації. Одним із важливих відкриттів, пов'язаних з РС, є те, що активна форма вітаміну D сприяє проліферації стовбурових клітин і диференціації нейронних стовбурових клітин в олігодендроцити, які здійснюють ремієлінізацію. Крім того, 1,25(OH)2D3 протидіє нейродегенерації та окисному стресу, пригнічуючи активацію реактивних астроцитів і мікроглії, а

також сприяє експресії різних нейропротекторних факторів, включно з нейротрофінами та антиоксидантними ферментами. Активна форма вітаміну D знижує проникність ГЕБ, зменшуючи залучення лейкоцитів до ЦНС. Усі ці нейропротекторні ефекти, стимульовані 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, збільшують виживаність нейронів і зменшують тяжкість КП [125].

Досліджувався зв'язок між ліпідними профілями та когнітивними показниками в пацієнтів з РС. Підвищені рівні холестерину, зокрема, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) продемонстрували слабку, але послідовну кореляцію з нижчими когнітивними можливостями, як оцінено за допомогою батареї BICAMS і тесту PASAT-3. Зворотні зв'язки, що спостерігаються між вищими концентраціями холестерину ЛПНЩ і нижчими когнітивними можливостями, свідчать про негативний вплив зміненого метаболізму ліпідів на когнітивне функціонування в пацієнтів з РС [126].

Заняття фізичними вправами розглядають як реабілітаційний підхід для усунення дисфункції РС й лікування симптомів, тому їх слід популяризувати серед людей з РС протягом усього періоду захворювання [127, 128]. За даними систематичних оглядів та метааналізу, фізичні вправи можуть поліпшити фізичну форму, рівновагу, когнітивні здібності, зменшити прояви втоми, симптомів депресії, поліпшити якість сну, сприяють збільшенню рухливості під час ходьби та загалом здатні підвищити якість життя при РС [129, 130, 131]. Фізичні вправи впливають на деякі структури мозку, зокрема гіпокамп. Встановлено, що аеробні, силові та нейромоторні вправи, що виконуються з тренером або самостійно, безпечні та корисні для людей з РС, однак понад 80% хворих не займаються достатньою кількістю фізичних вправ [129, 132].

Дослідження вказують на зв'язок між фізичною активністю та КФ в пацієнтів з РС, проте цей зв'язок ускладнюють додаткові фактори, які могли вплинути на результати досліджень. Структуровані програми фізичної

активності можуть сприяти стабільності або покращенню КФ у людей з РС [133].

Окремої уваги заслуговує поліпрагмазія, що може призвести до КП та/або втоми й посилити когнітивні проблеми, тому рекомендується ретельний підбір та комбінація ліків. Наприклад, антихолінергічні препарати, які постійно використовуються для лікування гіперактивного сечового міхура, значно знижують швидкість оброблення інформації та деякі функції пам'яті [134, 135].

Важливу роль відіграють супутні захворювання. Люди з РС мають підвищену захворюваність на ішемічну хворобу серця, цереброваскулярні захворювання, захворювання периферичних судин і психічні розлади порівняно з людьми без РС. На індивідуальному рівні коморбідність пов'язана з вищою частотою рецидивів, більшими фізичними та когнітивними порушеннями, нижчою якістю життя, зумовленою здоров'ям, і підвищеною смертністю [136, 137, 138].

Отже, когнітивні дисфункції є частим і раннім проявом РС, який суттєво впливає на якість життя пацієнтів. Розвиток КП не завжди пов'язаний із фізичними дефіцитом, тому їхня своєчасна діагностика й моніторинг мають важливе значення для ефективного лікування РС.

#### **1.4. Нейровізуалізація когнітивних порушень**

Розуміння нейровізуалізаційних субстратів КП при РС має вирішальне значення для діагностики та лікування захворювання. Тому останнім часом активно вивчається зв'язок між локалізацією та інтенсивністю патоморфологічних змін і тяжкістю когнітивного дефіциту. Сучасні методи МРТ демонструють високу чутливість у візуалізації патоморфологічних уражень, що є перспективним напрямом досліджень цього аспекту [139,140].

Традиційно РС розглядали переважно як захворювання, що уражує БР головного мозку. Проте передові дослідження довели, що пошкодження СР також відіграють значну роль.

Ступінь та локалізація ураження БР мають стосунок до КП. Численні дослідження виявили кореляцію між ураженнями головного мозку в окремих частках та трактах БР з нейропсихологічними характеристиками, підкреслюючи роль механізму дезінтеграції, зумовленого ураженням критичних провідних шляхів БР [141].

У пацієнтів із порушеннями КФ виявлено значно більший загальний обсяг уражень на знімках T1 і T2 порівняно з когнітивно збереженими пацієнтами. Низка спостережень зафіксувала кореляцію між КП та локалізацією уражень у білій або сірій речовині, проте зв'язок із загальним обсягом уражень БР головного мозку більш виражений порівняно з обсягом уражень у коркових / підкіркових структурах СР [142, 143].

Початковий об'єм T1-уражень у пацієнтів із КІС достовірно прогнозує порушення виконавчих функцій упродовж семи років, тоді як поява нових T2-уражень асоціюється зі зниженням швидкості оброблення інформації. Водночас багатопараметричні дослідження вказують на те, що ураження БР не можуть повністю пояснити ступінь когнітивного дефіциту [144].

При детальнішому аналізі уражень СР важливо розрізнити вогнищеве та дифузне ураження. Вогнищеві ураження СР виявляються при всіх клінічних фенотипах РС, однак частіше спостерігаються при прогресуючих формах. Продемонстровано, що ураження СР значно сприяють розвитку КП при РС. Крім того, ураження в конкретних структурах СР відповідають функціональному дефіциту, пов'язаному з цією структурою (наприклад, ураження в гіпокампі пов'язані з дефіцитом пам'яті) [145].

Залежність поганих результатів нейропсихологічних тестів від частого розташування уражень РС у великих пучках і задній частині мозолистого тіла,

встановлена Rossi et al., підтримує гіпотезу про функціональну дезінтеграцію між ключовими зонами коркової СР як механізм, що становить основу когнітивного дефіциту при РС [143].

На жаль, хоча ідентифікація кортикальних уражень покращилася за останнє десятиліття, вона залишається складною для клінічних апаратів МРТ (1,5 і 3,0 Тл), велику точність забезпечує тільки ультрависокопольна (7,0 Тл) МРТ [146]. Проте оцінка атрофії є одним із найбільш використовуваних МРТ-показників у різних дослідних центрах і слугує для отримання ключової інформації про дифузне ураження СР.

Загальна атрофія мозку, атрофія кори головного мозку та підкіркових ядер СР, таких як таламус, гіпокамп, мигдалина, прилегле ядро, пов'язані з КП при РС [139, 143].

Останнім часом проводяться дослідження, спрямовані на вивчення аномалій у візуально нормальній СР за допомогою різних кількісних методів МРТ та встановлення їхнього зв'язку з КФ при РС. Наприклад, Cortical magnetization transfer (МТІ) у корі головного мозку є єдиним параметром МРТ, пов'язаним із порушеною швидкістю оброблення інформації в пацієнтів із КІС. Тринадцятирічне лонгітюдне дослідження встановило, що співвідношення МТІ у СР — це єдиний прогностичний показник глобальних КП на МРТ, який підтверджує думку, що СР відіграє основну роль у розвитку довгострокових КП [147, 148].

Дослідження виявили зв'язок між змінами в певних ділянках СР та дефіцитом у конкретній когнітивній сфері. Pellicano та ін. було продемонстровано значний зв'язок між пам'яттю, глибокими структурами СР та стоншенням кори лобної та скроневої звивин [149].

Поєднання структурної та функціональної нейровізуалізації дало змогу виявити порушення нейрональних мереж, що становлять основу КП при РС [150]. Дифузійно-тензорна томографія (Diffusion tensor imaging DTI) відіграла

ключову роль у виявленні змін у БР, яка на вигляд є не зміненою, особливо в ділянці мозолистого тіла та в провідних шляхах, які з'єднують префронтальні ділянки кори. Ці зміни асоціюються з порушенням уваги, оперативної пам'яті та швидкості оброблення інформації. Виявлені в провідних шляхах БР структурні аномалії частково корелюють із фокальними ураженнями, однак також виникають незалежно від них, що свідчить про участь механізмів аксональної дегенерації, не пов'язаних із вогнищевими ураженнями, у розвитку КП [151].

Сучасніші методи візуалізації мієліну, менш чутливі до орієнтації волокон, ніж DTI, такі як Myelin water imaging, виявили, що підвищений індекс гетерогенності мієліну в БР корелює з КП при РС. Цей зв'язок спостерігається в ключових провідних шляхах, пов'язаних із КФ, зокрема, у верхньому поздовжньому пучку, мозолистому тілі та цингулярному пучку. Наприклад, зростання індексу гетерогенності мієліну в цих структурах достовірно асоціюється зі зниженням швидкості оброблення інформації, порушенням вербальної пам'яті та гіршими результатами в когнітивних тестах, таких як SDMT [152].

Останніми роками з'явилась нова методика візуалізації, яка надає додаткову інформацію про склад тканин, — кількісне картування сприйнятливості (quantitative susceptibility mapping, QSM). Вона забезпечила важливі дані про патоморфологічні основи когнітивного дефіциту при РС. Зокрема, за допомогою QSM було продемонстровано, що відкладання заліза в структурах глибокої СР сприяє КП при РС [153].

Незважаючи на ці досягнення, залишається потреба повністю охарактеризувати патологічні субстрати КП при РС. Сучасні кількісні методи МРТ дають цінну інформацію, але їх інтеграція в рутинну клінічну практику обмежена.

## 1.5. Діагностика когнітивних порушень. Когнітивні фенотипи

Діагностика когнітивних дисфункцій є важливою складовою ведення пацієнтів з РС, оскільки когнітивні дефіцити можуть виникати ще на ранніх стадіях захворювання та часто прогресують незалежно від ступеня фізичної інвалідності. Їх своєчасне виявлення дає змогу застосувати відповідні лікувальні стратегії, які передбачають когнітивну реабілітацію, а також забезпечити ефективну соціальну та професійну підтримку пацієнта. Тому оцінка КФ має розглядатися як обов'язковий компонент комплексного клінічного обстеження осіб з РС [154, 155, 156, 157].

Рутинна та періодична оцінка КФ при РС забезпечує:

- знання про вихідний стан пацієнта;
- інформацію про будь-які когнітивні зміни, що можуть бути пов'язані з прогресуванням хвороби;
- прогностичну інформацію для вибору специфічного лікування, що модифікує перебіг захворювання;
- інформацію для пацієнта та його родини або доглядальників про наявність КП, що може допомогти їм полегшити соціальну роботу та соціально-сімейну адаптацію;
- можливості для планування ранньої терапевтичної когнітивної реабілітації [76].

Серед причин, що заважають проводити скринінг та моніторинг, можна назвати:

- обмеження часу під час консультації невролога;
- недостатність матеріальних і людських ресурсів;
- обмежену кількість нейропсихологів зі специфічною підготовкою щодо роботи з РС;

- відсутність валідних тестів і нормативних даних, які враховують мовні відмінності та різний рівень освіти для отримання надійних результатів [76, 155, 156].

Рекомендації для проведення досліджень КФ у пацієнтів з РС, схвалені Консорціумом центрів РС та Міжнародним товариством когнітивних досліджень РС, для дорослих і дітей (віком від 8 років) із клінічними або магнітно-резонансними (МРТ) доказами неврологічного ураження, що відповідає РС:

- як мінімум ранній базовий скринінг за допомогою тесту Symbol Digit Modalities Test (SDMT) або подібного перевіреного тесту, коли пацієнт клінічно стабільний;
- щорічна повторна оцінка за допомогою того самого тесту або частіше за потреби з метою: виявлення активності процесу; оцінки ефективності лікування (наприклад, початок / зміна терапії, що модифікує хворобу) або відновлення після рецидиву; оцінки прогресування КП; та/або скринінгу нових когнітивних проблем;
- для дорослих (18 років і старше): більш комплексна оцінка для всіх, хто має позитивний результат первинного когнітивного скринінгу або демонструє значне зниження КФ, особливо, якщо є супутні захворювання або інвалідність через КП;
- для дітей (< 18 років): нейропсихологічна оцінка будь-яких незрозумілих змін у шкільному функціонуванні: навчання чи поведінка [101].

На сьогодні докази того, що будь-яка конкретна медична терапія покращує КФ при РС, суперечливі, хоча це сфера інтенсивних досліджень [110].

Більшість тестів, розроблених для діагностики КП, займають багато часу і є незручними для рутинного використання. Незважаючи на збільшення

кількості інструментів для оцінки КФ, до сьогодні немає загальноприйнятого скринінгового тесту для щоденної практики [157, 158].

Традиційними нейропсихологічними тестами, які використовуються для пацієнтів з РС, є Brief Repeatable Battery of Neuropsychological (BRB-N) та Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS). Ці тести потребують тривалого часу для їх виконання (BRB-N — 45 хв та MACFIMS — 90 хв) і достатньо складні для пацієнтів, оскільки вони відчують втому [159].

Симптом втоми супроводжують від 53 до 92% випадків РС, а дві третини хворих вважають втому провідним симптомом уже в дебюті захворювання. Саме це спонукало до пошуку й розроблення простих тестів, які б давали змогу швидко й об'єктивно виявляти КП [160].

У 2012 році консенсусом було рекомендовано шкалу Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BICAMS) для оцінки КД у пацієнтів з РС. Вона є простою та чутливою, тривалість тестування займає орієнтовно 15 хв [77].

BICAMS — це комплексний тест, який складається з тесту на модальність символ — цифра (SDMT), що оцінює швидкість оброблення інформації, Каліфорнійського тесту на вербальне навчання 2 (CVLT2) для оцінки слухової вербальної пам'яті й Короткого тесту на візуально-просторову пам'ять (BVMT-R). Майже всі когнітивні батареї для РС містять SDMT. У межах тестування за допомогою BICAMS проведення SDMT може бути рекомендоване для швидкої когнітивної оцінки, якщо є лише 5 хв. CVLT2 і BVMT-R виконуються додатково, якщо є ще 10 хв [161].

Багато клініцистів використовують тест Symbol Digit Modalities Test (SDMT) як скринінговий, оскільки він швидко проводиться і має високу чутливість до КП. SDMT заснований на завданні кодування символу за номером. Він містить довідковий ключ із дев'яти символів, кожен із яких поєднаний з однією цифрою. Символи випадково розміщені в рядках,

розміщених під довідковим ключем. Існують дві версії тесту: усна та письмова, але зазвичай використовують усну. Проте цей тест оцінює лише швидкість оброблення інформації, що не завжди порушується при РС [72, 101].

Водночас із SDMT широко застосовують Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) — це ще один тест для оцінки швидкості оброблення інформації. PASAT використовують для оцінки швидкості, необхідної для оброблення слухової інформації, та оцінки здатності до обчислень. Він представлений на аудіоносії з контрольованою швидкістю подачі стимулів [162].

Часто використовують опитувальник Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ), але його результати не завжди точно відображають об'єктивне когнітивне функціонування. Тому пацієнт без суб'єктивних скарг у тесті MSNQ може мати значні КП за результатами глибшого обстеження. На жаль, у разі відсутності суб'єктивних скарг багато пацієнтів не отримують належного направлення на повну нейропсихологічну оцінку [72].

Деякі використовують тест Mini Mental State Examination (MMSE) для оцінки КФ, таких як орієнтація, мова, увага, концентрація, обчислення, пригадування та сприйняття, однак він, за даними частини дослідників, має певні обмеження в пацієнтів з РС [101, 163, 164].

Монреальська шкала когнітивної оцінки (МОСА) є скринінговим тестом, проведення якого займає менш як 10 хв. Він доступний безкоштовно більш ніж на 30 мовах і показав хорошу чутливість і специфічність при інших захворюваннях, таких як легкі КП при хворобі Альцгеймера. МОСА широко використовують для оцінки КП, пов'язаних із хворобою Паркінсона, для якої він також показав хорошу чутливість (75%) і специфічність (82%). Зростає кількість опублікованих досліджень щодо використання МОСА у пацієнтів із РС, що підтверджує його цінність як короткого скринінгового інструменту для виявлення КП і в цій групі пацієнтів. Тест МОСА є корисним інструментом у виявленні прихованих КП у пацієнтів без суб'єктивних скарг [72, 156, 165, 166].

Високу надійність тесту МОСА у пацієнтів з РС було продемонстровано в кількох дослідженнях. Тест показав сумісні психометричні властивості з традиційними, ширшими нейропсихологічними тестами BRB та MACFIMS [167].

У дослідженні Charest et al. було проведено оцінку ефективності тесту МОСА у пацієнтів без суб'єктивних скарг і порівняно результати з MACFIMS. Виявлення прихованих КП у пацієнтів без суб'єктивних скарг підтвердило валідність тесту МОСА для цієї мети. Крім того, що тест МОСА був тісно пов'язаний із загальним балом за MACFIMS, його здатність класифікувати пацієнтів як когнітивно збережених або порушених із прийнятною чутливістю (87%) і специфічністю (68%) виправдовує його клінічне використання [72].

Дослідження Vogel et al. продемонструвало, що візуально-просторові / виконавчі, пам'яттєві, увагові та мовні аспекти тесту МОСА об'єктивно відображають порушення, аналогічні тим, що вимірюються за допомогою повної нейропсихологічної оцінки в клініці, яка спеціалізується на нейродегенеративних захворюваннях. Тест МОСА, який оцінює ці функції, є більш відповідним інструментом для скринінгу РС, ніж інші тести, які не оцінюють цих функцій, такі як SDMT [168].

В іншому дослідженні Kaur et al. дійшли висновку, що навіть коротка версія МОСА є корисним, коротким і швидким інструментом для виявлення легкого когнітивного порушення на ранніх стадіях КП і його можна застосовувати для пацієнтів з РС, які страждають на рухові та зорові дисфункції [169].

Ahmad et al. провели порівняння MMSE та МОСА для оцінки КФ у пацієнтів з РС та з'ясували, що МОСА має переваги для діагностики легких КП [158].

Дослідники Al-Falaki et al. продемонстрували, що шкала МОСА має оптимальні психометричні властивості для рутинного клінічного використання в пацієнтів з РС, навіть із легкою функціональною інвалідністю (EDSS) [160].

Є вказівки на те, що МОСА в поєднанні з SDMT забезпечує найкращий короткий огляд пацієнтів з РС. Для загального клініциста МОСА, ймовірно, буде найбільш корисним у виявленні тих пацієнтів з РС, які можуть мати ризик розвитку КП і потребують направлення для повної нейропсихологічної оцінки [170].

Використання тесту МОСА для дослідження легких когнітивних дисфункцій рекомендовано Національним інститутом неврологічних захворювань та інсульту й Канадською мережею інсультів (NINDS-CSN). Також вони визнали, що цей тест швидкий, надійний і високочутливий [160].

Тест Auditory Test of Processing Speed (ATOPS) було запропоновано нещодавно. Він спрямований на оцінку уваги / когнітивної швидкості оброблення через слухові сигнали, за допомогою яких потрібно виконувати лише прості реляційні логічні операції. Цей тест можна використовувати для людей із серйозними вадами з РС, яких інакше неможливо було б належним чином оцінити за допомогою звичайної когнітивної батареї [171, 172].

De Meo [173] на основі результатів нейропсихологічних тестів і даних МРТ ідентифіковано п'ять когнітивних фенотипів:

1. Збережена когнітивна здатність: нормальні показники всіх тестів, що часто фіксується на ранніх стадіях захворювання й пов'язано з меншим об'ємом таламуса та мінімальною фізичною інвалідністю.
2. Помірна вербальна пам'ять / семантична плавність: незначне зниження показників вербальної пам'яті та семантичної плавності, пов'язане з втратою об'єму гіпокампа.

3. Помірно багатодомений: помірно знижена продуктивність під час кількох тестів, що вказує на поширену кортикальну дисфункцію та кортикальну атрофію, частіше на пізніх РРРС та прогресуючих стадіях.

4. Важкий рівень виконавчої функції / уважності: серйозне порушення уваги та виконавчих функцій із легким зниженням інших тестів, пов'язаних із сильною втомою та вищим навантаженням на уражену БР головного мозку.

5. Важкий різносторонній: помітно знижена результативність за всіма тестами, поширена на пізніх стадіях захворювання, що характеризується важкою атрофією мозку та значними симптомами депресії.

Завдяки цим когнітивним фенотипам сформувалось детальніше розуміння когнітивного зниження порівняно з традиційними методами, оскільки така категоризація враховує варіабельність у КП.

Однак варто зазначити, що жодна із сучасних класифікацій когнітивних дефіцитів у пацієнтів з РС поки що не придатна для рутинного клінічного використання. На жаль, також не існує єдиного загальноприйнятого скринінгового методу для діагностики КФ, попри значну кількість когнітивних тестів, що можуть бути використані. Продовжується пошук оптимальних інструментів діагностики КП, які б повністю відповідали вимогам клінічної практики для пацієнтів з РС.

**Висновок до розділу.** Проведений аналіз літератури показав, що КП при РС є поширеним симптомом, який суттєво впливає на якість життя пацієнтів з РС уже на ранніх етапах захворювання. Їхня поява пов'язана не лише зі структурними змінами в ЦНС, а й із широким спектром патофізіологічних, генетичних, психоемоційних і зовнішніх чинників. У зв'язку з цим пошук

можливостей ранньої діагностики та прогнозування КД у пацієнтів з РС є одним із ключових напрямів сучасної неврології.

КП мають, окрім клінічного, соціально-економічне значення з огляду на їхній вплив на якість життя, працездатність, адаптацію в суспільстві та загальний прогноз перебігу захворювання. Наявні діагностичні інструменти та нейровізуалізаційні методи поступово удосконалюються, проте досі недостатньо інформативні або не інтегровані в рутинну практику в повному обсязі. Отже, актуальним є подальше вивчення патогенетичних механізмів КП, розроблення скринінгових методів і впровадження стандартизованих підходів до ранньої діагностики та прогнозування когнітивного дефіциту при РС.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика хворих

##### *2.1.1. Дизайн дослідження*

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету під керівництвом д. мед. н., професора О. І. Кальбуса.

У процесі планування дослідження було створено його дизайн, що складається з п'яти етапів. На першому етапі здійснено аналіз літературних джерел за обраною темою та визначено обсяг вибірки. Другий, третій і четвертий етапи передбачали проведення детального клініко-неврологічного, нейропсихологічного та нейровізуалізаційного обстеження пацієнтів. На завершальному, п'ятому етапі, було виконано статистичне оброблення та аналіз отриманих результатів.

Проспективне клініко-неврологічне, нейропсихологічне та нейровізуалізаційне дослідження проведене для поглибленого вивчення можливостей ранньої діагностики та прогнозування розвитку КП у хворих із редидивуючо-ремітуючим типом перебігу РС.

Виконане дослідження повністю відповідає законодавству України й Правилам етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською декларацією, Конвенцією Європейського Союзу відносно прав людини та біомедицини.

Роботу виконано на базі відділення неврології № 1 КП «"Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова" Дніпропетровської обласної ради» в період 2021–2024 років.

Інформовану згоду було отримано від усіх обстежених пацієнтів перед проведенням дослідження.

### 2.1.2. Загальна характеристика пацієнтів та груп дослідження

Для реалізації мети роботи та розв'язання поставлених завдань було обстежено 98 пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні, з яких 93 було включено до дослідження й розділено на дві групи, які, своєю чергою, були поділені на підгрупи (рис. 2.1).

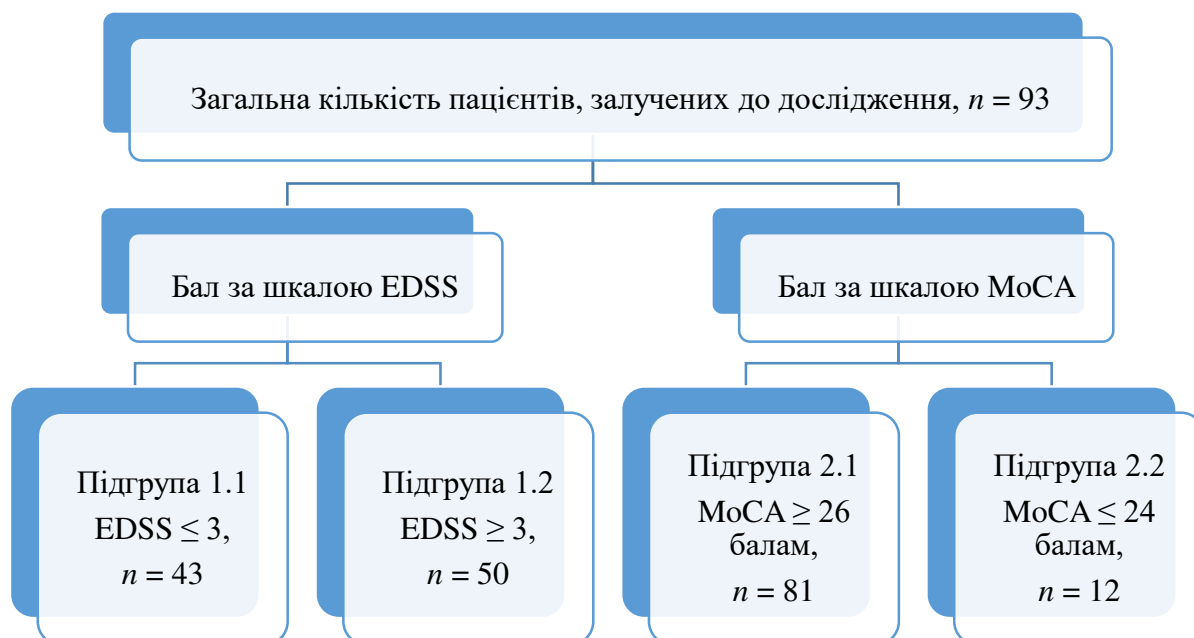


Рисунок 2.1. Розподіл хворих за підгрупами дослідження

Пацієнти були розподілені за групами на підставі оцінювання за шкалою EDSS (перша група) та тестом МОСА (друга група).

Перша група мала дві підгрупи:

- 1) 1.1 ( $n = 43$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за шкалою EDSS  $\leq 3$ ;
- 2) 1.2 ( $n = 50$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за шкалою EDSS  $\geq 3$ .

У другій групі було дві підгрупи (підгрупи статистично зіставні):

- 1) 2.1 ( $n = 81$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за тестом МОСА  $\geq 26$ ;
- 2) 2.2 ( $n = 12$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за тестом МОСА  $\leq 24$ .

Відбір пацієнтів для участі в дослідженні відбувався відповідно до критеріїв включення та виключення.

Критерії включення в дослідження були такими:

- вік пацієнта 18–65 років;
- підтверджений діагноз «Розсіяний склероз, рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу» (згідно з критеріями McDonald перегляду 2017 року);
- спроможність пацієнта виконати нейропсихологічні тестування, передбачені дослідженням;
- здатність і бажання пацієнта підписати інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- вік < 18 років;
- протипоказання до проведення МРТ;
- наявність в анамнезі перенесеної черепно-мозкової травми;
- перенесені нейрохірургічні втручання;
- тяжкі супутні захворювання в стадії декомпенсації;
- наявність онкологічних захворювань;
- інші будь-які неврологічні захворювання в анамнезі, що могли зумовити появу симптомів;
- наявність у пацієнта іншого типу перебігу РС;
- психічні розлади в анамнезі (у тому числі порушення емоційної сфери);
- наявність алко- / наркозалежності в анамнезі.

Серед пацієнтів, включених у дослідження, було 56 жінок (60,2%) та 37 чоловіків (39,8%). Вік пацієнтів з РРС, що брали участь у дослідженні, варіював від 19 до 65 років, із медіаною віку 37,0 [32,0; 42,0] років.

Найбільша частка обстежених припадає на вікову групу від 18 до 40 років — 58 (62,3%) осіб. За віково-статевим розподілом обстежених (рис. 2.2) спостерігалися специфічні для хвороби особливості із переважанням у структурі жінок віком 30–39 років — 38 осіб (40,9%).

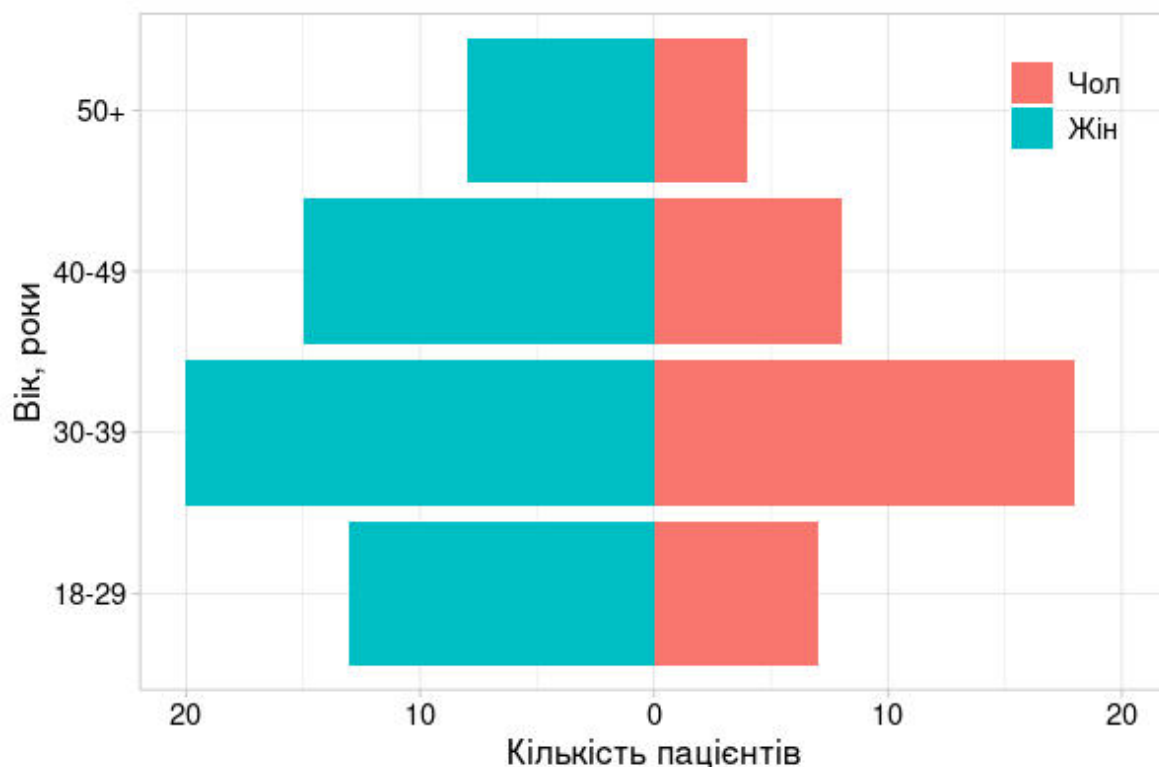


Рисунок 2.2. Віково-статевий розподіл обстежених хворих

Співвідношення жінок до чоловіків у досліджуваній вибірці загалом становило 1.5 : 1 та було найбільшим (2 : 1) у віковій групі 50+ років. Статистично значущих розбіжностей у віковому розподілі обстежених у групах за статтю не було виявлено ( $p = 0,67$ ).

Розподіл досліджуваної вибірки хворих за EDSS (рис. 2.3) показав, що найбільша частка серед обстежених мала оцінку 1,5 та 2 бали (по 14 (15,1%) пацієнтів).

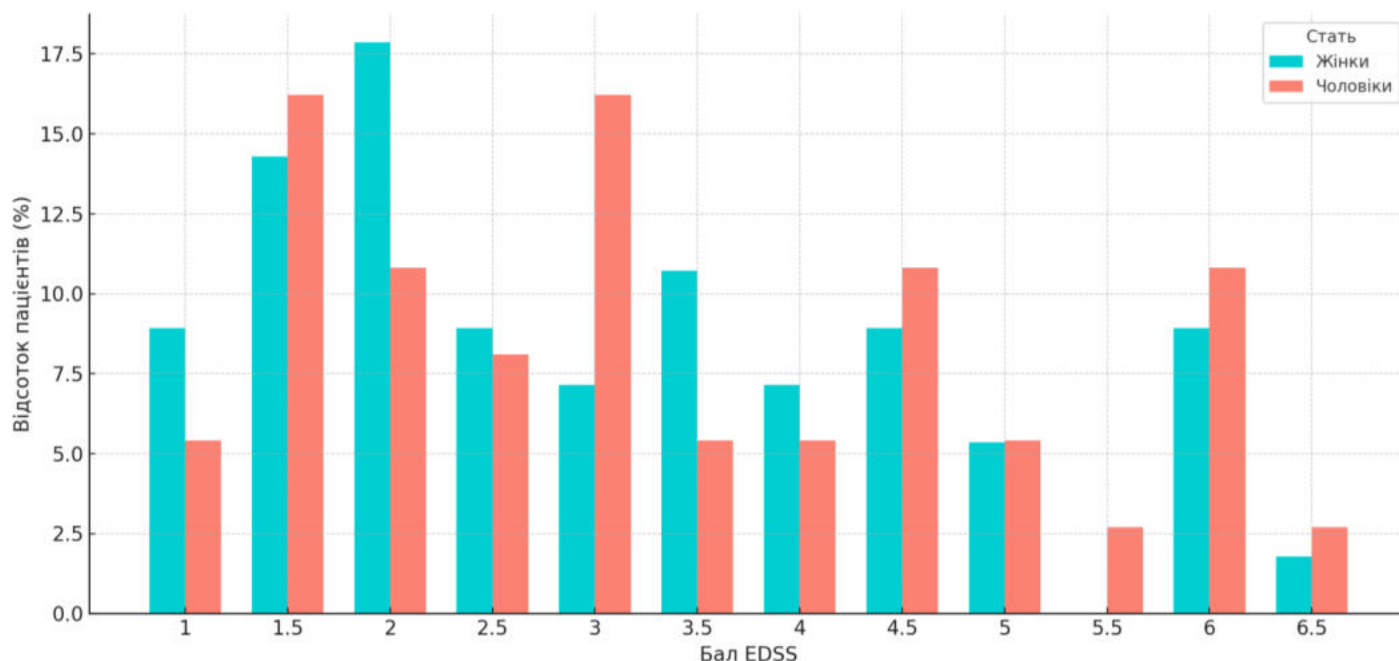


Рисунок 2.3. Розподіл обстежених хворих на PPC за шкалою інвалідизації EDSS залежно від гендеру

У результаті аналізу гендерного розподілу обстежених хворих за шкалою інвалідизації EDSS встановлено, що найбільша частка жінок (17,9%) отримала 2 бали, що відповідає рівню мінімальної інвалідизації в одній функціональній системі. Серед чоловіків найбільша частка (16,2%) отримала 3 бали, що відповідає рівню помірної інвалідності в одній функціональній системі або легкій інвалідності у 3 або 4 функціональних системах. Без перешкод для ходьби.

Більшість пацієнтів у дослідженні були жінками — 56 (60,2%) пацієнтів, більшість пацієнтів не приймали хворобомодифікуючої терапії (ХМТ) — 64 (68,8%) (табл. 2.1). Медіана віку всіх пацієнтів у дослідженні становила 37,0 [32,0; 42,0] років, що відповідає молодому віку за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я.

**Загальні характеристики пацієнтів у дослідженні  
залежно від проведення ХМТ**

<b>Параметр</b>	<b>Усі пацієнти (n = 93)</b>	<b>Прийом ХМТ: так (n = 29)</b>	<b>Прийом ХМТ: ні (n = 64)</b>	<b>p</b>
Жінки	56 (60,2)	16 (55,2)	40 (62,5)	0,50
Чоловіки	37 (39,8)	13 (44,8)	24 (37,5)	
Вік: 18–29 років	20 (21,5)	3 (10,3)	17 (26,6)	0,30
Вік: 30–39 років	38 (40,9)	15 (51,7)	23 (35,9)	
Вік: 40–49 років	23 (24,7)	7 (24,1)	16 (25,0)	
Вік: 50+ років	12 (12,9)	4 (13,8)	8 (12,5)	
Вік, роки	37,0 [32,0; 42,0]	38,0 [33,0; 41,0]	35,0 [28,5; 43,0]	0,53

## **2.2. Методи дослідження та їх обґрунтування**

### *2.2.1. Клінічні та інструментальні методи дослідження*

Усі учасники дослідження з метою діагностики КП були оцінені за допомогою валідизованих нейропсихологічних тестів.

*Методику оцінки уваги за таблицями Шульте застосовують для вивчення характеристик уваги та темпу сенсорно-моторних реакцій, рівня розумової працездатності. Стимулювальним матеріалом є 5 чорно-білих таблиць квадратної форми, поділених на 25 квадратів. У кожному квадраті в довільному порядку розміщено числа від 1 до 25. Після команди пацієнт мусив послідовно відшукати цифри від 1 до 25, називаючи їх у голос (дозволялося водити по таблиці пальцем або олівцем).*

Було зафіксовано час, затрачений на кожну таблицю (за допомогою секундоміра), а також допущені помилки. Середній час виконання завдання за однією таблицею в нормі становить 30–40 с.

Темп виконання в нормі рівномірний. Зниження темпу та збільшення помилок при виконанні останніх таблиць вказує на виснаження рівня розумової працездатності. Пропуски чисел, вказування однієї цифри замість іншої свідчать про недостатню концентрацію уваги.

*Методика запам'ятовування десяти слів О. Р. Лурія* спрямована на оцінку стану вербальної пам'яті. Стимулювальним матеріалом є набір з 10 слів, не пов'язаних між собою за значенням та емоційно нейтральних.

Слова для пацієнтів зачитували чітко, без емоційного забарвлення, з інтервалом в 1 с. Після першого відтворення слів пацієнтом список зачитували знову, і учасник повторював. Цю процедуру виконували 5 разів. Дослідження завершувалось після 5-го відтворення слів пацієнтом або тоді, коли він називав увесь ряд слів (якщо це ставалося раніше).

Відстрочене відтворення (довготривалу пам'ять) було оцінено через 50–60 хв після останнього прочитання слів. Пацієнта не попереджали про необхідність надовго запам'ятовувати слова.

При оцінці результатів звертали увагу на:

- Обсяг безпосереднього відтворення — кількість слів, що відтворюється після першого прочитання (норма  $7 \pm 2$  слова). Цей показник характеризує короткочасну вербальну пам'ять.
- Обсяг відстроченого відтворення — кількість слів, що відтворюється хворим через 50–60 хв після останнього прочитання. Цей показник характеризує довготривалу вербальну пам'ять.

*Тест запам'ятовування фігур* застосовують для оцінки стану зорової пам'яті. Він складається з двох етапів: запам'ятовування та розпізнавання геометричних фігур. На першому етапі учаснику показують картку, на якій

зображено 9 геометричних фігур, і просять уважно розглянути їх та спробувати запам'ятати. Час на запам'ятовування обмежений до 30 с.

На другому етапі учаснику дають іншу картку, яка містить 15 фігур: 9 із них повторюють ті, що були на першій картці, а 6 є новими. Завдання полягає у визначенні фігур, які вже були представлені на першій картці.

Результати оцінюють таким чином:

- якщо знайдено 7 або більше фігур — зорову пам'ять вважають нормальною;
- 5–6 фігур — легке зниження пам'яті;
- 3–4 фігури — помірне зниження;
- менш ніж 2 фігури — суттєве порушення зорової пам'яті.

*Montreal Cognitive Assessment (МОСА)* оцінює різні когнітивні аспекти: увагу та концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок та орієнтацію. Тест складається з 11 завдань: альтернативне з'єднання цифр і літер; копіювання куба; малювання годинника; називання тварин; запам'ятовування слів; повторення цифр у прямому та зворотному порядку; реакція на літеру А; серійне віднімання цифри 7; повторення речень, вербальна швидкість; абстрактне мислення; повторення запам'ятованих слів та орієнтація в часі й просторі. Тривалість оцінювання близько 10–15 хв.

Інтерпретація результатів: 26–30 балів рахують як норму, менш ніж 26 балів — як підозру на КП. Результати слід інтерпретувати з урахуванням клінічного контексту.

*Короткий тест для оцінки КФ (MMSE)* — це короткий скринінговий тест для кількісної оцінки КП і фіксування когнітивних змін із плином часу. Тест MMSE складається з 22 простих запитань або завдань, згрупованих у 5 когнітивних груп: орієнтація в часі й просторі, реєстрація (фіксація в пам'яті), увага та рахування, згадування, мова.

Інтерпретація результатів: можлива максимальна кількість балів — 30; рівень порушення залежно від кількості набраних балів:

- 24–30 (відсутні КП);
- 18–24 (легкі КП);
- 0–17 (тяжкі КП).

Усім учасникам дослідження проводили нейровізуалізацію головного мозку за допомогою МРТ з подальшим розрахунком індексів для встановлення ступеня атрофії головного мозку:

1. *Міжпівкулевий індекс* (frontal interhemispheric fissure ratio — FFR) розраховували шляхом ділення найбільшого значення ширини міжпівкулевої борозни на транспінеальний внутрішньочерепний діаметр. Для цього можна використовувати будь-яке зображення, що демонструє лобові частки головного мозку.
2. *Індекс Сільвієвої борозни* (Sylvian fissure ratio — SFR) обчислювали шляхом ділення середнього значення найбільшої ширини Сільвієвої борозни на транспінеальний внутрішньочерепний діаметр. Для цього використовували зображення, що демонструє найширшу Сільвієву борозну.
3. *Міжфронтальний індекс* (bifrontal ratio — BFR) обчислювали шляхом ділення відстані між верхівками передніх рогів бічних шлуночків на внутрішній діаметр черепа, що проходить на тому самому рівні.
4. *Міжкаудальний індекс* (bicaudate ratio — BCR) вимірювали шляхом ділення відстані між бічними шлуночками (їхніми передніми рогами) на рівні голівок хвостатих ядер на внутрішній діаметр черепа на тому самому рівні.

Перші два індекси (FFR та SFR) використовували для визначення ступеня кіркової атрофії, останні два (BFR та BCR) — для визначення ступеня підкіркової атрофії.

### 2.2.2. Методи математично-статистичного аналізу отриманих результатів

Статистичне оброблення було виконано за допомогою пакетів програм LibreOffice та R (версія 4.4.0) (додаток 1). Перевірку типу розподілу кількісних даних виконували за допомогою тесту Шапіро — Вілка. З урахуванням непараметричного типу розподілу всіх кількісних даних у дослідженні було застосовано методи непараметричної статистики. Для презентації кількісних даних використовували медіану з 25 і 75-м перцентилями (Me [25%; 75%]). Порівняння кількісних даних між групами проводили за допомогою тесту Манна — Вітні. Достовірність тренду кількісних показників під час порівняння між трьома групами й більше підтверджували за допомогою тесту Джонкхіра — Терпстри. Якісні дані представляли у вигляді  $n$  (%). Порівняння якісних даних між групами виконували за допомогою тесту Хі-квадрат Пірсона без поправки Йетса на безперервність.

Для кількісних показників проводили обчислення непараметричного рангового коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r_s$ ). При значеннях коефіцієнта кореляції  $> 0,7$  кореляційний зв'язок вважали сильним, при значеннях  $0,3-0,69$  — середньої сили, при значеннях  $< 0,3$  — слабким. Для прогнозування показників МОСА та MMSE використовували рангову регресію (додаток 2). Для презентації результатів рангової кореляції використовували інтерсепт, коефіцієнт регресії та значення  $p$  для кожного предиктора.

КД діагностували на підставі показників тесту МОСА 24 і нижче балів. Для прогнозування КП та показника EDSS  $\geq 3,0$  проводили уніваріантний логістичний регресійний аналіз з обчисленням відношення шансів з 95% довірчим інтервалом (ВШ (95% ДІ)). Статистично значущі предиктори, за даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу, було включено в множинну логістичну регресійну модель. Після одночасного додавання всіх

предикторів до множинної логістичної регресійної моделі проводили покрокове виключення предикторів із моделі на підставі показника AIC (Akaike Information Criterion) до отримання статистично значущої моделі. Враховуючи взаємопов'язаність між собою результатів різних спроб тесту Шульте та тесту десяти слів Лурія, ці показники не були включені до переліку потенційних предикторів у множинній логістичній регресійній моделі. При включенні індексів підкіркової (BCR, BFR) та кіркової (SFR, FFR) атрофії до логістичної регресійної моделі значення індексів були помножені на 1000, що відображено в таблицях з описом результатів. Це було зроблено для отримання читабельних значень ВШ (95% ДІ) з огляду на малі абсолютні значення індексів.

Для оцінки дискримінаційної здатності предикторів у дослідженні проводили ROC-аналіз з обчисленням площі під ROC-кривою (Area Under the Curve (AUC)) з 95% ДІ. Якщо площа під кривою була в межах 0,9–1,0, то якість моделі вважали відмінною, якщо в межах 0,8–0,9 — дуже хорошою, якщо в межах 0,7–0,8 — хорошою, якщо в межах 0,6–0,7 — середньою, а якщо в межах 0,5–0,6 — незадовільною. Порівняння ROC-кривих проводили за методикою DeLonghi et al. (додаток 3).

Для дослідження взаємозв'язку між групою пацієнта за показником EDSS / КД, порядковим номером спроби тесту Шульте / тесту десяти слів Лурія та результатом тесту використовували лінійну модель зі змішаними ефектами (mixed effects model) з випадковим відтином і нахилом (додаток 4). Як фіксовані ефекти використовували належність до групи за показником EDSS / наявність КД та порядковий номер спроби тесту; як випадкові ефекти — належність результатів тесту одному пацієнту. Враховуючи, що авторами програмного забезпечення для обчислення змішаних моделей було обрано не надавати рівень  $p$  для характеристики коефіцієнтів моделей, інтерпретація статистичної значущості коефіцієнтів проводили на підставі значення показника  $t$ : при значенні  $t > 1,96$  рівень статистичної значущості був прийнятий  $< 0,05$ , при значенні  $t > 2,6$  —  $p < 0,01$ . Порівняння лінійних моделей зі змішаними ефектами проводили за допомогою тесту ANOVA.

Критичним рівнем  $p$  при перевірці статистичних гіпотез було обрано  $< 0,05$ .

**Висновок за розділом.** Дослідження охоплювало п'ять етапів, які передбачали аналіз літературних джерел за темою дослідження, визначення обсягу вибірки, проспективне клініко-неврологічне, нейропсихологічне та нейровізуалізаційне обстеження учасників, а також наступний статистичний аналіз отриманих результатів.

У дослідження було залучено 93 пацієнти із встановленим діагнозом «Розсіяний склероз, рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу» віком від 18 до 65 років, з яких 56 (60,2%) — жінки, а 37 (39,8%) — чоловіки. Медіана віку учасників становила 37,0 [32,0; 42,0] років, із найбільшою часткою пацієнтів у віковій групі 30–39 років — 38 осіб (40,9%).

Спостерігалися характерні для РППС епідеміологічні особливості з переважанням у структурі жінок віком 30–39 років. Загальне співвідношення жінок до чоловіків становило 1,5 : 1, а у віковій групі 50+ років досягло 2 : 1.

Пацієнти були розподілені на дві основні групи відповідно до результатів оцінки за EDSS (група 1) та шкалою МОСА (група 2), які, своєю чергою, мали по дві підгрупи.

Усі пацієнти пройшли нейропсихологічне тестування з використанням валідизованих шкал (МОСА, MMSE, методика Шульте, тест десяти слів Лурія, тест запам'ятовування фігур), а також нейровізуалізаційне обстеження для визначення ступеня кіркової та підкіркової атрофії головного мозку за індексами FFR, SFR, BFR, BCR.

### РОЗДІЛ 3

## ЗАСТОСУВАННЯ КОРОТКИХ КОГНІТИВНИХ СКРИНІНГ-ТЕСТІВ ДЛЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ІЗ РЕЦИДИВУЮЧО-РЕМІТУЮЧИМ ТИПОМ ПЕРЕБІГУ

Серед когнітивних симптомів одним із найпоширеніших є порушення пам'яті, яке супроводжує пацієнтів з РС у 40–60% випадків. Ці порушення характеризуються розладами і вербальної епізодичної пам'яті, і візуально-просторових функцій. У всіх клінічних формах РС виникають труднощі із запам'ятовуванням інформації. Порушення пам'яті навіть за умови збереженої швидкості оброблення інформації супроводжують до 20% пацієнтів з РРРС.

Починаючи ще з ранніх етапів захворювання, пацієнти зіштовхуються з проблемою концентрації та розподілу уваги. Це проявляється в складнощах зосередження протягом тривалого часу на одному завданні, потребі в додатковому часі для аналізу отриманої інформації або прийняття рішення, труднощах із переходом між різними завданнями або утриманням уваги в умовах, де є багато чинників, що відволікають. Через дегенеративні процеси в нервовій системі, атрофію та утворення запальних осередків у ЦНС рівень уваги часто має тенденцію до зниження.

З метою визначення ранньої КД у пацієнтів з РРРС було проведено оцінку ефективності тесту запам'ятовування десяти слів О. Р. Лурія та таблиць Шульте. Для цього всіх учасників дослідження розподілили на дві підгрупи: 2.1 ( $n = 81$ ) — пацієнти без КД, що мали за результатами МоСА тесту  $\geq 26$  балам, та 2.2 ( $n = 12$ ) — пацієнти з КП й результатом МоСА тесту  $\leq 24$  балам.

Проведений аналіз динаміки виконання п'яти послідовних спроб тесту Шульте в пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу РС дав змогу виявити характерні відмінності в когнітивній продуктивності між підгрупами (рис. 3.1).

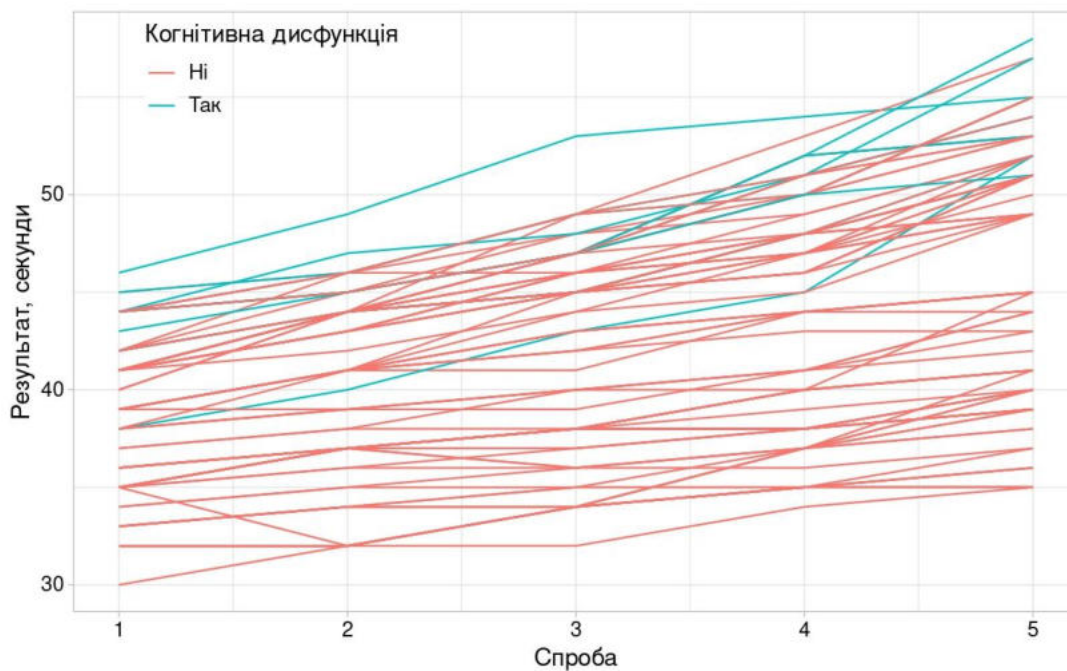


Рисунок 3.1. Результати п'яти спроб тесту Шульте залежно від наявності КД

У першій спробі пацієнти підгрупи 2.1 демонстрували середній результат 40 с [36; 44], тоді як у пацієнтів підгрупи 2.2 середні значення перебували на рівні 43 с [42; 45]. Це свідчить про різницю в рівні уваги та швидкості оброблення інформації вже на вихідному етапі дослідження.

Починаючи з другої та третьої спроб у пацієнтів із підгрупи 2.2 спостерігалось суттєво швидше зростання часу на виконання завдань.

У підгрупі 2.1 час на виконання завдань збільшувався поступово в середньому на 1–2 с між спробами, натомість у підгрупі 2.2 з КД приріст часу на виконання завдань становив від 3 до 5 с. Така динаміка вказує на швидкий розвиток когнітивного виснаження при повторному навантаженні.

Найбільш виражена різниця між підгрупами спостерігалася в четвертій та п'ятій спробах: пацієнти підгрупи 2.1 демонстрували помірне зростання часу виконання завдання в середньому до 45 с [38; 51], тоді як пацієнти підгрупи 2.2 мали зростання середнього часу виконання завдань до 52 с [50; 55] ( $p < 0,01$ ). Отже, різниця між середніми значеннями підгруп у п'ятій спробі перевищувала 5 с.

Крім того, варто відзначити візуальну особливість: у пацієнтів із КД спостерігалася більша варіабельність індивідуальних траєкторій — частина з них демонструвала стабільно високі значення часу протягом усіх спроб, тоді як інші — стрімке погіршення показників до п'ятої спроби.

Отримані дані вказують, що за допомогою виконання п'яти спроб тесту Шульте можна оцінити рівень стійкості уваги.

Зростання часу на виконання, особливо під час четвертої та п'ятої спроб, слід вважати важливим діагностичним маркером ранньої КД у пацієнтів з РРРС, навіть за умови збереженого базового рівня уваги.

Відмінність медіани результатів тесту Шульте в кожній спробі між порівнюваними підгрупами була статистично значущою ( $p < 0,01$ ) (рис. 3.2).

Було виявлено статистично значуще зростання результатів тесту з кожною наступною спробою в обох групах за результатами тесту Джонкхіра — Терпстри ( $p < 0,01$ ).

Міжквартильний розмах значень результатів тесту Шульте в пацієнтів із КД ширший, ніж у пацієнтів без порушень, що вказує на більшу варіабельність когнітивних можливостей усередині цієї підгрупи.

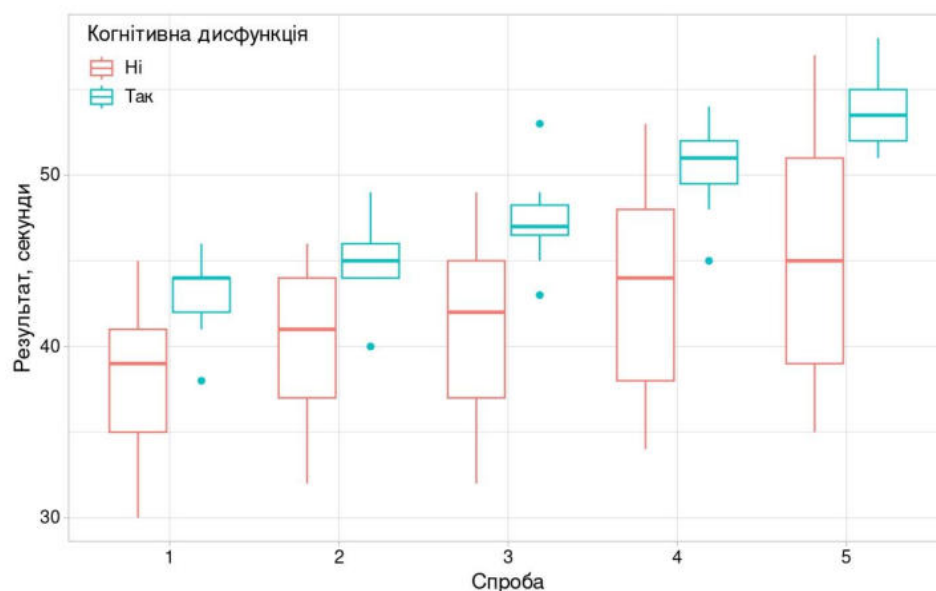


Рисунок 3.2. Медіани з 25 і 75-м перцентиллями результатів п'яти спроб тесту Шульте залежно від наявності КД

Збільшення медіани з кожною наступною спробою підтверджує тенденцію до зниження когнітивної витривалості.

Пацієнти підгрупи 2.2 мали в середньому на 3,64 с вищий результат тесту Шульте. Кожна наступна спроба супроводжувалась зростанням тривалості проходження тесту в середньому на 1,12 с для пацієнтів обох підгруп. Зростання результату тесту Шульте з кожною спробою для пацієнтів із КД було в середньому на 0,96 с вищим, ніж для пацієнтів без порушень. Значення  $t$  для всіх описаних вище показників було  $> 2,6$ , відповідно, їх вважали статистично значущими з рівнем достовірності ( $p < 0,01$ ) (табл. 3.1).

Отже, результати дослідження підтверджують, що тест Шульте є чутливим і ефективним інструментом для раннього виявлення й оцінки КП. Зростання часу виконання завдання, особливо на останніх спробах, може слугувати показником КД у пацієнтів з РРРС.

Таблиця 3.1

**Результати лінійної моделі зі змішаними ефектами  
для дослідження впливу наявності КД  
та порядкового номера спроби тесту Шульте на його результати**

<b>Параметр</b>	<b>Коефіцієнт регресії</b>	<b>Стандартна похибка</b>	<b>Значення <i>t</i></b>
Інтерсепт	36,24	0,35	104,53
КД (так / ні)	3,64	0,97	3,77
Спроба	1,69	0,08	20,20
КД (так / ні): спроба (взаємодія)	0,96	0,23	4,18

Виявлення зниження когнітивної витривалості, тобто здатності зберігати ефективність розумової активності при тривалому навантаженні, є особливо важливим для щоденного функціонування та якості життя пацієнтів з РРРС і має цінне прогностичне й клінічне значення.

Аналіз динаміки виконання тесту десяти слів О. Р. Лурія в пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу РС залежно від наявності КД дав змогу простежити характерні відмінності в процесах короткотривалої вербальної пам'яті, навчання та збереження інформації, враховуючи результати кожного окремого пацієнта (рис. 3.3).

У першій спробі більшість пацієнтів підгрупи 2.1 відтворювали в середньому 7 слів [6; 8], тоді як пацієнти підгрупи 2.2 переважно називали в середньому лише 5 слів [4; 6]. Це вказує на різницю в обсязі короткотривалої пам'яті вже на вихідному етапі дослідження. У другій та третій спробах пацієнти підгрупи 2.1 продемонстрували стабільний результат — 8 [7; 9] та 8 [7; 9] слів відповідно, тоді як пацієнти підгрупи 2.2 з КП — 5 [5; 6] та 6 [5; 6] слів.

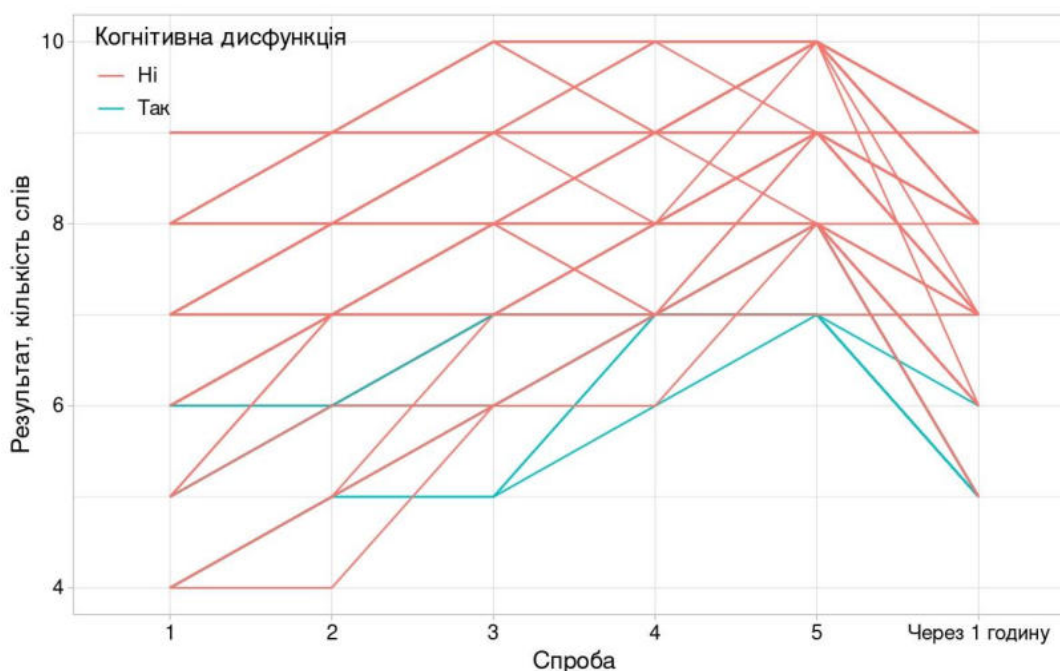


Рисунок 3.3. Результати шести спроб тесту десяти слів Лурія залежно від наявності КД

На четверту спробу в пацієнтів підгрупи 2.1 без когнітивних дисфункцій спостерігалось зростання кількості правильно названих слів у середньому до 9 [8; 10], у пацієнтів підгрупи 2.2 з когнітивними дисфункціями позитивна динаміка також мала місце, однак була менш вираженою із середнім результатом 7 слів [6; 7], що вказує на порушення короткотривалої пам'яті.

Найвищі значення в обох підгрупах зафіксовано в п'ятій спробі. У підгрупі 2.1 практично всі пацієнти досягли максимального результату, називаючи в середньому 9 слів [8; 10], тоді як пацієнти підгрупи 2.2 залишились на рівні 7 слів [6; 8]. Саме на цьому етапі спостерігається найбільша різниця між групами.

Проте ключове значення мала повторна спроба через 1 год. У пацієнтів підгрупи 2.1 без когнітивних дисфункцій фіксувалося лише незначне зниження результатів — у середньому на 1–2 слова (середня кількість названих слів 8 [7; 9]). Натомість у підгрупі 2.2 з когнітивними дисфункціями відтворення значно

погіршилося — середній рівень 5 слів [4; 5], що відповідає рівню першої спроби ( $p < 0,01$ ). Це вказує на порушення механізмів закріплення інформації в довготривалій пам'яті, тобто на когнітивну нестійкість.

Отже, у пацієнтів підгрупи 2.1 спостерігається типова «крива навчання» з високою здатністю до запам'ятовування й частковим збереженням інформації. У пацієнтів підгрупи 2.2 відзначається поступове, але обмежене запам'ятовування, менша ефективність навчального ефекту та схильність до швидкої втрати частини інформації після інтервалу часу. Найінформативнішою є саме п'ята спроба (максимальна продуктивність) і повторне тестування через 1 год (оцінка стійкості пам'яті).

Аналіз діаграми типу «ящик із вусами» з результатами шести спроб тесту десяти слів Лурія підтвердив визначені на попередньому рисунку зміни (рис. 3.4).

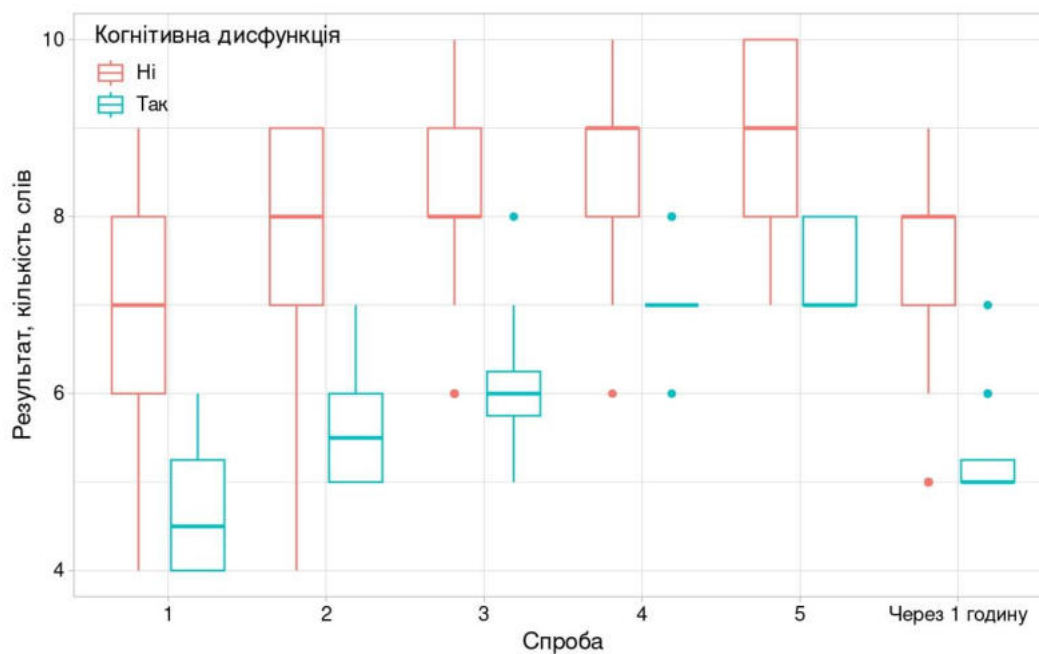


Рисунок 3.4. Медіани з 25 і 75-м перцентиллями результатів шести спроб тесту десяти слів Лурія залежно від наявності КД

Відзначено, що медіани кількості слів, названих пацієнтами підгрупи 2.2, були нижчими, ніж у пацієнтів підгрупи 2.1. Відмінності медіан між підгрупами були статистично значуще нижчими ( $p < 0,01$ ). Враховуючи, що оцінка результатів тесту через 1 год призводила до втрати лінійної залежності між спробою тесту та його результатом, аналіз змішаних моделей проводили без урахування останньої спроби.

Після виключення спроби проходження тесту через 1 год, тест Джонкхіра — Терпстри показав статистично значуще зростання медіан із кожною наступною спробою ( $p < 0,01$ ).

Встановлено, що навіть у разі зростання кількості названих слів в обох підгруп із кожною спробою, пацієнти підгрупи 2.2 систематично демонстрували нижчі результати. Важливо, що в цій підгрупі «ящики» були нижчими та коротшими, що свідчить про однорідніше зниження рівня пам'яті. Пацієнти підгрупи 2.2 з КД мали в середньому на 2,58 названого слова нижчий результат тесту десяти слів Лурія.

Кожна наступна спроба супроводжувалась зростанням результату тесту в середньому на 0,46 названого слова для пацієнтів обох підгруп. Зростання результату тесту десяти слів Лурія з кожною спробою для пацієнтів підгрупи 2.2 було в середньому на 0,22 названого слова вище, ніж для пацієнтів підгрупи 2.1. Ця знахідка підтверджується порівнянням медіан результатів тесту: у кожній наступній спробі різниця між медіанами переважно зменшувалась.

Важливо, що після повторення тесту через 1 год зниження медіани результатів у пацієнтів із КД також було більшим, ніж у пацієнтів без КП. Значення модуля  $t$  для всіх описаних вище показників було  $> 2,6$ , відповідно, вони вважались статистично значущими з рівнем достовірності  $p < 0,01$  (табл. 3.2).

Отже, тест десяти слів Лурія є чутливим методом для виявлення порушень коротко- та довготривалої вербальної пам'яті в пацієнтів з РРРС та

має високу прогностичну цінність. Менший обсяг початкового відтворення, уповільнене навчання та виражене зниження результатів через 1 год в пацієнтів із КД свідчать про знижену когнітивну пластичність та нестабільність пам'яті, що може бути раннім маркером подальшого прогресування КП.

Таблиця 3.2

**Результати лінійної моделі зі змішаними ефектами  
для дослідження впливу наявності КД  
та порядкового номера спроби тесту десяти слів Лурія на результати тесту**

Параметр	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Значення <i>t</i>
Інтерсепт	6,75	0,17	39,62
КД (так / ні)	-2,58	0,47	-5,43
Спроба	0,46	0,02	19,32
КД (так / ні): спроба (взаємодія)	0,22	0,07	3.32

**Висновок за розділом.** Було встановлено ранню появу когнітивних дисфункцій у вигляді порушень коротко- та довготривалої пам'яті, концентрації уваги та когнітивної витривалості в пацієнтів із РРРС.

Тест Шульте довів свою ефективність для виявлення ранніх змін уваги та тривалої концентрації. Зростання часу виконання завдання в серії з п'яти спроб, особливо на четвертій і п'ятій спробах, є чутливим методом для виявлення зниження когнітивної продуктивності та виснаження. Пацієнти з КД демонстрували не лише вищі абсолютні показники часу, а й більшу варіабельність індивідуальних результатів.

Тест запам'ятовування десяти слів О. Р. Лурія дав змогу виявити значущі відмінності в процесах коротко- та довготривалої пам'яті. Пацієнти з КД

демонстрували нижчі результати на всіх етапах тестування, меншу здатність до навчання та зниження результатів під час повторної спроби через 1 год, що свідчить про знижену когнітивну пластичність і стійкість.

Обидва тести виявили статистично значущі відмінності між підгрупами з та без КД ( $p < 0,01$ ). Встановлено, що динаміка змін результатів упродовж повторних спроб є інформативним критерієм для ранньої діагностики когнітивних розладів навіть за відносно збережених загальних КФ за результатами скринінгових опитувальників.

Отримані результати підтверджують доцільність використання коротких когнітивних тестів, таких як тест Шульте та тест десяти слів Лурія, як скринінгових інструментів для ранньої діагностики КП у пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу РС.

## РОЗДІЛ 4

### ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ КОГНІТИВНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ТА РІВНЕМ НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ІЗ РЕЦИДИВУЮЧО-РЕМІТУЮЧИМ ТИПОМ ПЕРЕБІГУ

У дослідженнях зазначено, що прогресуючі порушення моторних функцій у пацієнтів з РС часто супроводжуються когнітивними розладами, які стають усе більш вираженими із часом.

Розуміння взаємозв'язку між моторними та когнітивними порушеннями при РС є ключовим для розроблення комплексного підходу до лікування. Когнітивна терапія, спрямована на покращення уваги, пам'яті та виконавчих функцій, у поєднанні з фізичною реабілітацією, може значно підвищити адаптаційні можливості пацієнтів.

Було проведено оцінку динаміки когнітивних тестів (тест Шульте та тест десяти слів Лурія) у пацієнтів з РС залежно від рівня неврологічного дефіциту, визначеного за допомогою шкали EDSS.

Усіх учасників дослідження було розподілено на дві підгрупи: 1.1 ( $n = 43$ ) — пацієнти з результатами EDSS  $\leq 3$  та 1.2 ( $n = 50$ ) — пацієнти з результатами EDSS  $\geq 3$ .

Дослідження динаміки когнітивних тестів за показником EDSS виявило важливі закономірності, які підтверджують тісний взаємозв'язок між рівнем неврологічного дефіциту та когнітивними можливостями пацієнтів з РС.

Зміну часу виконання тесту Шульте протягом п'яти послідовних спроб у пацієнтів із різним рівнем неврологічного дефіциту, згідно з розподілом за шкалою EDSS, відображено на рисунку 4.1.

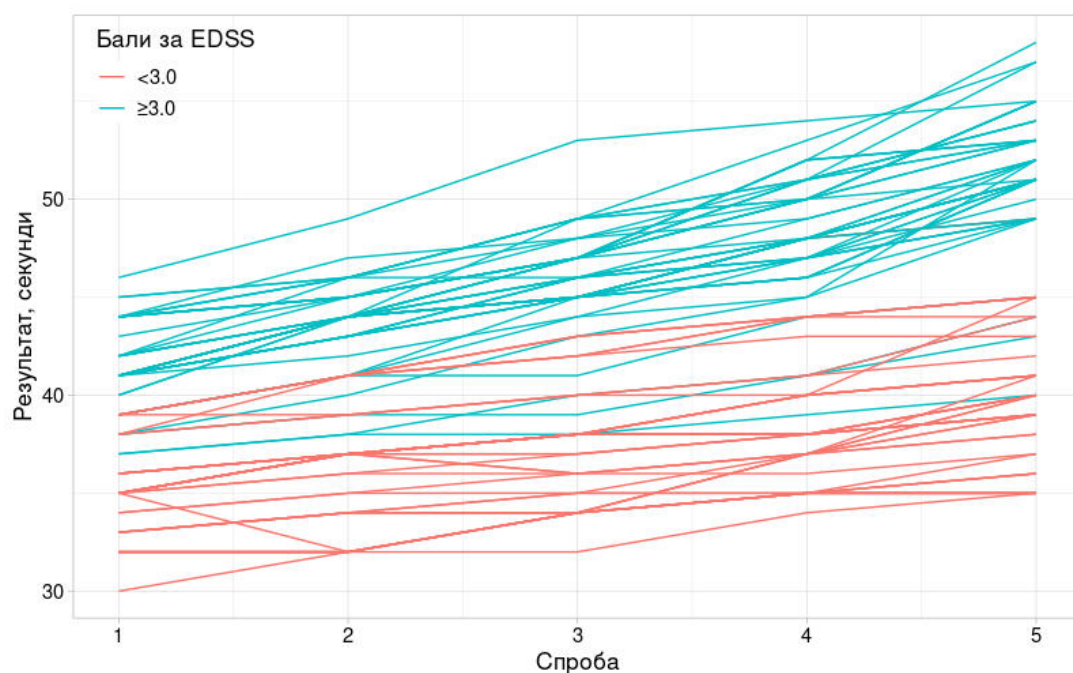


Рисунок 4.1. Результати п'яти спроб тесту Шульте залежно від бала за EDSS

Виявлено чіткий зв'язок між рівнем неврологічного дефіциту та КП. Уже на першій спробі пацієнти підгрупи 1.1 демонстрували кращі результати — в середньому 40 с [36; 44], тоді як пацієнти підгрупи 1.2 — довший час виконання завдань, 43 с [42; 48]. Це свідчить про наявність КП у групі з вищим рівнем інвалідизації навіть на вихідному етапі дослідження.

З другої по третю спробу темп погіршення результатів був помітно вищим у пацієнтів підгрупи 1.2: середній приріст часу становив 3–5 с між спробами, тоді як у підгрупі 2.1 він не перевищував 1–2 с. Це вказує на знижену стійкість уваги в пацієнтів із тяжкими неврологічними порушеннями.

Найбільш виражені розбіжності між підгрупами зафіксовано в четвертій та п'ятій спробах. У пацієнтів підгрупи 1.1 результати на четверту та п'яту спроби залишалися стабільними або дещо зростали до 43 [40; 49] та 44 с [41; 50] відповідно, тоді як у підгрупі 1.2 показники досягали 49 [46; 52] та 51 с [48; 54], що підтверджує прогресуюче виснаження когнітивних ресурсів у пацієнтів із вираженим неврологічним дефіцитом ( $p < 0,01$ ).

У підгрупі 1.2 зафіксовано більшу неоднорідність динаміки: частина пацієнтів демонструвала стабільно уповільнене виконання, тоді як інша — послідовне погіршення результатів упродовж серії спроб. Ця особливість додатково свідчить про гетерогенність проявів КД, тісно пов'язаної з рівнем неврологічного ураження.

Медіани та 25 і 75-й перцентилі результатів тесту Шульте зростали з кожною наступною спробою, що підтверджує прогресуюче виснаження розумової працездатності (рис. 4.2).

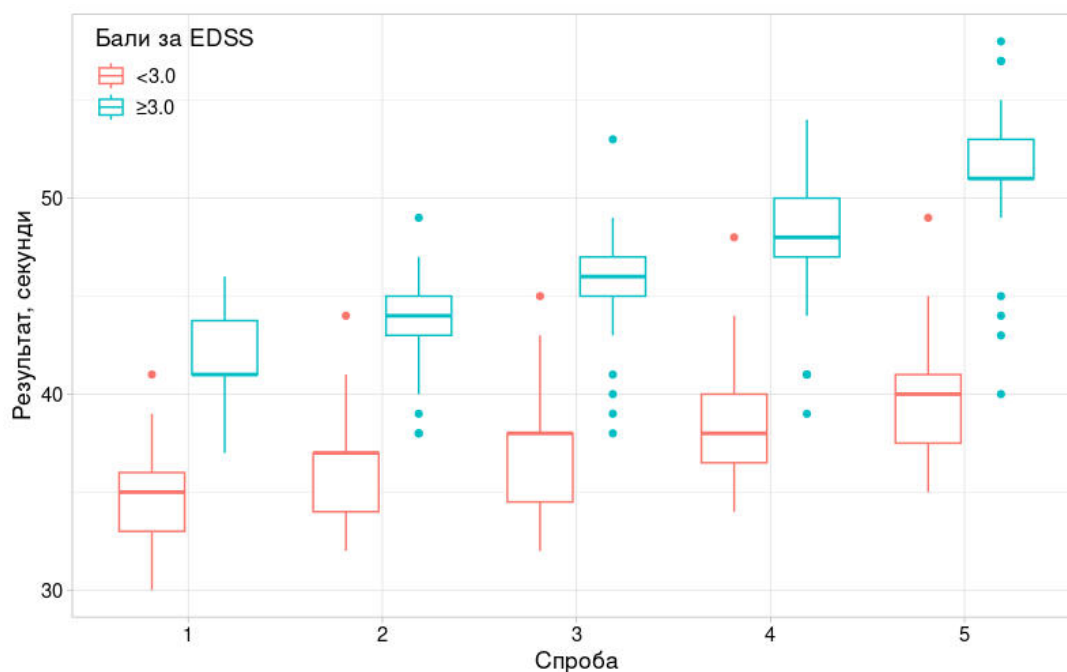


Рисунок 4.2. Медіани з 25 і 75-м перцентиліями результатів п'яти спроб тесту Шульте залежно від бала за EDSS

Збільшення показників інтерквартильних перцентилів (25 та 75-го) вказує на те, що розкид результатів між пацієнтами також зростає, підкреслюючи індивідуальні особливості перебігу когнітивного виснаження.

Виявлено статистично значущу відмінність між результатами усіх спроб тесту Шульте в обох підгрупах за балом EDSS ( $p < 0,01$ ). Також було

встановлено статистично значуще зростання результату тесту Шульце з кожною наступною спробою в обох підгрупах за балом EDSS, за результатами тесту Джонкхіра — Терпстри ( $p < 0,01$ ).

Пацієнти з балом за EDSS  $\geq 3,0$  мали в середньому на 4,83 с вищий результат тесту Шульце. Кожна наступна спроба супроводжувалась зростанням результату тесту Шульце в середньому на 1,12 с. Зростання результату тесту Шульце з кожною спробою для пацієнтів із балом за EDSS  $\geq 3,0$  було в середньому на 1,29 с вищим, ніж для пацієнтів із балом за EDSS  $< 3,0$ . Значення  $t$  для всіх описаних вище показників було  $> 2,6$ , відповідно, їх вважали статистично значущими з рівнем достовірності  $p < 0,01$  (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Результати лінійної моделі зі змішаними ефектами  
для дослідження впливу бала EDSS та порядкового номера  
спроби тесту Шульце на його результати**

Параметр	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Значення $t$
Інтерсепт	34,11	0,35	96,91
Бал EDSS $\geq 3,0$ (так / ні)	4,83	0,48	10,06
Спроба	1,12	0,08	14,56
Бал EDSS $\geq 3,0$ (так / ні): спроба (взаємодія)	1,29	0,11	12,20

Зростання часу виконання тесту Шульце з кожною наступною спробою вказує на виснаження когнітивних ресурсів, особливо за умови, що завдання повторюється. Більш виражений темп зростання часу в підгрупі 1.2 підтверджує, що високий рівень неврологічного дефіциту асоціюється зі зниженням уваги. Пацієнти з вищими балами EDSS мали повільніший темп

виконання завдання, що свідчить про порушення швидкості оброблення інформації та сенсорно-моторної координації.

Отже, отримані результати підтверджують наявність статистично та клінічно значущого зв'язку між рівнем неврологічного дефіциту (EDSS) та КП, що визначаються і як зниження базового рівня продуктивності, і як швидке когнітивне виснаження під час повторного навантаження.

Аналіз результатів тесту десяти слів Лурія в пацієнтів з РС показав суттєві відмінності в КФ залежно від рівня неврологічного дефіциту за шкалою EDSS (рис. 4.3).

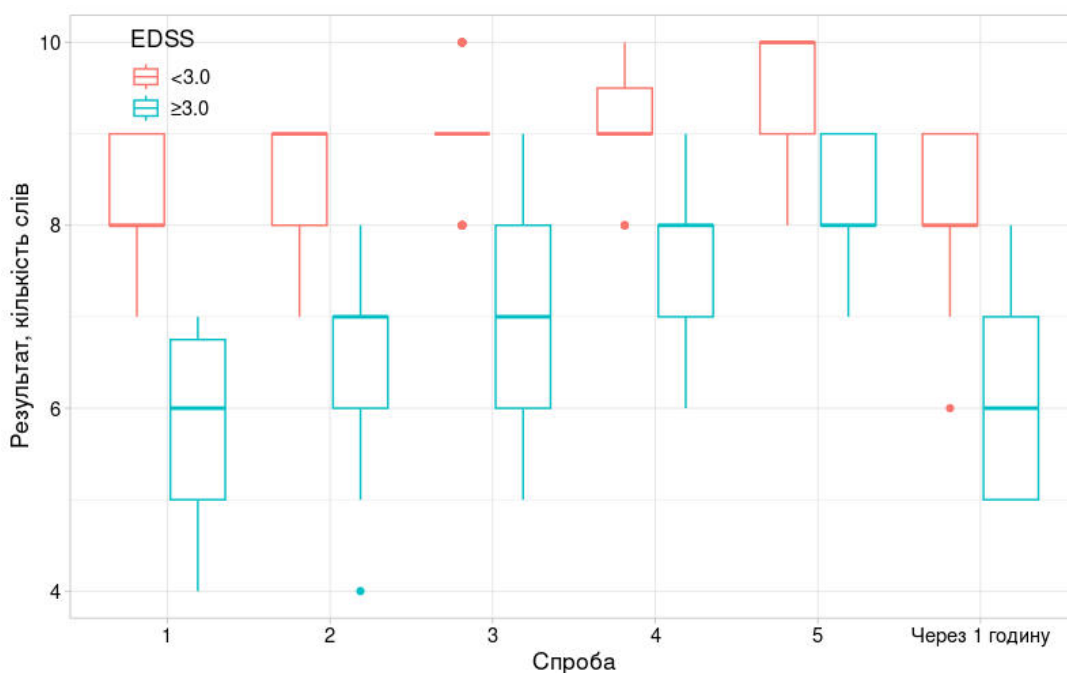


Рисунок 4.3. Медіани з 25 і 75-м перцентилями результатів шести спроб тесту десяти слів Лурія залежно від наявності КД

З кожною наступною спробою різниця медіан результату тесту Лурія між підгрупами зменшувалась. Для пацієнтів підгрупи 1.2 зменшення медіани результатів тесту через 1 год було значнішим, ніж для пацієнтів підгрупи 1.1. Медіани результатів тесту в пацієнтів із балом за EDSS  $\geq 3,0$  були вищими, ніж у порівнюваній підгрупі. Відмінності медіан між підгрупами були статистично

значуще нижчими ( $p < 0,01$ ). Після виключення спроби проходження тесту через 1 год, тест Джонкхіра — Терпстри показав статистично значуще зростання медіан в обох групах із кожною наступною спробою ( $p < 0,01$ ).

Пацієнти з балом за EDSS  $\geq 3,0$  мали в середньому на 2,72 названого слова нижчий результат тесту десяти слів Лурія, ніж пацієнти з балом за EDSS  $< 3,0$ . Це свідчить про збереження кращих когнітивних резервів у пацієнтів із меншим неврологічним дефіцитом. Кожна наступна спроба супроводжувалась зростанням результату тесту в середньому на 0,35 названого слова для пацієнтів обох підгруп.

Зростання результату тесту десяти слів Лурія з кожною спробою для пацієнтів із балом за EDSS  $\geq 3,0$  було в середньому на 0,26 названого слова вище, ніж для пацієнтів із балом за EDSS  $< 3,0$ , що вказує на здатність до навчання навіть за наявного когнітивного дефіциту. Значення модуля  $t$  для всіх описаних вище показників було  $> 2,6$ , відповідно, їх вважали статистично значущими з рівнем достовірності  $p < 0,01$  (табл. 4.2). Пацієнти з вищим балом EDSS мають суттєві труднощі із засвоєнням нової інформації. Це проявляється як у меншій кількості слів, запам'ятованих після першої спроби, так і в обмеженій здатності до покращення результатів у повторних спробах. Пацієнти з високим рівнем неврологічного дефіциту забувають більше інформації через проміжок часу, що вказує на труднощі в збереженні вербальної пам'яті.

Отже, результати підтверджують наявність чіткого зв'язку між рівнем неврологічного дефіциту (за шкалою EDSS) та вираженістю КП, оцінених за допомогою тесту на запам'ятовування десяти слів Лурія.

Це відображено як у початкових показниках, так і в динаміці запам'ятовування та утримання інформації.

**Результати лінійної моделі зі змішаними ефектами для дослідження впливу бала EDSS та порядкового номера спроби тесту десяти слів Лурія на його результати**

Параметр	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Значення <i>t</i>
Інтерсепт	7,88	0,17	46,55
Бал EDSS $\geq$ 3,0 (так / ні)	-2,72	0,23	-11,79
Спроба	0,35	0,03	12,34
Бал EDSS $\geq$ 3,0 (так / ні): спроба (взаємодія)	0,26	0,04	6,72

Отримані результати дослідження підтверджують наявність тісного взаємозв'язку між рівнем неврологічного дефіциту, оціненого за шкалою EDSS, та вираженістю КП у пацієнтів з РС. Зниження КФ спостерігалось не лише за абсолютними показниками виконання тестів, а й у їхній динаміці, зокрема, в умовах повторного когнітивного навантаження. Це дає змогу розглядати когнітивні тести як чутливі маркери функціонального стану пацієнтів з РС.

Значне зростання часу виконання тесту Шульте з кожною наступною спробою, особливо в пацієнтів з EDSS  $\geq$  3,0, свідчить про швидке виснаження когнітивних ресурсів і знижену увагу, що має безпосередній вплив на щоденну активність таких пацієнтів. Аналогічно, нижчі результати в тесті запам'ятовування десяти слів Лурія, а також гірша здатність до утримання вербального матеріалу через 1 год вказують на порушення короткочасної та довготривалої пам'яті, асоційовані з вищим рівнем неврологічного ураження.

Клінічно важливим є той факт, що навіть у пацієнтів із помірним рівнем інвалідизації (EDSS < 3,0) простежується тенденція до когнітивного виснаження, хоча воно менш виражене. Це підтверджує необхідність раннього

виявлення КД в пацієнтів з РС, навіть при мінімальному неврологічному дефіциті.

**Висновок за розділом.** Виявлено достовірний зв'язок між рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS та КП в пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу РС. Пацієнти з  $EDSS \geq 3,0$  демонстрували нижчі результати в когнітивних тестах (Шульте, тест десяти слів Лурія) та вищу вразливість до когнітивного виснаження в разі повторного навантаження.

Зниження когнітивної витривалості та утримання вербальної інформації в пацієнтів із високими балами EDSS є клінічно значущими проявами КД, що мають безпосередній вплив на якість життя та соціальну адаптацію хворих.

## **РОЗДІЛ 5**

### **МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ МОЗКОВОЇ АТРОФІЇ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ІЗ РЕЦИДИВУЮЧО- РЕМІТУЮЧИМ ТИПОМ ПЕРЕБІГУ ТА КОГНІТИВНИМ ДЕФІЦИТОМ**

До основних причин КП у пацієнтів з РС належить нейродегенеративний процес, що протікає в білій та сірій речовині головного мозку. Запальні зміни в корі та підкіркових структурах призводять до втрати аксонів, що слугує ключовим фактором розвитку КП. Особливо важливо розуміти, що атрофія мозку, яка є результатом цього процесу, може передувати появі більш виражених неврологічних симптомів.

Було проведено вивчення зв'язків між морфометричними індексами кіркової та підкіркової атрофії мозку й КП у пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу РС з використанням нейропсихологічних шкал (MMSE, MOCA, EDSS) та когнітивних тестів (тест десяти слів Лурія, тест запам'ятовування фігур, таблиці Шульте).

#### **5.1. Зв'язок показників шкали MMSE з морфометричними індексами атрофії**

Для аналізу когнітивного статусу пацієнтів з РРРС за допомогою шкали MMSE було визначено кореляційні та регресійні зв'язки з основними клінічними та морфометричними показниками. Особливу увагу приділено ролі морфометричних індексів мозкової атрофії.

Проведення рангового кореляційного аналізу Спірмена дало змогу виявити наявність статистично значущих середньої сили та сильних кореляційних зв'язків між показником когнітивного статусу, визначеного за

допомогою MMSE, та більшістю кількісних змінних, що оцінювалися в межах дослідження (рис. 5.1).

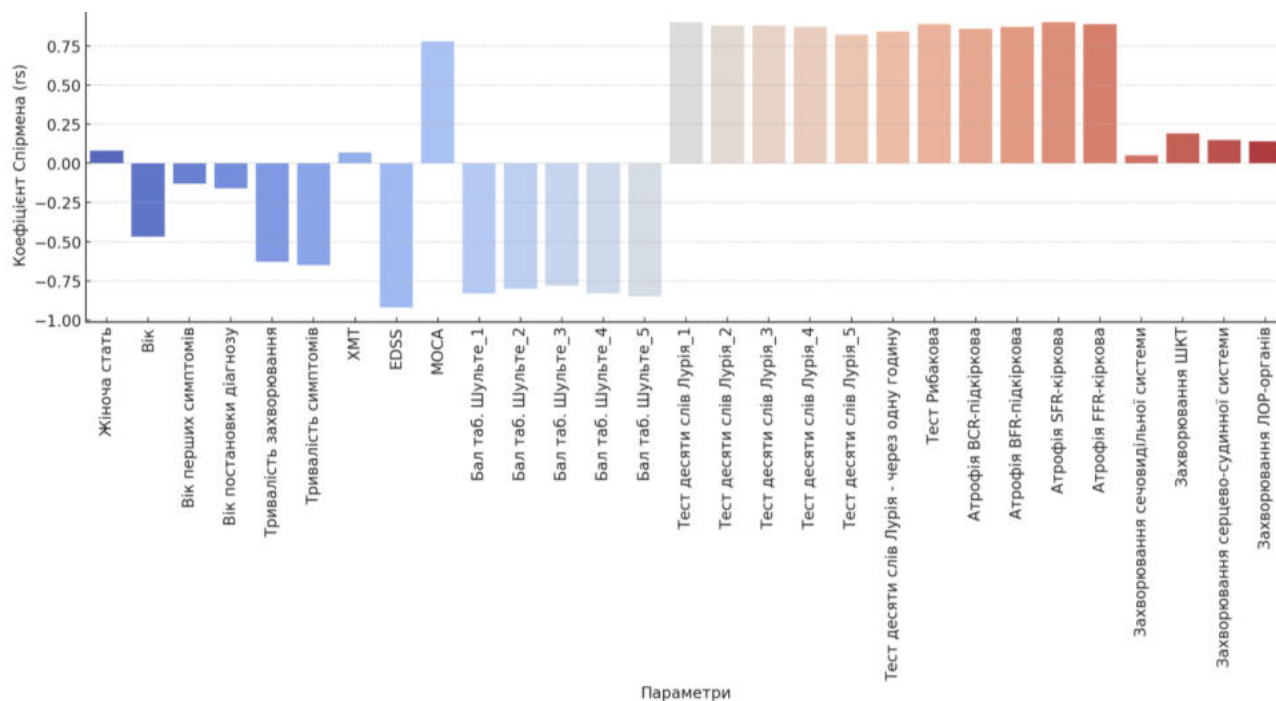


Рисунок 5.1. Кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками та MMSE за результатами рангового кореляційного аналізу Спірмена

Найсильніші негативні кореляції тест MMSE продемонстрував із такими показниками, як рівень неврологічного дефіциту за шкалою EDSS ( $rs = -0,92$ ;  $p < 0,01$ ), тривалість захворювання ( $rs = -0,63$ ;  $p < 0,01$ ), тривалість симптомів ( $rs = -0,63$ ;  $p < 0,01$ ), а також із результатами таблиці Шульте ( $rs$  від  $-0,78$  до  $-0,85$ ;  $p < 0,01$ ), що вказує на те, що зі збільшенням тривалості захворювання, тяжкості клінічного стану та віку КФ пацієнтів знижуються. Це узгоджується з концепцією прогресування РС та впливу демієлінізації й нейродегенеративних процесів на когнітивну сферу.

Натомість позитивні статистично значущі кореляції показника MMSE було виявлено з результатами тесту MOCA ( $rs = 0,78$ ;  $p < 0,01$ ), тесту десяти слів Лурія (усі спроби,  $rs$  від  $0,82$  до  $0,90$ ;  $p < 0,01$ ), тесту запам'ятовування

фігур ( $r_s = 0,89; p < 0,01$ ), а також із морфометричними показниками підкіркової (BCR, BFR) та кіркової атрофії (SFR, FFR) —  $r_s$  коливались у межах 0,86–0,90 ( $p < 0,01$ ). Отже, вищі результати когнітивного тестування за MMSE пов'язані з кращим нейропсихологічним функціонуванням та меншими проявами структурних змін мозку.

Відсутність статистично значущих кореляцій із віком перших симптомів і віком встановлення діагнозу свідчить про обмежене значення цих чинників для когнітивного статусу пацієнтів з РППС, принаймні в межах цієї вибірки. Також жоден із супутніх категоріальних соматичних діагнозів не продемонстрував зв'язку з рівнем когнітивного функціонування, що опосередковано підтверджує специфічну роль саме РС та змін у ЦНС у формуванні когнітивного дефіциту.

З метою підтвердження результатів кореляційного аналізу було проведено ранговий регресійний аналіз, який засвідчив наявність аналогічних статистично значущих зв'язків між MMSE та досліджуваними предикторами (рис. 5.2).

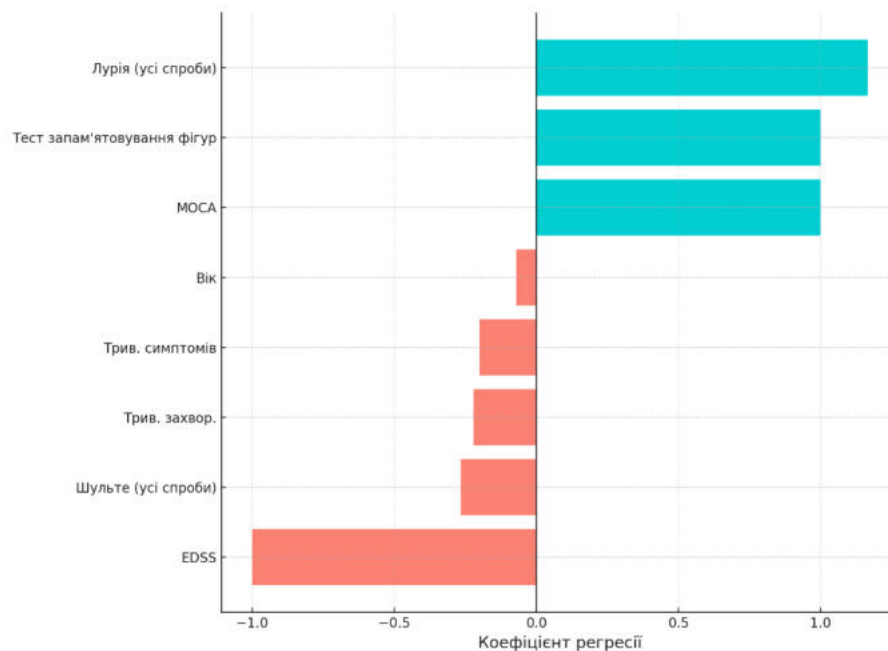


Рисунок 5.2. Регресійні коефіцієнти клінічних та когнітивних предикторів

Зокрема, зворотні регресійні залежності були встановлені для віку ( $\beta = -0,07$ ;  $p < 0,01$ ), тривалості захворювання ( $\beta = -0,22$ ;  $p < 0,01$ ), EDSS ( $\beta = -1,00$ ;  $p < 0,01$ ) та результатів таблиці Шульте ( $\beta$  від  $-0,21$  до  $-0,33$ ;  $p < 0,01$ ). Це узгоджується з концепцією, що функціональна та когнітивна недостатність мають паралельний перебіг на тлі прогресування захворювання.

Позитивні регресійні коефіцієнти  $\beta$  були отримані для нейропсихологічних тестів: тесту десяти слів Лурія ( $\beta = 1,00-1,50$ ;  $p < 0,01$ ), тесту запам'ятовування фігур ( $\beta = 1,00$ ;  $p < 0,01$ ), а також для індексів підкіркової атрофії BCR і BFR ( $\beta = 142,86$  та  $93,02$  відповідно;  $p < 0,01$ ) і кіркової атрофії SFR та FFR ( $\beta = 148,15$  для обох;  $p < 0,01$ ). Це свідчить про високий внесок морфометричних змін мозкових структур у прогноз когнітивного статусу.

Регресійні залежності наочно представлені на рисунках 5.3 і 5.4, де відображено лінійні тренди для прогнозу MMSE на підставі індексів кіркової (FFR, SFR) та підкіркової (BCR, BFR) атрофії відповідно.

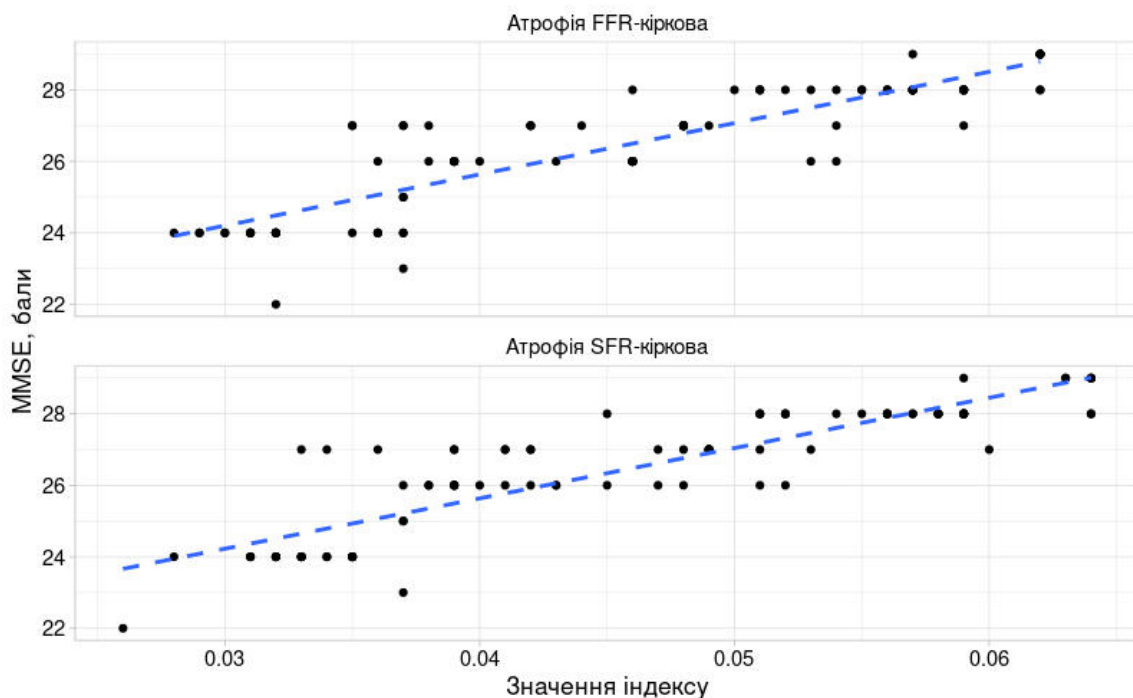


Рисунок 5.3. Ранговий лінійний тренд для прогнозування показника MMSE на підставі індексів кіркової атрофії FFR та SFR

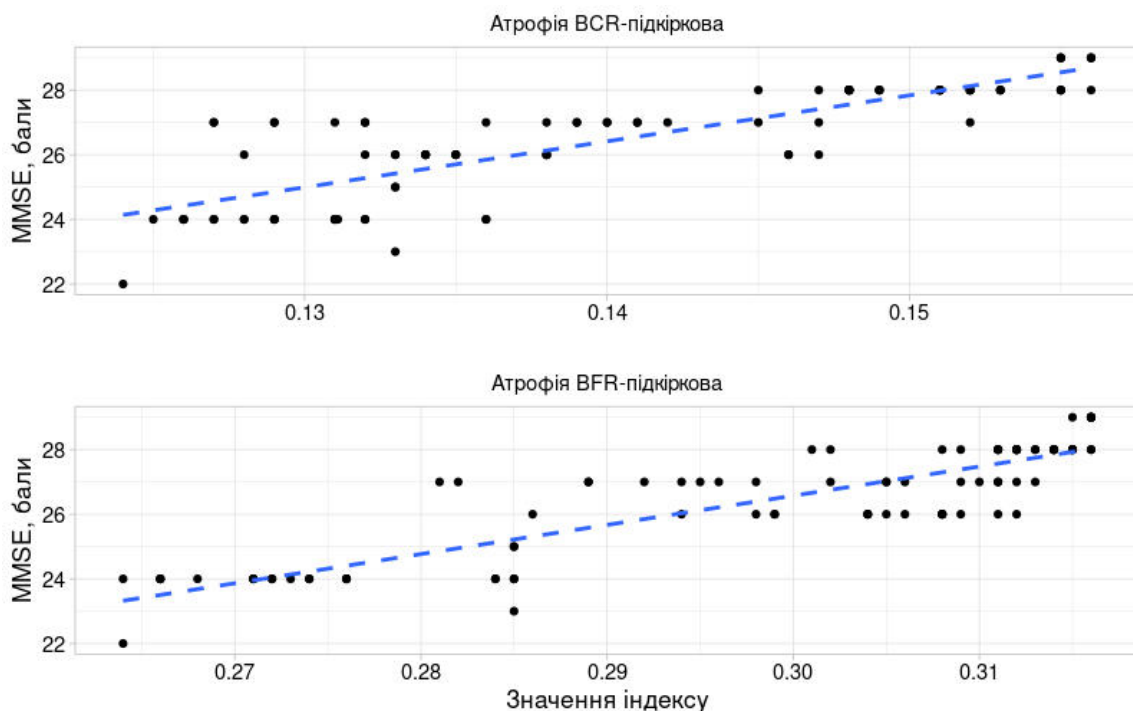


Рисунок 5.4. Ранговий лінійний тренд для прогнозування показника EDSS на підставі індексів підкіркової атрофії BCR та BFR

Ці графіки підтверджують наявність прямого зв'язку між морфометричними характеристиками мозку та когнітивним функціонуванням пацієнтів з РС. Зокрема, вищі значення індексів FFR та SFR відображають кращу збереженість кіркових структур, зокрема лобних ділянок, що відповідають за виконавчі функції, пам'ять, увагу та мовлення.

Позитивний тренд між цими індексами та показником MMSE свідчить про те, що ступінь кіркової атрофії є важливим фактором, який впливає на когнітивний профіль пацієнтів.

## 5.2. Зв'язок показників шкали МОСА з морфометричними індексами атрофії

Шкала МОСА як чутливий інструмент оцінки КФ дала змогу виявити важливі зв'язки з клінічними параметрами та морфометричними індексами

кіркової і підкіркової атрофії, що підтверджує отримані результати щодо MMSE.

Проведення рангового кореляційного аналізу Спірмена допомогло встановити наявність середньої сили й сильних статистично значущих кореляційних зв'язків між результатами тесту МОСА та переважною більшістю кількісних показників, які були досліджені (рис. 5.5). Як і у випадку з MMSE, тест МОСА виявився чутливим до змін клінічного стану та морфометричних характеристик головного мозку пацієнтів із ремітуючо-рецидивуючим РС.

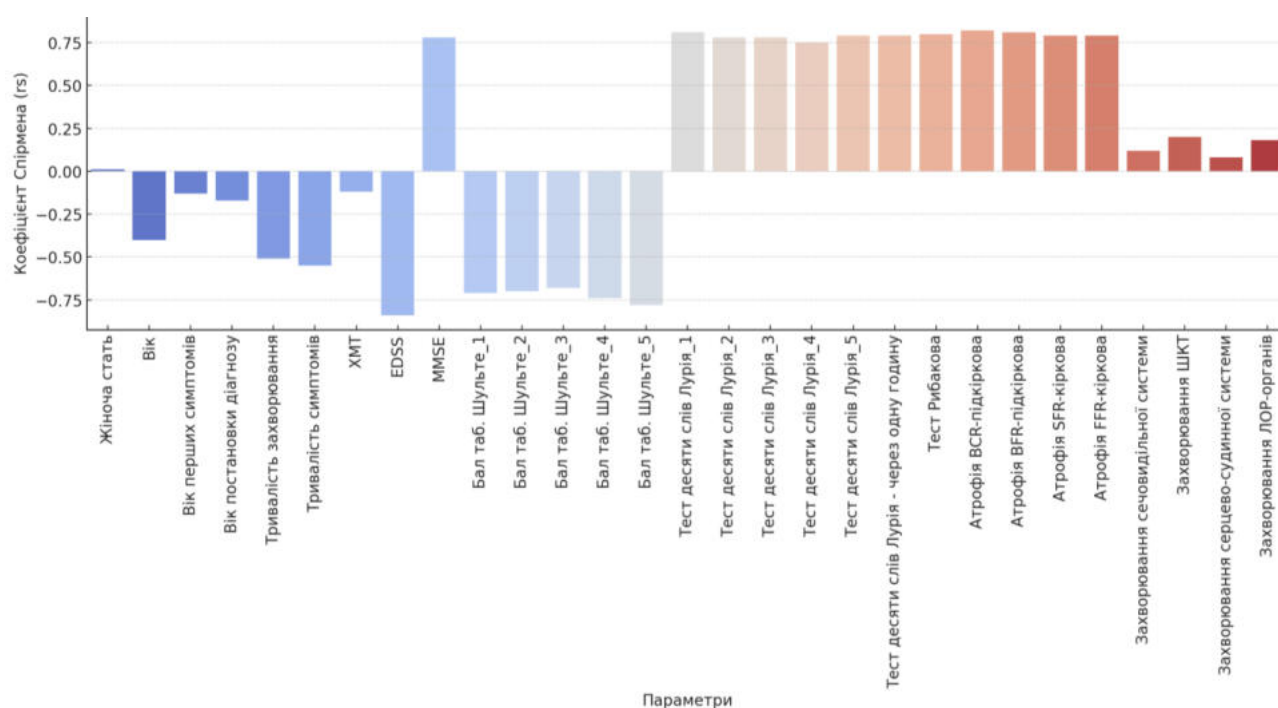


Рисунок 5.5. Кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками та МОСА за результатами рангового кореляційного аналізу Спірмена

Найбільш виражені зворотні кореляції спостерігались із такими показниками, як рівень неврологічного дефіциту за шкалою EDSS ( $r_s = -0,84$ ;  $p < 0,01$ ), вік пацієнтів ( $r_s = -0,40$ ;  $p < 0,01$ ), тривалість захворювання ( $r_s = -0,51$ ;  $p < 0,01$ ) та симптомів ( $r_s = -0,55$ ;  $p < 0,01$ ), а також із результатами виконання тестів Шульте ( $r_s$  від  $-0,68$  до  $-0,78$ ;  $p < 0,01$ ). Це свідчить про те, що

зі збільшенням віку, тривалості хвороби та ступеня неврологічного ураження КФ, які оцінюються за допомогою МОСА, значно знижуються.

Водночас виявлено значущі прямі кореляційні зв'язки між результатами МОСА та іншими когнітивними тестами — MMSE ( $r_s = 0,78$ ;  $p < 0,01$ ), тестом десяти слів Лурія (усі спроби,  $r_s$  від 0,75 до 0,81;  $p < 0,01$ ), тестом запам'ятовування фігур ( $r_s = 0,80$ ;  $p < 0,01$ ), а також з індексами атрофії головного мозку. Зокрема, показники підкіркової атрофії (BCR, BFR) мали коефіцієнти кореляції 0,82 та 0,81 відповідно ( $p < 0,01$ ), а кіркові індекси (SFR, FFR) — по 0,79 ( $p < 0,01$ ). Це вказує на чіткий зв'язок між когнітивною функцією та структурною цілісністю кіркових і підкіркових зон головного мозку.

Як і у випадку з MMSE, не було виявлено статистично значущих кореляцій між результатами тесту МОСА та віком перших симптомів, віком постановки діагнозу або категоріальними параметрами (стать, супутні соматичні захворювання), що свідчить про специфічну чутливість МОСА саме до нейропсихологічних та морфометричних змін, пов'язаних із прогресуванням РС.

Проведений ранговий регресійний аналіз предикторів результатів тесту МОСА підтвердив значущість усіх параметрів, що продемонстрували кореляції (рис. 5.6).

Негативний регресійний вплив на результати МОСА мали вік ( $\beta = -0,05$ ;  $p < 0,01$ ), EDSS ( $\beta = -0,67$ ;  $p < 0,01$ ), тривалість хвороби ( $\beta = -0,09$ ) та симптоми ( $\beta = -0,10$ ), а також результати таблиці Шульте ( $\beta$  від  $-0,13$  до  $-0,20$ ;  $p < 0,01$ ).

Позитивний прогнозуючий вплив спостерігався з боку тестів Лурія ( $\beta$  до 1,00), тесту запам'ятовування фігур ( $\beta = 0,60$ ), а також індексів мозкової атрофії. Зокрема, найвищі регресійні коефіцієнти були встановлені для індексів кіркової атрофії FFR ( $\beta = 86,96$ ) та SFR ( $\beta = 83,33$ ), а також підкіркової атрофії BCR

( $\beta = 83,33$ ) та BFR ( $\beta = 50,00$ ) (усі  $p < 0,01$ ). Це свідчить про значущий внесок морфометричних змін у прогноз когнітивного статусу за шкалою МОСА.

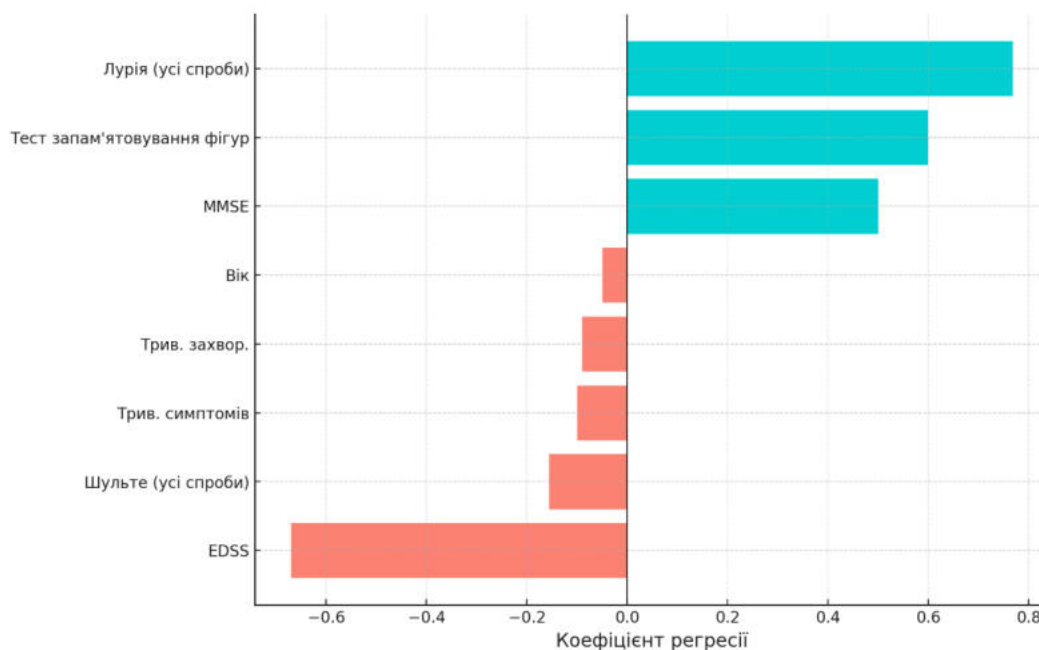


Рисунок 5.6. Регресійні коефіцієнти клінічних та когнітивних предикторів

Візуалізація регресійних моделей (рис. 5.7–5.9) демонструє лінійні тренди між результатами тесту МОСА та показниками кіркової атрофії (рис. 5.7), підкіркової атрофії (рис. 5.8), а також клінічними предикторами (EDSS, тривалість захворювання; рис. 5.9). Отримані дані підтверджують, що в пацієнтів з вищими результатами за МОСА спостерігається менший ступінь кіркової атрофії, що може слугувати нейровізуалізаційним маркером когнітивного резерву при РС. Також зниження FFR та SFR асоціюється з гіршими результатами тесту МОСА, що вказує на структурну вразливість кіркових зон до процесів демієлінізації та нейродегенерації.

Отже, результати кореляційного та регресійного аналізу підтверджують, що когнітивна функція, оцінена за допомогою тесту МОСА, тісно пов'язана з клінічними параметрами та структурними змінами головного мозку. Індeksi кіркової та підкіркової атрофії, у поєднанні з когнітивними тестами, можуть бути використані як маркери когнітивного зниження та прогнозування тяжкості перебігу РС.

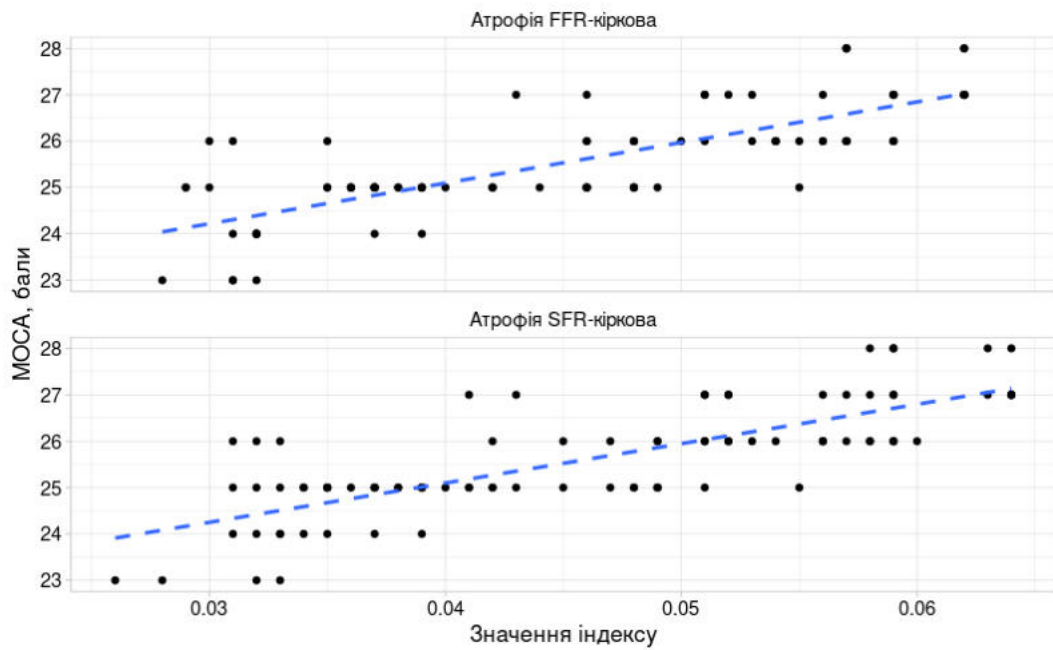


Рисунок 5.7. Ранговий лінійний тренд для прогнозування результатів тесту МОСА на підставі індексів кіркової атрофії FFR та SFR

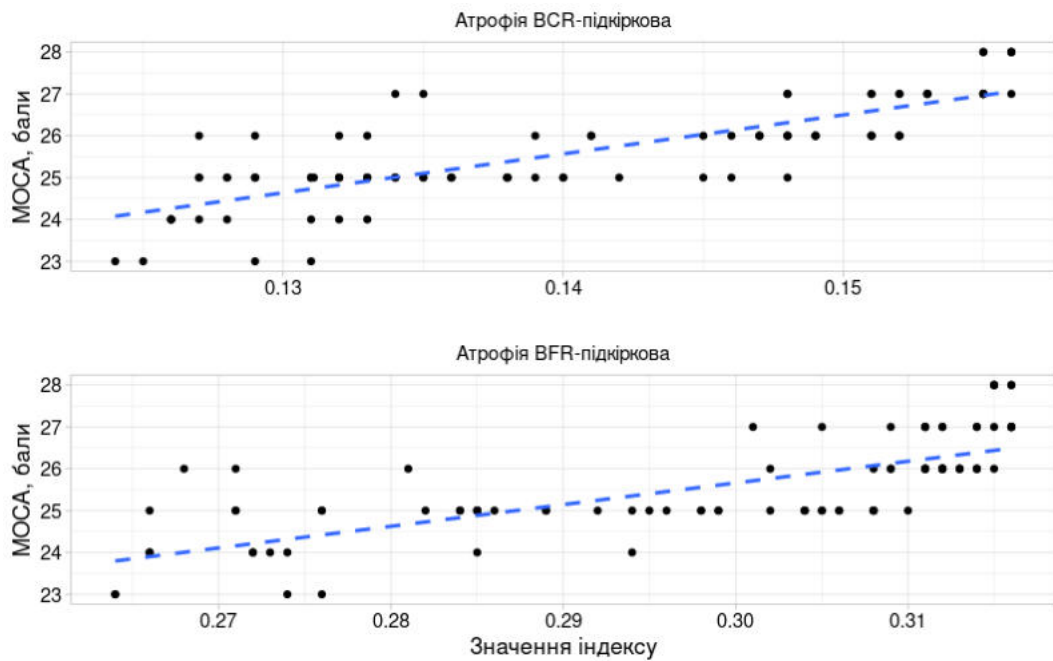


Рисунок 5.8. Ранговий лінійний тренд для прогнозування результатів тесту МОСА на підставі індексів підкіркової атрофії BCR та BFR

Примітка: синя пунктирна лінія — лінія рангового лінійного тренду.

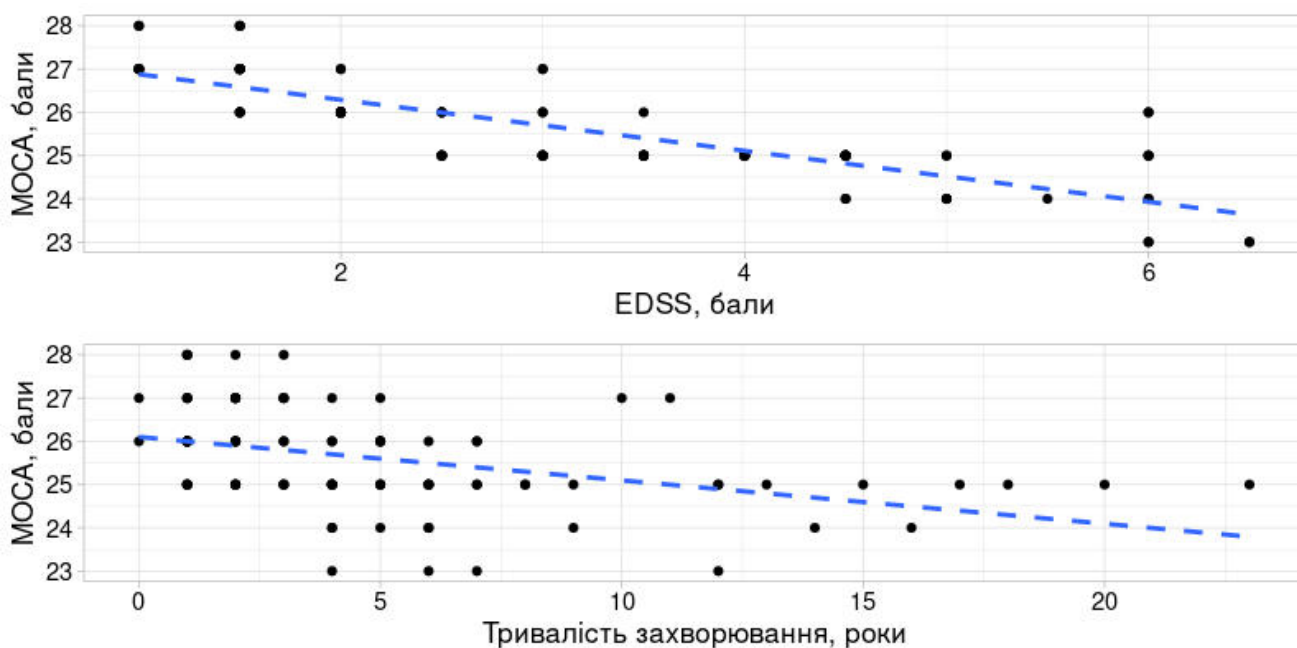


Рисунок 5.9. Ранговий лінійний тренд для прогнозування результатів тесту МОСА на підставі шкали EDSS та тривалості захворювання

### 5.3. Зв'язок показників шкали EDSS з морфометричними індексами атрофії

Оцінка зв'язків між рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS і когнітивно-морфометричними параметрами є ключовою для розуміння впливу мозкової атрофії на тяжкість захворювання та когнітивний дефіцит у пацієнтів з РРРС.

Результати рангового кореляційного аналізу Спірмена продемонстрували наявність статистично значущих зв'язків середньої та високої сили між показником EDSS і переважною більшістю досліджуваних кількісних параметрів (рис. 5.10). Так само як і при аналізі МОСА та MMSE, статистично значущих кореляцій не було встановлено лише для віку перших симптомів, віку постановки діагнозу та категоріальних клінічних змінних

Прямі кореляційні зв'язки було виявлено для віку ( $r_s = 0,45$ ;  $p < 0,01$ ), тривалості захворювання ( $r_s = 0,67$ ;  $p < 0,01$ ) та симптомів ( $r_s = 0,71$ ;  $p < 0,01$ ), а також результатів таблиці Шульте ( $r_s$  від 0,85 до 0,91;  $p < 0,01$ ), що свідчить про послідовне наростання неврологічного дефіциту з віком, збільшенням стажу хвороби та погіршенням уваги, швидкості оброблення інформації й перемикання мислення.

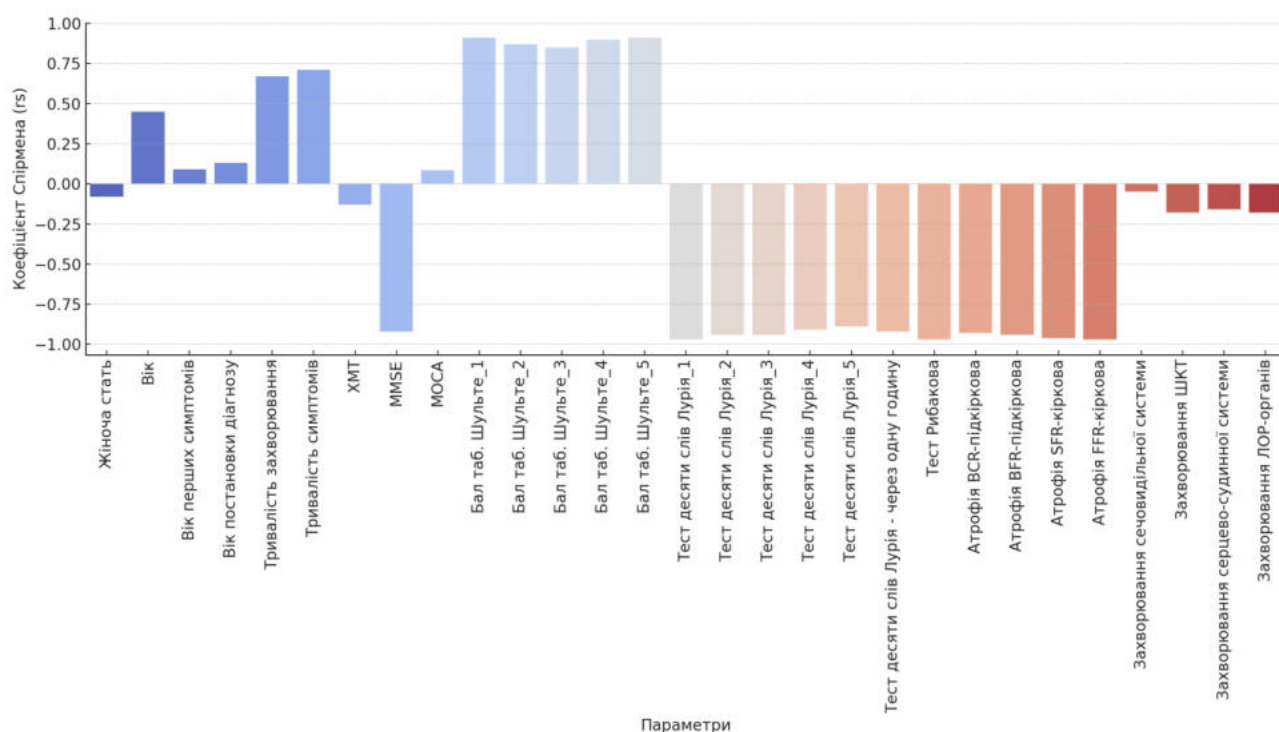


Рисунок 5.10. Кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками та EDSS за результатами рангового кореляційного аналізу Спірмена

Водночас спостерігались сильні зворотні кореляції між EDSS та тестами MMSE ( $r_s = -0,92$ ), МОСА ( $r_s = -0,84$ ), тестом Лурія (усі спроби,  $r_s$  від  $-0,89$  до  $-0,97$ ), тестом запам'ятовування фігур ( $r_s = -0,97$ ), що підтверджує зниження когнітивного рівня в пацієнтів з вищим ступенем інвалідизації. Найсильніші зворотні зв'язки було встановлено для морфометричних показників підкіркової та кіркової атрофії: BCR ( $r_s = -0,93$ ), BFR ( $r_s = -0,94$ ), SFR ( $r_s = -0,96$ ), FFR ( $r_s = -0,97$ ),  $p < 0,01$  для всіх.

Результати рангового регресійного аналізу підтвердили дані кореляційного дослідження: всі предиктори зі значущими кореляціями мали також статистично значущі регресійні коефіцієнти.

Підвищення віку, тривалості захворювання, тривалості симптомів та результатів тесту Шульте асоціювалося з прогресуючим підвищенням рівня EDSS. Своєю чергою, кращі результати тестів Лурія, запам'ятовування фігур, MMSE та МОСА — а також морфометричні індекси — були пов'язані зі зниженим рівнем інвалідизації.

Особливої уваги заслуговують індекси кіркової атрофії SFR та FFR, які продемонстрували найвищу силу зворотного кореляційного зв'язку з EDSS серед усіх показників ( $r_s = -0,96$  та  $-0,97$  відповідно;  $p < 0,01$ ). У регресійній моделі вони мали найвищі за модулем коефіцієнти:  $-136,36$  для SFR та  $-145,83$  для FFR, що вказує на їхній домінуючий внесок у пояснення варіативності рівня інвалідизації.

Виявлені сильні асоціації між FFR, SFR та EDSS підтверджують, що ступінь кіркової атрофії має безпосередній зв'язок не лише з КД, а й із тяжкістю неврологічного дефіциту. Візуалізація лінійних трендів на рисунку 5.11 ілюструє чітке зниження рівня FFR та SFR зі зростанням EDSS, що робить ці індекси потенційно корисними морфометричними біомаркерами для оцінки ступеня інвалідизації при PPPC.

Отже, результати кореляційного та регресійного аналізу засвідчують тісний зв'язок між морфологічними змінами в кіркових структурах головного мозку та клінічним перебігом РС. Висока сила асоціацій між FFR, SFR та EDSS підкреслює практичну цінність нейровізуалізаційної оцінки кіркової атрофії як інструменту моніторингу та прогнозування прогресування захворювання.

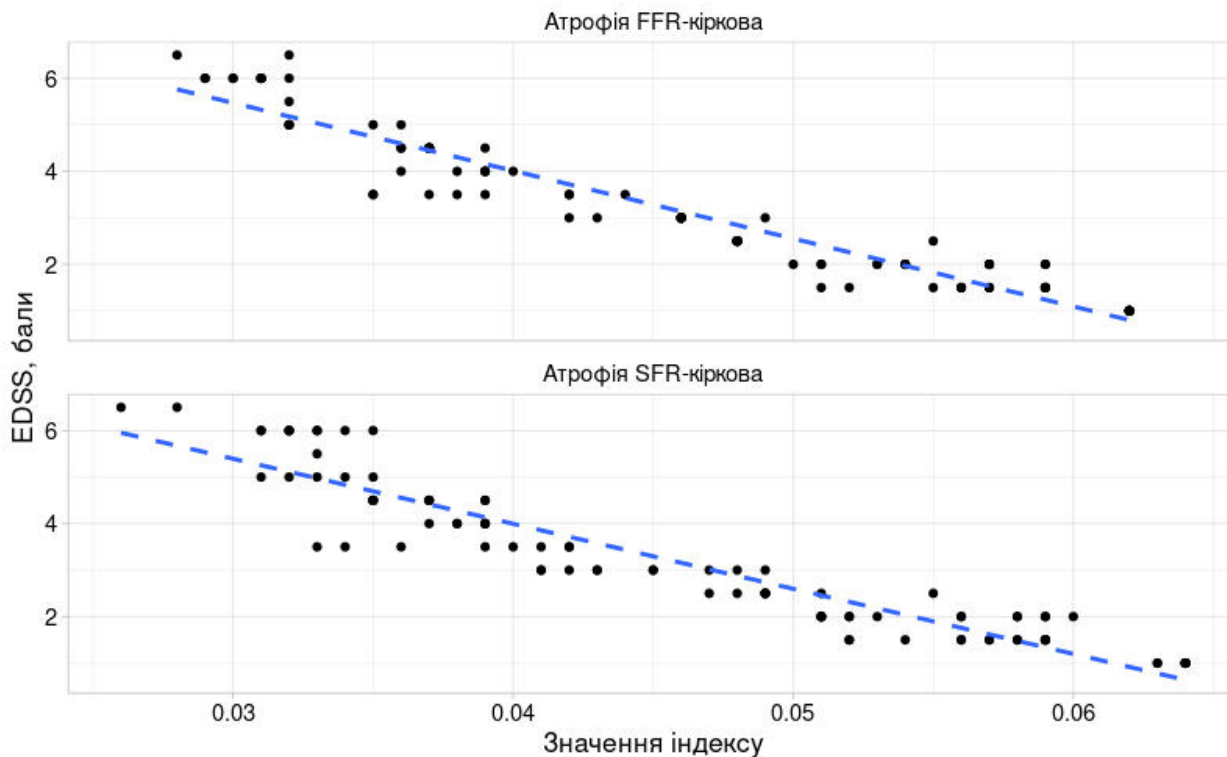


Рисунок 5.11. Ранговий лінійний тренд для прогнозування показника EDSS на підставі індексів кіркової атрофії FFR та SFR

Окрім кіркових структур, у дослідженні також було виявлено високу прогностичну цінність індексів підкіркової атрофії. Індекси BCR та BFR продемонстрували сильні зворотні кореляційні зв'язки з показником EDSS ( $r_s = -0,93$  та  $-0,94$  відповідно;  $p < 0,01$ ). У регресійному аналізі ці показники мали значущі негативні коефіцієнти ( $-138,89$  для BCR та  $-92,59$  для BFR), що підтверджує їхню вагому роль як індикаторів неврологічного погіршення при PPPC.

На рисунку 5.12 відображено лінійні тренди між рівнем EDSS та показниками підкіркової атрофії (BCR і BFR). Видно чітке зниження значень морфометричних індексів у міру зростання неврологічного дефіциту, що узгоджується з клінічними спостереженнями. Така наочна демонстрація підтверджує, що підкіркова атрофія відіграє не менш важливу роль у

формуванні інвалідизації, ніж кіркова, і має враховуватись під час комплексної оцінки стану пацієнтів з РС.

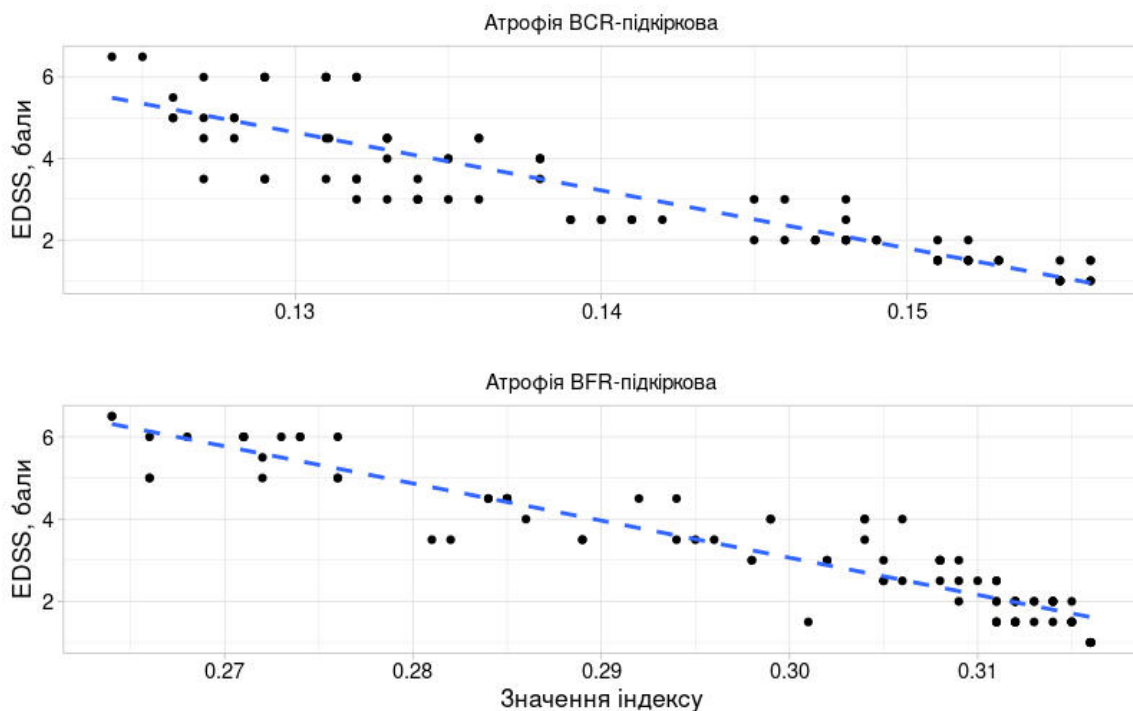


Рисунок 5.12. Ранговий лінійний тренд для прогнозування показника EDSS на підставі індексів підкіркової атрофії BCR та BFR

Отримані результати переконливо підтверджують важливу роль морфометричних індексів кіркової і підкіркової атрофії як структурних нейровізуалізаційних маркерів розвитку КП та ступеня неврологічного дефіциту в пацієнтів з PPPС.

Встановлено, що, з одного боку, вищі значення індексів FFR ( $\beta$  до 148,15), SFR (148,15), BCR (142,86) та BFR (93,02) асоціюються з кращими когнітивними показниками за шкалами MMSE та МОСА. З іншого, зниження цих показників прямо корелює з підвищенням тяжкості когнітивного дефіциту та погіршенням неврологічного статусу (EDSS до 3,0 і вище).

Особливу прогностичну значущість мають індекси кіркової атрофії SFR та FFR, які продемонстрували найвищі коефіцієнти кореляції (до  $r_s = -0,97$ ,

$p < 0,01$ ) та регресії (FFR = -145,83, SFR = -136,36,  $p < 0,01$ ) щодо EDSS. Високі показники AUC (до 1,00) для цих індексів свідчать про їхню здатність точно прогнозувати ступінь тяжкості захворювання.

Встановлено, що кіркова атрофія, особливо у фронтальних та скроневих ділянках кори, значною мірою визначає клінічний перебіг РС та когнітивний стан пацієнтів. Водночас підкіркові структури також мають суттєве прогностичне значення, оскільки пов'язані з базальними гангліями, що відповідають за когнітивні та моторні функції.

Отже, результати підтверджують, що прогресуюча мозкова атрофія, відображена в зниженні індексів SFR, FFR, BCR та BFR, має чіткі й стабільні зв'язки з розвитком КП та підвищенням ступеня інвалідизації. Це робить використання цих індексів важливим клінічним інструментом для ранньої діагностики, прогнозування й моніторингу перебігу РППС.

Аналіз кореляційних зв'язків між когнітивними показниками та наявністю супутніх захворювань у пацієнтів із РППС не виявив статистично значущого впливу жодної з досліджуваних соматичних патологій на когнітивний статус. Зокрема, захворювання сечовидільної системи продемонстрували дуже слабкий кореляційний зв'язок із результатами тестів МОСА ( $r_s = 0,12$ ;  $p = 0,26$ ), MMSE ( $r_s = 0,05$ ;  $p = 0,65$ ) та EDSS ( $r_s = -0,05$ ;  $p = 0,61$ ), що свідчить про відсутність клінічно значущого впливу на КФ чи рівень інвалідизації.

У захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ) виявлено тенденцію до помірного позитивного зв'язку з кращими результатами когнітивного тестування: для МОСА  $r_s = 0,20$  ( $p = 0,06$ ), для MMSE  $r_s = 0,19$  ( $p = 0,07$ ). Водночас у зв'язку з EDSS спостерігалася зворотна тенденція ( $r_s = -0,18$ ;  $p = 0,08$ ). Хоча ці результати не досягли порогу статистичної достовірності, вони можуть вказувати на непрямий вплив загального соматичного стану на збереження КФ.

Для захворювань серцево-судинної системи також не виявлено статистично значущих кореляцій із жодним із досліджуваних нейропсихологічних або клінічних показників. Значення коефіцієнтів були низькими (наприклад,  $r_s = 0,08$  для МОСА;  $p = 0,46$ ), що виключає їх участь як вагомого предиктора КД у межах цієї вибірки.

Подібна картина спостерігалася й під час аналізу захворювань ЛОР-органів. Незначні позитивні кореляції з когнітивними шкалами (МОСА:  $r_s = 0,18$ ;  $p = 0,08$ ; MMSE:  $r_s = 0,14$ ;  $p = 0,19$ ) та негативна тенденція щодо EDSS ( $r_s = -0,18$ ;  $p = 0,09$ ) не мали достатньої статистичної сили для підтвердження причинного зв'язку.

Отже, супутні захворювання, включені до дослідження, не мали істотного впливу на КФ або ступінь неврологічного дефіциту в пацієнтів з РС. Провідну роль у формуванні КД відігравали неврологічні показники, морфометричні індекси атрофії та результати когнітивних тестів, що підтверджено як кореляційним, так і регресійним аналізом.

**Висновки за розділом.** Проведене дослідження встановило, що морфометричні індекси кіркової (SFR, FFR) та підкіркової атрофії (BCR, BFR) є потужними структурними предикторами КП та неврологічного дефіциту в пацієнтів з РППС. Ці висновки підтверджуються високими коефіцієнтами кореляції Спірмена ( $r_s$  до  $\pm 0,97$ ,  $p < 0,01$ ) та значущими регресійними коефіцієнтами (до  $\pm 148,15$ ,  $p < 0,01$ ), які було отримано в аналізі зв'язків між індексами атрофії та когнітивними тестами (MMSE, МОСА), а також показником EDSS.

Серед аналізованих морфометричних параметрів найвищу прогностичну цінність продемонстрували індекси кіркової атрофії: індекс лобної звивини та індекс Сільвієвої борозни. Ці показники показали винятково високі значення AUC (до 1,00), що вказує на їхню високу здатність диференціювати пацієнтів залежно від тяжкості неврологічного статусу та ступеня КП.

Це дає змогу вважати FFR та SFR найбільш перспективними маркерами не лише для констатації факту наявності когнітивного дефіциту, а й для його раннього прогнозування в клінічній практиці.

Отримані результати вказують на важливість і кіркових, і підкіркових структур мозку у формуванні КП при РППС. Індекси підкіркової атрофії, зокрема, бікаудальний та біфронтальний індекси, також продемонстрували значущі зв'язки з когнітивними показниками та ступенем неврологічного дефіциту (BCR  $r_s$  до  $-0,93$ , BFR  $r_s$  до  $-0,94$ ,  $p < 0,01$ ). Це підтверджує гіпотезу про залучення базальних гангліїв та інших підкіркових структур у розвиток когнітивних розладів і прогресування інвалідизації пацієнтів.

Кореляційний та регресійний аналіз також виявив значущі зв'язки між результатами когнітивних тестів (MMSE, МОСА, Лурія, запам'ятовування фігур, Шульте) та тривалістю захворювання, віком пацієнтів і ступенем неврологічного дефіциту (EDSS). Зокрема, зниження КФ мало тісний зв'язок із більшою тривалістю захворювання ( $r_s$  до  $-0,65$ ,  $p < 0,01$ ) та вищим рівнем EDSS ( $r_s$  до  $-0,97$ ,  $p < 0,01$ ), що підкреслює важливість комплексної оцінки клінічного стану пацієнтів для розуміння патогенезу когнітивного дефіциту при РППС.

Аналіз кореляційних зв'язків виявив, що жодне з досліджуваних супутніх захворювань не мало статистично значущого впливу на когнітивний статус або рівень інвалідизації в пацієнтів з РППС. Незначні або тенденційні кореляції, встановлені для патології ШКТ, серцево-судинної, сечовидільної систем та ЛОР-органів, не досягли рівня статистичної достовірності ( $p > 0,05$ ), що свідчить про відсутність клінічно важливого впливу супутньої соматичної патології на когнітивне функціонування.

Отже, проведене дослідження підтвердило, що морфометричні індекси кіркової та підкіркової атрофії є надійними структурними біомаркерами, які мають суттєвий потенціал для покращення якості діагностики, моніторингу й прогнозування когнітивних та неврологічних порушень у хворих на РППС.

## РОЗДІЛ 6

### ПРОГНОЗУВАННЯ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ІЗ РЕЦИДИВУЮЧО-РЕМІТУЮЧИМ ТИПОМ ПЕРЕБІГУ

КП є руйнівним проявом РС. Хоча терапія, що модифікує захворювання, була ефективною для зниження частоти рецидивів РС, вона неефективна для лікування КД. Альтернативні підходи до лікування та зниження проявів КД дуже потрібні цій групі пацієнтів. На сьогодні когнітивна реабілітація та навчання фізичних вправ були визначені як можливі варіанти для лікування КП, пов'язаних із РС; однак КД все ще часто вважають погано керованою в пацієнтів з РС.

Розуміння й прогнозування КД та її предикторів у пацієнтів з РС може допомогти знайти нові підходи до лікування, сформулювати перелік профілактичних і реабілітаційних заходів, а також розробити методи покращення неврологічних функцій, зменшити сімейне та соціальне навантаження.

Для визначення показників, за допомогою яких можна прогнозувати розвиток КД, усі учасники дослідження були розділені на дві підгрупи: 2.1 ( $n = 81$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за тестом МОСА  $\geq 26$  і 2.2 ( $n = 12$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за тестом МОСА  $\leq 24$ .

Результати порівняльного аналізу демографічних, клінічних, нейропсихологічних та супутніх соматичних характеристик пацієнтів із РС залежно від наявності КД представлено на рисунках 6.1–6.3.

Аналіз статевої структури не виявив статистично значущих відмінностей між підгрупами (рис. 6.1). Зокрема, частка жінок становила 61,7% у підгрупі без порушень та 50,0% у підгрупі з КД ( $p = 0,44$ ). Подібну ситуацію спостерігали й серед чоловіків — 38,3 та 50,0% відповідно. Попри це відзначено певну

тенденцію до більшої поширеності КД серед чоловіків, яка, однак, не досягла статистичної значущості.

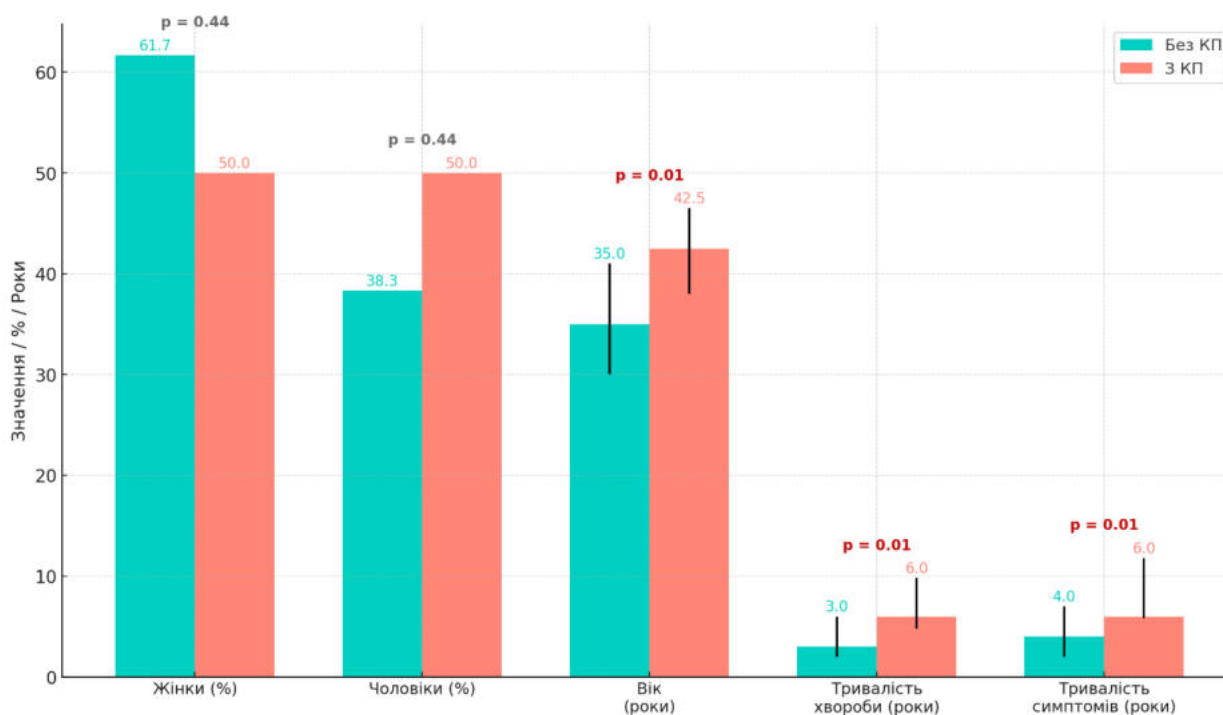
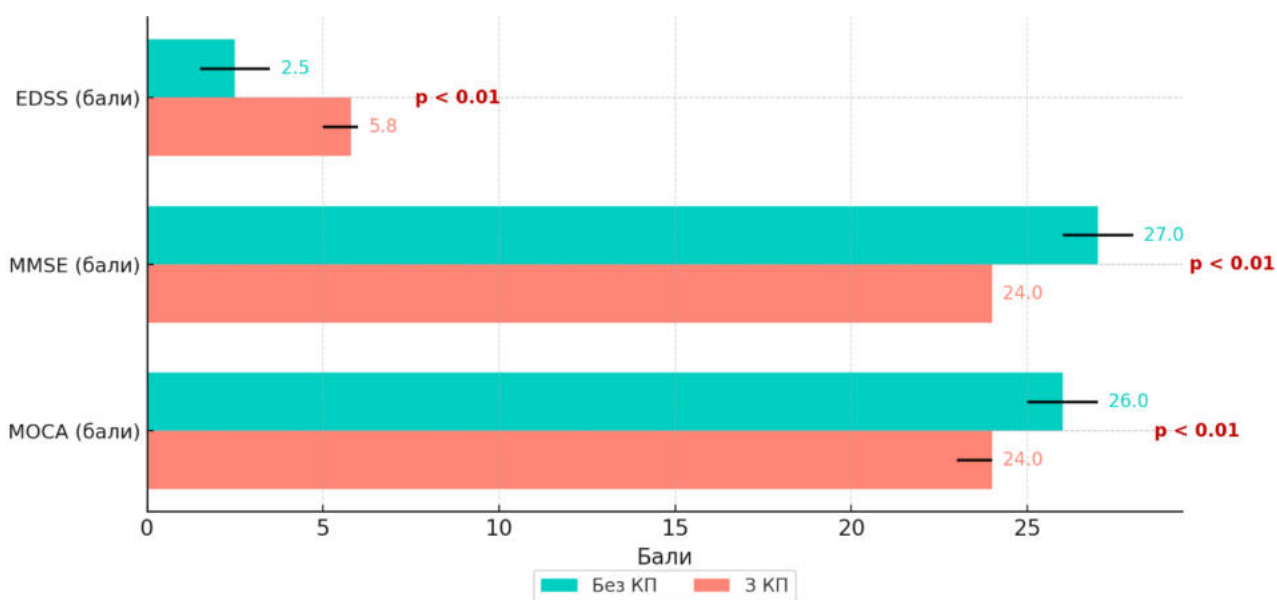


Рисунок 6.1. Порівняння демографічних та клінічних показників у пацієнтів з та без КП

Вікові характеристики продемонстрували більш виражену різницю. Пацієнти з КД були достовірно старшими — медіанний вік становив 42,5 року [38,0; 46,5], тоді як у пацієнтів без когнітивного зниження — 35,0 років [30,0; 41,0] ( $p = 0,01$ ). Цей результат підкреслює потенційний внесок віку у формування когнітивного профілю пацієнтів з РС.

Крім того, у підгрупі з КД спостерігалась значно більша тривалість захворювання — 6,0 років [4,8; 9,8] порівняно з 3,0 роками [2,0; 6,0] у підгрупі без порушень ( $p < 0,01$ ). Подібну ситуацію фіксували й щодо тривалості симптомів: 6,0 років [5,8; 11,8] у підгрупі з дисфункцією проти 4,0 років [2,0; 7,0] у пацієнтів без неї ( $p < 0,01$ ).

Нейропсихологічна оцінка з використанням шкал MMSE та МОСА виявила статистично значущі відмінності (рис. 6.2). Пацієнти з КД мали медіанний бал MMSE 24,0, що перебуває на межі нормального та легкого порушення, тоді як у підгрупі без порушень цей показник дорівнював 27,0 ( $p < 0,01$ ).



Рисуюнок 6.2. Порівняння неврологічного та когнітивного статусу пацієнтів залежно від наявності КП

Аналогічні відмінності простежувались за результатами МОСА. Бал у підгрупі з КП становив 24,0 [23,0; 24,0], водночас у підгрупі без КП — 26,0 [25,0; 27,0] ( $p < 0,01$ ). Оцінка неврологічного дефіциту за шкалою EDSS також показала вищі значення серед пацієнтів із КП: медіана 5,8 бала [5,0; 6,0], натомість у групі без КП — 2,5 бала [1,5; 3,5] ( $p < 0,01$ ), що свідчить про більшу інвалідизацію цієї підгрупи.

Тест Шульте, що оцінює здатність до концентрації уваги, виявив поступове зростання часу виконання всіх п'яти спроб у пацієнтів із КД (рис. 6.3). У першій серії спроб у підгрупі з КП час на виконання тесту становив

44,0 с [42,0; 44,0], а в підгрупі без порушень — 39,0 с [35,0; 41,0]; у п'ятій — 53,5 с [52,0; 55,0] та 45,0 45,0 с [39,0; 51,0] відповідно ( $p < 0,01$ ). Це вказує на стійке зниження психомоторного темпу та зростання втомлюваності в підгрупі з КП.

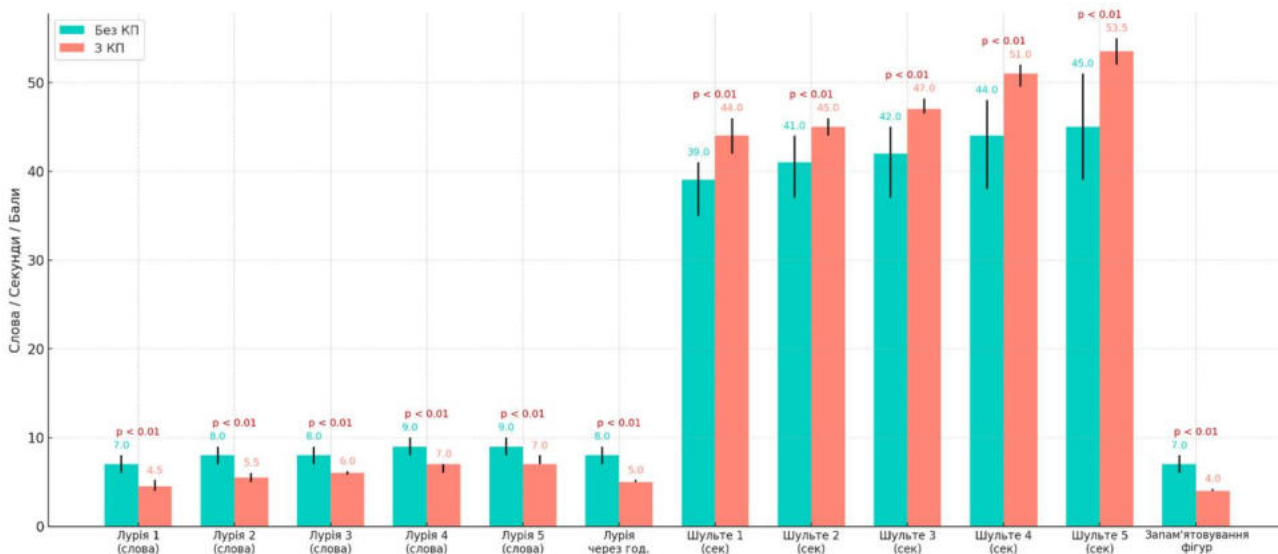


Рисунок 6.3. Порівняння результатів тестів Лурія, Шульте та запам'ятовування фігур залежно від наявності КП

Результати тесту десяти слів Лурія, що оцінює короткочасну пам'ять та навчання, продемонстрували достовірно гірші результати на всіх етапах у підгрупі 2.2 (рис. 6.3). Наприклад, під час першої спроби пацієнти цієї підгрупи 2.2 відтворювали в середньому 4,5 [4,0; 5,2] слова, тоді як учасники підгрупи 2.1 — 7,0 [6,0; 8,0] слів. Після п'яти спроб обсяг засвоєного матеріалу в пацієнтів підгрупи 2,2 зріс лише до 7,0 7,0 [7,0; 8,0] слів, тоді як у підгрупі 2.1 — до 9,0 [8,0; 10,0]. Через 1 год кількість запам'ятованих слів зменшувалась у підгрупі 2.1 до 5,0 5,0 [5,0; 5,2], а у підгрупі 2.2 — до 8,0 [7,0; 8,0] ( $p < 0,01$ ).

Тест запам'ятовування фігур, який оцінює продуктивність та швидкість мислення, також виявив значущу різницю — медіана балів становила 4,0 [4,0;

4,2] у підгрупі з КД, водночас у пацієнтів підгрупи без КП — 7,0 [6,0; 8,0] ( $p < 0,01$ ).

Порівняння показників атрофії головного мозку між пацієнтами з та без КД відображено на рисунку 6.4.

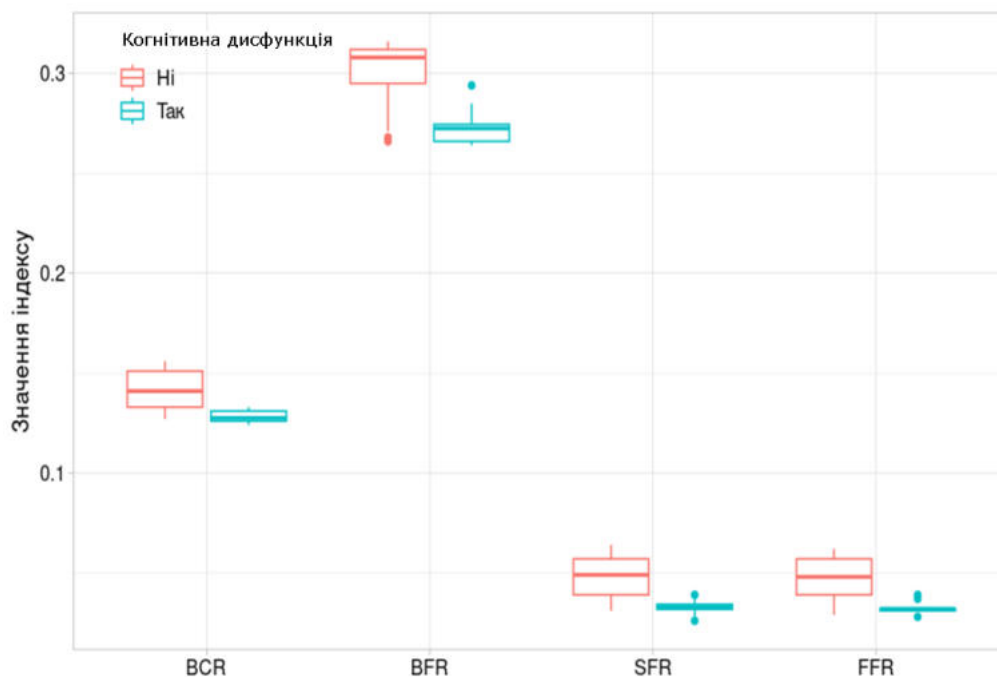


Рисунок 6.4. Показники індексів підкіркової та кіркової атрофії мозку залежно від наявності КД

Примітка:  $p < 0,01$  для всіх порівнянь.

Медіанне значення підкіркового індексу BCR у пацієнтів без КП становило 0,65 ( $p < 0,01$ ), тоді як у підгрупі з КД цей показник був суттєво вищим, вказуючи на значне зменшення об'єму центральної СР. Аналогічно, індекс BFR був нижчим у пацієнтів підгрупи 2.1 — 0,87 проти підвищених значень у підгрупі 2.2 ( $p < 0,01$ ).

Кіркові індекси — SFR та FFR — також виявилися суттєво вищими в пацієнтів підгрупи 2.2. У підгрупі без КД медіанні значення SFR та FFR становили 0,69 та 0,71 відповідно, що достовірно нижче за аналогічні показники

в пацієнтів із порушеннями. Це свідчить про збереження кіркових зон лобової кори, особливо префронтальних відділів, які забезпечують планування, робочу пам'ять, організацію та абстрактне мислення. Зменшення цих індексів прямо корелює з клінічними проявами когнітивного дефіциту в пацієнтів з РС.

Кожен із чотирьох оцінених індексів мав статистично достовірну різницю між підгрупами ( $p < 0,01$ ), що підтверджує не лише анатомічну, а й функціональну релевантність цих маркерів у виявленні ранніх когнітивних змін.

Результати уніваріантного логістичного регресійного аналізу для оцінки прогностичної цінності окремих клінічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних параметрів щодо КД наведено на рисунку 6.5.

Встановлено, що збільшення віку асоціювалося зі зростанням ймовірності розвитку КД: кожен додатковий рік підвищував шанси на 9% (OR = 1,09, 95% ДІ: 1,03–1,18,  $p = 0,01$ , AUC = 0,75). Тривалість захворювання (OR = 1,12, 95% ДІ: 1,00–1,25,  $p = 0,05$ , AUC = 0,77) та тривалість симптомів (OR = 1,13, 95% ДІ: 1,01–1,25,  $p = 0,02$ , AUC = 0,76) також показали значущий зв'язок із розвитком КП. Найвищу прогностичну цінність серед клінічних шкал мав бал EDSS: із кожним збільшенням на 1 бал ризик зростав у 5 разів (OR = 5,02, 95% ДІ: 2,52–13,46,  $p < 0,01$ , AUC = 0,94).

Серед нейропсихологічних тестів найкращі прогностичні характеристики продемонстрували MMSE (OR = 0,19, 95% ДІ: 0,04–0,41,  $p < 0,01$ , AUC = 0,93), усі серії тесту Лурія, де спостерігалися OR від 0,02 до 0,27 та AUC до 0,93, а також тест запам'ятовування фігур (OR = 0,14, 95% ДІ: 0,04–0,34,  $p < 0,01$ , AUC = 0,94).

Ці показники мали не лише високу точність, а й демонстрували стабільну чутливість і специфічність у прогнозуванні ризику когнітивних розладів.

Нейровізуалізаційні індекси також мали високу прогностичну здатність. Зокрема, для індексу BCR коефіцієнт шансів становив 0,65 при  $AUC = 0,93$ , для BFR —  $OR = 0,87$ ,  $AUC = 0,93$ , для SFR —  $OR = 0,69$ ,  $AUC = 0,92$  і для FFR —  $OR = 0,71$ ,  $AUC = 0,92$ , усі з  $p < 0,01$ . Це свідчить про те, що морфометричні параметри, отримані на основі МРТ-дослідження мозку, можуть відігравати важливу роль у скринінгу КП та включатися до індивідуалізованих прогнозуючих моделей.

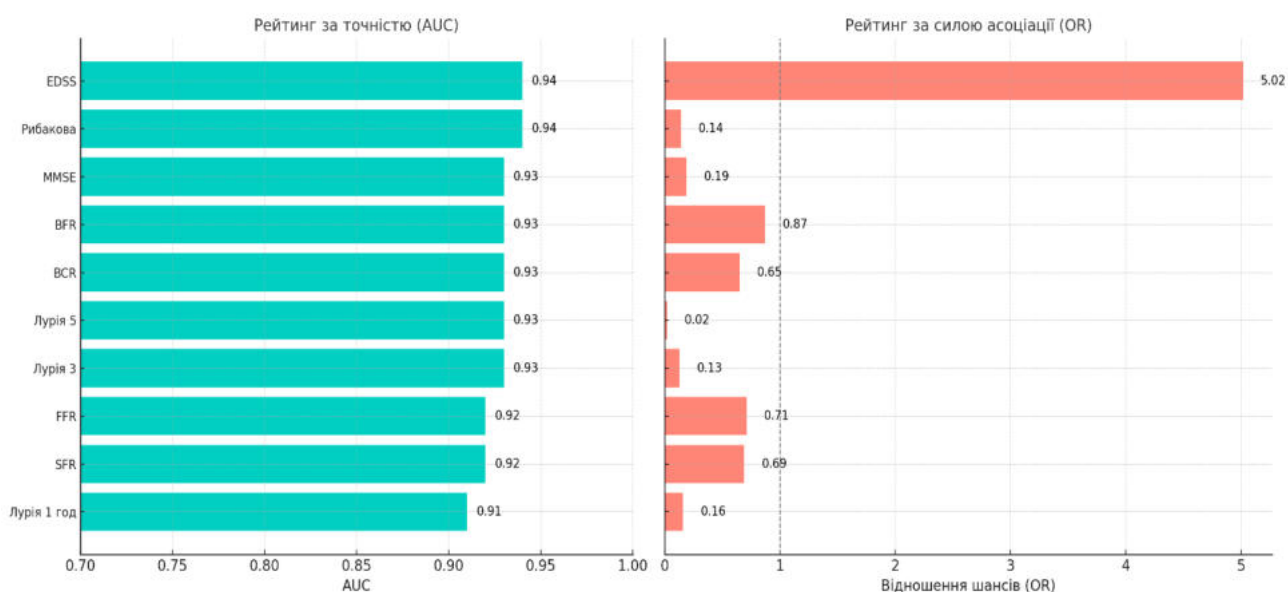


Рисунок 6.5. Комплексний рейтинг предикторів КД за результатами уніваріантного логістичного регресійного аналізу: зліва — прогностична точність (AUC), справа — сила асоціації (відношення шансів, OR)

Результати множинної логістичної регресії представлено в таблиці 6.1. Після включення до моделі кількох найбільш значущих предикторів, статистично достовірними залишилися три показники: вік ( $OR = 1,14$ , 95% ДІ: 1,02–2,34,  $p = 0,046$ ), бал EDSS ( $OR = 4,30$ , 95% ДІ: 1,42–22,46,  $p = 0,03$ ) та індекс атрофії BCR ( $OR = 0,64$ , 95% ДІ: 0,39–0,92,  $p = 0,04$ ). Дискримінативна

здатність цієї моделі була найвищою серед усіх оцінених варіантів —  $AUC = 0,97$  (95% ДІ: 0,94–1,00), що свідчить про її прогностичну точність.

Таблиця 6.1

### Предиктори КД за результатами множинної логістичної регресії

Предиктор	ВШ (95% ДІ)	<i>p</i>	AUC (95% ДІ)
Вік, роки	1,14 (1,02–2,34)	0,046	0,97 (0,94–1,00)
EDSS, бали	4,30 (1,42–22,46)	0,03	
Атрофія BCR-підкіркова*1000	0,64 (0,39–0,92)	0,04	

Дискримінативна здатність цієї моделі була найвищою серед усіх оцінених варіантів —  $AUC = 0,97$  (95% ДІ: 0,94–1,00), що свідчить про її прогностичну точність. Комбінація цих трьох змінних забезпечує простий, але потужний інструмент для виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком КД при РС.

ROC-криві для всіх значущих уніваріантних предикторів і побудованої множинної моделі продемонстровано на рисунку 6.6. З графіка видно, що площа під кривою (AUC) для таких показників, як EDSS ( $AUC = 0,94$ ), тест запам'ятовування фігур ( $AUC = 0,94$ ), MMSE ( $AUC = 0,93$ ), Лурія-3 ( $AUC = 0,93$ ), є максимально наближеною до 1,0, що вказує на дуже високу точність діагностичного розмежування. Багатофакторна модель (вік + EDSS + + BCR) забезпечує найкращу прогностичну здатність ( $AUC = 0,97$ ). Усі криві мали високі значення чутливості та специфічності, з перетином діагоналі ROC-простору лише в крайніх точках, що є найкращим із позиції прогнозування. Під час статистичного порівняння кривих було виявлено значущу перевагу багатофакторної моделі над окремими змінними для віку ( $p < 0,05$ ), тривалості

симптомів ( $p < 0,05$ ), тесту Шульте ( $p < 0,05$ ) та тесту Лурія ( $p < 0,05$ ), що підкреслює важливість інтегрованого підходу.

Отже, ROC-аналіз підтвердив доцільність використання комбінованих моделей із кількох ключових змінних як найбільш ефективного інструменту для виявлення пацієнтів із високим ризиком КД при РС.

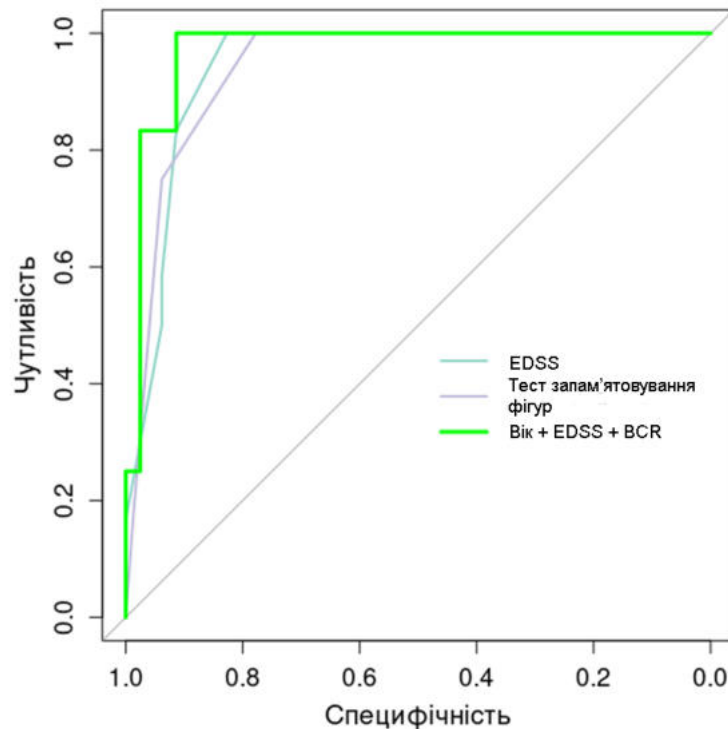


Рисунок 6.6. ROC-криві значущих предикторів КД

З метою глибшого розуміння ролі когнітивних змін у загальній структурі клінічного стану пацієнтів з РС було проведено додатковий аналіз зв'язку когнітивних характеристик із рівнем інвалідизації, визначеним за шкалою EDSS. З цією метою пацієнтів було поділено на дві підгрупи залежно від показника EDSS: 1.1 ( $n = 43$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за шкалою EDSS  $\leq 3$ ; 1.2 ( $n = 50$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за шкалою EDSS  $\geq 3$ .

Статистично значущих відмінностей у статевому розподілі між підгрупами виявлено не було ( $p = 0,37$ ) (рис. 6.7).

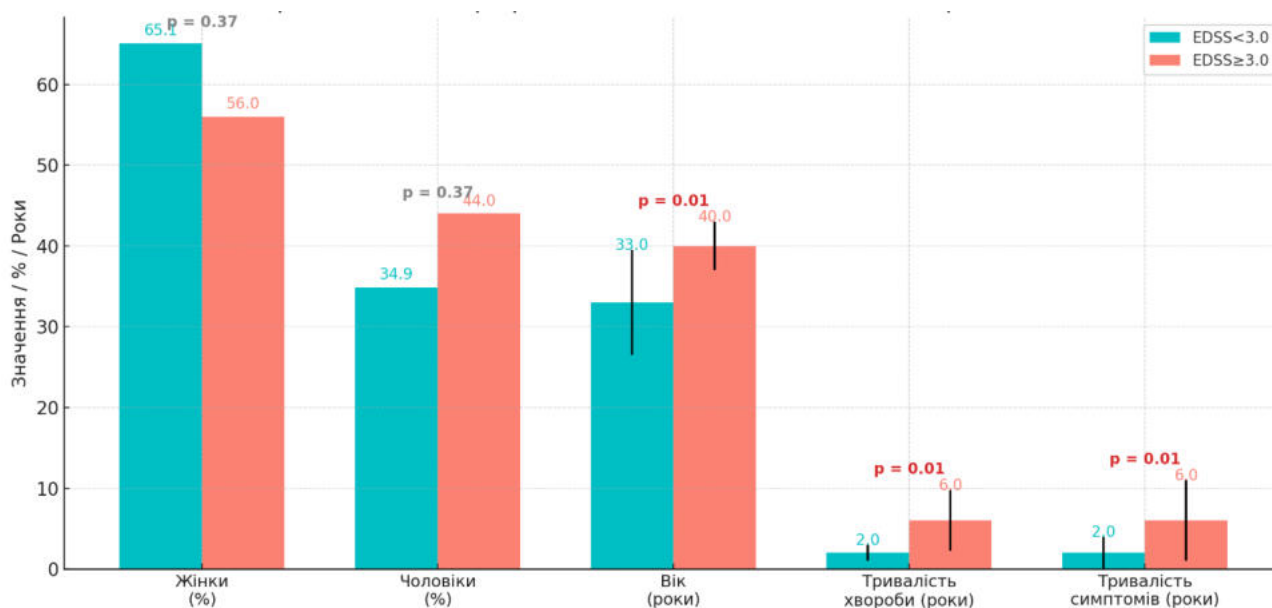


Рисунок 6.7. Порівняння демографічних та клінічних показників за рівнем EDSS

Однак медіанний вік у пацієнтів підгрупи 1.2 був суттєво вищим — 40,0 років [34,0; 43,0] проти 33,0 років [26,5; 37,5] у пацієнтів підгрупи 1.1 ( $p < 0,01$ ), що свідчить про можливу роль віку як фактора, пов'язаного з погіршенням функціонального стану. Також у підгрупі 1.2 була достовірно більшою тривалість захворювання — 6,0 років [4,0; 9,8] проти 2,0 років [1,0; 3,0] у підгрупі 1.1 ( $p < 0,01$ ), а також тривалість симптомів — 6,0 років [4,2; 11,0] проти 2,0 років [1,5; 4,0] відповідно ( $p < 0,01$ ). Ці результати можуть свідчити про вплив хронізації процесу на зростання неврологічного дефіциту.

Оцінка КФ показала, що в пацієнтів із високим рівнем інвалідизації значно нижчі результати тестування. Так, бал за шкалою МОСА у них становив 25,0 [25,0; 25,0] проти 26,0 [26,0; 27,0] ( $p < 0,01$ ), а за MMSE — 26,0 [24,0; 26,0] проти 28,0 [27,5; 28,0] відповідно ( $p < 0,01$ ).

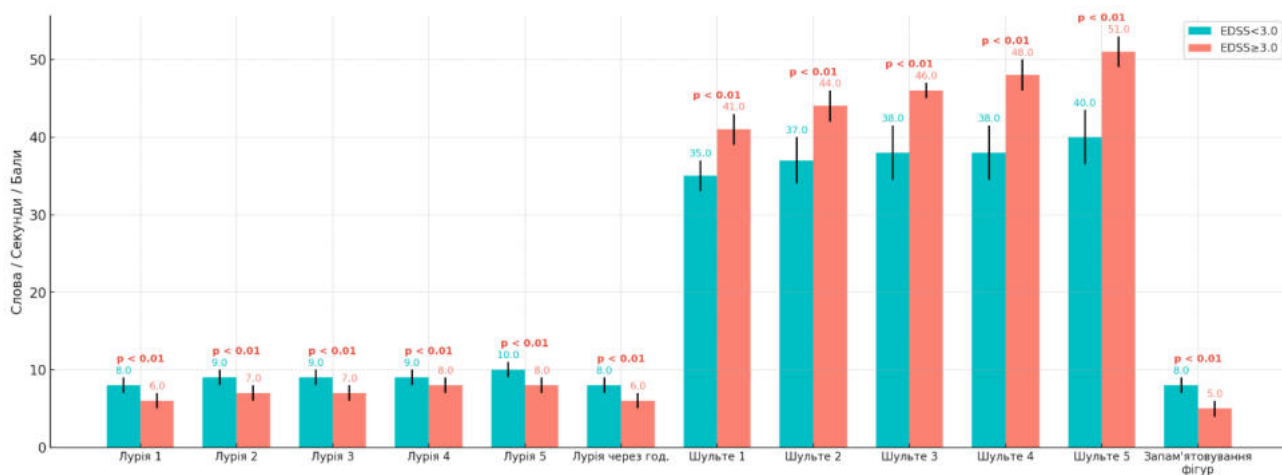


Рисунок 6.8. Порівняння результатів тестів Лурія, Шульте та запам'ятовування фігур за рівнем EDSS

Усі серії тесту Шульте виконувались значно повільніше пацієнтами з  $EDSS \geq 3,0$ . Наприклад, серія один: 41,0 с [41,0; 43,8] проти 35,0 [33,0; 36,0]; серія п'ять: 51,0 [51,0; 53,0] проти 40,0 [37,5; 41,0] (усі  $p < 0,01$ ). Тест Лурія також продемонстрував гірші результати: пацієнтами з  $EDSS \geq 3,0$  у серії один було відтворено 6,0 слів [5,0; 6,8] проти 8,0 [8,0; 9,0] у контрольній групі ( $p < 0,01$ ); після серії п'ять — 8,0 [8,0; 9,0] слів проти 10,0 [9,0; 10,0]; а через 1 год — 6,0 [5,0; 7,0] проти 8,0 [8,0; 9,0] (усі  $p < 0,01$ ). Результати тесту запам'ятовування фігур також різнились: 5,0 балів [4,0; 6,0] у пацієнтів з  $EDSS \geq 3,0$  проти 8,0 [7,0; 8,0] у решти ( $p < 0,01$ ).

Візуальні відмінності в показниках атрофії кори та підкіркових структур мозку залежно від рівня EDSS проілюстровано на рисунку 6.9.

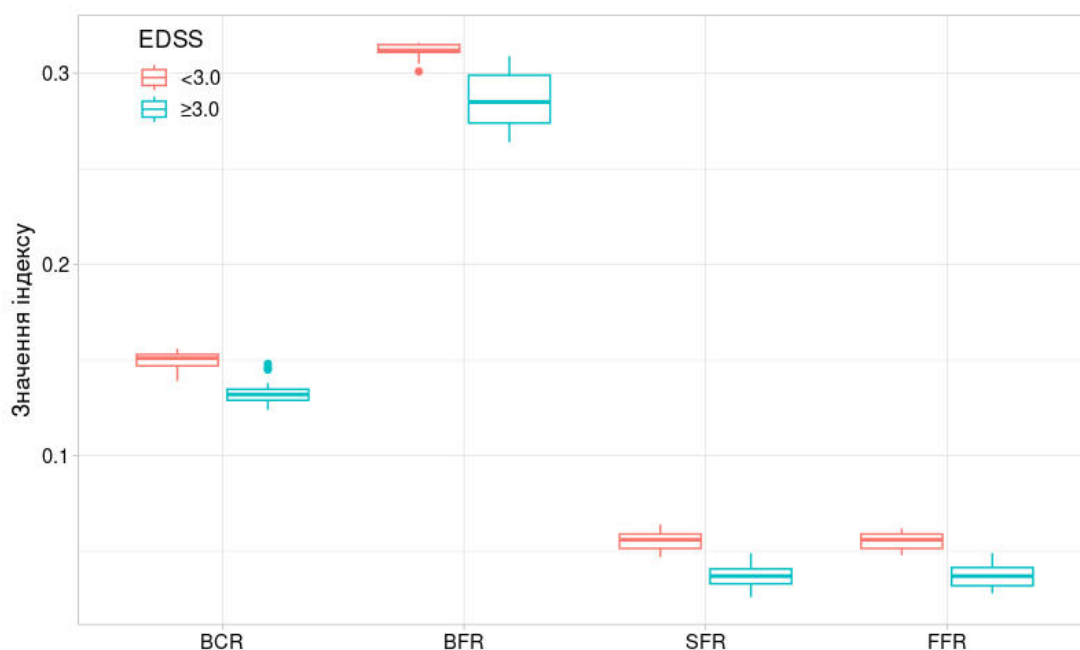


Рисунок 6.9. Показники індексів підкіркової та кіркової атрофії мозку залежно від показника EDSS

Примітка:  $p < 0,01$  для всіх порівнянь.

У підгрупі 2.2 спостерігали більш виражену атрофію, що підтверджується зниженням індексів BCR, BFR, SFR та FFR. Наприклад, медіанні значення кіркових індексів SFR і FFR досягали рівня, що забезпечив  $AUC = 1,00$  у ROC-аналізі, тобто ідеальну здатність цих показників розрізняти пацієнтів із різним рівнем інвалідизації.

Усі змінні, які мали статистично значущі відмінності між групами, було проаналізовано за допомогою уніваріантного логістичного регресійного аналізу.

Встановлено, що збільшення віку асоціюється зі зростанням ймовірності мати  $EDSS \geq 3,0$  ( $OR = 1,08$ ,  $AUC = 0,71$ ), тоді як тривалість захворювання ( $OR = 1,93$ ,  $AUC = 0,86$ ) і симптомів ( $OR = 2,06$ ,  $AUC = 0,89$ ) мали ще вищу прогностичну значущість. Зниження когнітивних тестових результатів супроводжувалось істотним зростанням ризику високого EDSS. Наприклад, для MMSE коефіцієнт  $OR = 0,07$  ( $AUC = 0,95$ ), MOCA —  $OR = 0,09$  ( $AUC = 0,90$ ),

тесту Лурія-2 — OR = 0,02 (AUC = 0,96), тесту Лурія-4 — OR = 0,00 (AUC = 0,97).

Результати тесту Шульте всіх п'яти спроб також продемонстрували високу дискримінативну здатність з AUC від 0,97 до 0,98. Ці дані свідчать про стійкий взаємозв'язок між погіршенням когнітивного функціонування й збільшенням ступеня неврологічної інвалідизації.

Враховуючи надзвичайно високу дискримінативну здатність окремих показників (SFR, FFR, MMSE, Лурія, Шульте), що забезпечували AUC, наближений до 1,00, проведення множинної регресії не вважали доцільним. Усі ці дані додатково підтверджують, що когнітивні та нейровізуалізаційні характеристики тісно пов'язані зі ступенем функціонального дефіциту та можуть використовуватись не лише для діагностики КД, а й для прогнозування прогресування РС.

**Висновки до розділу.** Проведене дослідження дало змогу визначити низку достовірних предикторів КД у пацієнтів з РППС. Отримані результати підтвердили мультифакторну природу КП при цьому захворюванні та продемонстрували ефективність комплексного нейропсихологічного та нейровізуалізаційного підходу до їх прогнозування.

Порівняння клінічних і демографічних показників виявило, що пацієнти з КД мали достовірно вищий вік (42,5 року проти 35,0 років,  $p = 0,01$ ), довшу тривалість захворювання (6,0 проти 3,0 років,  $p < 0,01$ ), тривалість симптомів (6,0 проти 4,0 років,  $p < 0,01$ ), а також вищий рівень інвалідизації за шкалою EDSS (5,8 проти 2,5 бала,  $p < 0,01$ ).

Нейропсихологічна оцінка засвідчила, що пацієнти з КД мають значно гірші результати в усіх ключових тестах: MMSE (24,0 проти 27,0,  $p < 0,01$ ), МОСА (24,0 проти 26,0,  $p < 0,01$ ), тест Шульте (уповільнення на всіх п'яти

серіях,  $p < 0,01$ ), тест десяти слів Лурія (зменшення відтворення на всіх етапах,  $p < 0,01$ ), тест запам'ятовування фігур (4,0 проти 7,0 балів,  $p < 0,01$ ).

МРТ-дослідження показали вірогідно вищі індекси атрофії мозку в пацієнтів із КД. Зокрема, кіркові індекси SFR та FFR, а також підкіркові BCR та BFR виявили достовірні відмінності між групами ( $p < 0,01$ ). Це вказує на тісний зв'язок між ступенем морфологічної деградації мозкової тканини та когнітивним статусом.

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу, найсильнішими предикторами КД були: бал EDSS (OR = 5,02, AUC = 0,94), тест запам'ятовування фігур (OR = 0,14, AUC = 0,94), MMSE (OR = 0,19, AUC = 0,93), індекс BCR (OR = 0,65, AUC = 0,93) та показники тесту десяти слів Лурія (AUC до 0,93). Побудована множинна модель, яка охоплювала вік, EDSS і BCR, забезпечила найвищу прогностичну здатність — AUC = 0,97, що свідчить про високу точність виявлення пацієнтів із високим ризиком КД.

Додатковий аналіз підтвердив, що когнітивні характеристики тісно пов'язані і з рівнем інвалідизації пацієнтів. Усі когнітивні показники (MMSE, МОСА, Лурія, Шульте, запам'ятовування фігур), а також індекси атрофії мали високу прогностичну цінність щодо EDSS  $\geq 3,0$  (AUC до 1,00), що додатково підкреслює їх універсальну значущість у клінічному моніторингу пацієнтів з РС.

## РОЗДІЛ 7

### УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

РС — імуноопосередковане захворювання ЦНС із формуванням вогнищ демієлінізації, аксонального ушкодження та атрофії мозку. Поширеність РС становить від 5 до 300 на 100 000 населення, з найбільшими показниками у Європі та Північній Америці. В Україні — близько 48 випадків / 100 000 [6].

Захворювання частіше вражає жінок (співвідношення 3 : 1), дебютує у віці 20–50 років, середній вік встановлення діагнозу — 32 роки. РС асоційований із ранньою інвалідністю, безробіттям (до 59%) і суттєвим зниженням якості життя.

Клінічно виокремлюють рецидивуючо-ремітуючий (85% випадків), вторинно прогресуючий (30–50% від РРРС), первинно прогресуючий (до 10%) та інші форми.

Патогенез РС ґрунтується на аутоімунному запаленні із залученням як вродженого, так і набутого імунітету. Основу становить порушення імунної толерантності, внаслідок чого активовані Th1- і Th17-лімфоцити долають ГЕБ та ініціюють запальний процес у ЦНС. Водночас важливу роль відіграють В-клітини, які беруть участь у презентації антигенів та продукції аутоантитіл. Ці механізми призводять до демієлінізації, ушкодження аксонів і загибелі нейронів.

У пізніх стадіях переважає нейродегенеративний компонент з активацією мікроглії, мітохондріальною дисфункцією та оксидативним стресом. Імовірний зв'язок з EBV, а також дисфункцією метаболізму заліза, які сприяють хронічному запаленню. Патогенез РС є багатофакторним та охоплює складну взаємодію генетичних чинників, порушення імунної регуляції та факторів навколишнього середовища.

КП фіксуються у 40–70% пацієнтів і виникають ще на ранніх стадіях. Часто їх виявляють навіть при низькому балі за шкалою EDSS < 3,0. На тяжкість впливають тривалість хвороби, супутня депресія, втома, біль, порушення сну, генетичні фактори (APOE4, BDNF) та когнітивний резерв.

Найбільш вразливі сфери: швидкість оброблення інформації (27–51%), вербальна / візуальна пам'ять (54–56%), виконавчі функції (15–28%), просторово-часова орієнтація.

Наявність КП погіршує соціальну адаптацію та працездатність: 43% хворих втрачають роботу впродовж 3 років після встановлення діагнозу.

MPT дає змогу виявити кореляції між ураженнями білої та сірої речовини головного мозку та КП. Особливе значення має атрофія СР (гіпокамп, таламус, лобова кора). Прогностичне значення мають індекси мозкової атрофії.

Для виявлення КП рекомендовано прості скринінгові інструменти: МОСА, SDMT, PASAT. МОСА є найбільш чутливим до легких КП (чутливість — 87%, специфічність — 68%).

Шкали Лурія та Шульте, а також ВІСАМС рекомендовано для клінічного моніторингу та оцінки динаміки когнітивного дефіциту.

Своєчасне виявлення КД у пацієнтів з РС є критично важливим, оскільки КП можуть виникати ще на ранніх стадіях хвороби, незалежно від рівня неврологічного дефіциту. Включення когнітивного скринінгу в рутинну клінічну практику дає змогу вчасно розпочати реабілітаційні втручання, персоналізувати лікування та прогнозувати подальший перебіг захворювання. Незважаючи на наявність ефективних інструментів, існують бар'єри до їх впровадження в повсякденну практику: нестача часу на консультації, недостатній рівень підготовки фахівців та відсутність локалізованих нормативів для деяких тестів.

Це дослідження спрямоване на поглиблення вивчення можливостей ранньої діагностики та прогнозування розвитку КП у хворих з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу РС.

Дослідницьку роботу, представлену в дисертації, було виконано на кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету в Дніпрі, Україна. Процес обстеження пацієнтів відбувався з 2021 по 2023 рік у КП «"Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова" Дніпропетровської обласної ради» у місті Дніпрі. Перед залученням до дослідження усі учасники надавали інформовану згоду на свою участь, проведення процедур дослідження та оброблення зібраних даних. Вибір пацієнтів для дослідження проводили згідно зі встановленими критеріями включення та виключення.

Критерії включення в дослідження:

- вік пацієнта 18–65 років;
- підтверджений діагноз «Розсіяний склероз, рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу» (згідно з критеріями McDonald перегляду 2017 року);
- спроможність пацієнта виконати нейропсихологічні тестування, передбачені дослідженням;
- здатність і бажання пацієнта підписати інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- вік < 18 років;
- протипоказання до проведення МРТ;
- наявність в анамнезі перенесеної черепно-мозкової травми;
- перенесені нейрохірургічні втручання;
- тяжкі супутні захворювання в стадії декомпенсації;
- наявність онкологічних захворювань;

- інші будь-які неврологічні захворювання в анамнезі, що могли зумовити появу симптомів;
- наявність у пацієнта іншого типу перебігу РС;
- психічні розлади в анамнезі (у тому числі порушення емоційної сфери);
- наявність алко- / наркозалежності в анамнезі.

У процесі підготовки дослідження було розроблено п'ятиетапний дизайн. На початковому етапі здійснювалось вивчення наукових публікацій, що стосуються обраної тематики, та визначалась необхідна кількість учасників дослідження. Далі, на другому, третьому й четвертому етапах, проводилось ретельне клінічне, неврологічне, нейропсихологічне та нейровізуалізаційне обстеження пацієнтів. Останній, п'ятий, етап охоплював статистичне оброблення та аналіз зібраних даних.

Усі дослідження, проведені в межах цієї роботи, схвалені комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету, мають письмову згоду учасників і відповідають принципам біоетики, викладеним у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО).

До дослідження було включено 93 пацієнти. Їх було розподілено за групами на підставі оцінювання за шкалою EDSS (перша група) та тестом МОСА (друга група). Перша група мала дві підгрупи: 1.1 ( $n = 43$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за шкалою EDSS  $\leq 3$  і 1.2 ( $n = 50$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за шкалою EDSS  $\geq 3$ . Друга група також охоплювала дві підгрупи: 2.1 ( $n = 81$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за тестом МОСА  $\geq 26$  та 2.2 ( $n = 12$ ) — пацієнти з РС та загальним балом за тестом МОСА  $\leq 24$ .

Серед пацієнтів, включених у дослідження, було 56 жінок (60,2%) та 37 чоловіків (39,8%). Вік пацієнтів з РРРС, що брали участь у дослідженні, варіював від 19 до 65 років, із медіаною віку 37,0 [32,0; 42,0] років.

Найбільша частка обстежених припадала на вікову групу від 18 до 40 років — 58 осіб (62,3%). За віково-статевим розподілом спостерігалися характерні для РС особливості: переважання жінок віком 30–39 років — 38 осіб (40,9%). Співвідношення жінок до чоловіків загалом становило 1,5 : 1, а у віковій групі понад 50 років — 2 : 1. Статистично значущих розбіжностей у віковому розподілі між статями не виявлено ( $p = 0,67$ ).

Усі пацієнти пройшли нейропсихологічне тестування (МОСА, MMSE, таблиці Шульте, тест десяти слів Лурія, тест запам'ятовування фігур) та нейровізуалізаційне обстеження із визначенням ступеня кіркової та підкіркової атрофії головного мозку за індексами FFR, SFR, BFR, BCR.

Результати дослідження підтвердили, що КП є раннім і частим проявом РС, який може з'являтися до розвитку рухових симптомів. Навіть у пацієнтів із незначним рівнем інвалідизації ( $EDSS \leq 3,0$ ) спостерігалось зниження КП. У пацієнтів із вираженим неврологічним дефіцитом ( $EDSS \geq 3,0$ ) рівень когнітивного зниження був достовірно вищим.

У тесті Шульте, який оцінює стійкість уваги та когнітивну витривалість, виявлено достовірні відмінності між пацієнтами з КД (підгрупа 2.2) та тими, у кого її не було діагностовано (підгрупа 2.1). Уже в першій спробі пацієнти без КП виконували завдання в середньому за 40,0 с [36,0; 44,0], тоді як у групі з дисфункцією цей показник сягав 43,0 с [42,0; 45,0], що вказує на початкове зниження швидкості оброблення інформації.

У процесі навантаження розрив між групами посилювався: у п'ятій спробі час виконання в підгрупі 2.1 становив 45,0 с [38,0; 51,0], тоді як у підгрупі 2.2 — 52,0 с [50,0; 55,0]. Отже, на завершальному етапі тестування середнє зростання часу в пацієнтів з КД перевищувало показники контрольної підгрупи більш ніж

на 7 с, що демонструє швидке когнітивне виснаження в разі повторного навантаження.

У тесті запам'ятовування десяти слів О. Р. Лурія, який оцінює короткотривалу пам'ять, навчання та збереження інформації, пацієнти з КД (2.2) показали стабільно нижчі результати на всіх етапах дослідження. Під час першої спроби вони відтворювали в середньому 5 слів [4; 6], тоді як учасники підгрупи 2.1 — 7 [6; 8].

У другій та третій спробах пацієнти без порушень досягали 8 слів [7; 9], тоді як у підгрупі з дисфункцією результати залишалися на рівні 5 [5; 6] та 6 слів [5; 6] відповідно. Найвищу продуктивність у п'ятій спробі продемонструвала підгрупа 2.1 — 9 слів [8; 10], тоді як у 2.2 вона досягла лише 7 [6; 8].

Особливо показовим був результат через 1 год після навчання: пацієнти без дисфункції зберегли 8 слів [7; 9], тоді як у підгрупі 2.2 кількість відтворених слів зменшилась до 5 [4; 5], що свідчить про порушення механізмів консолідації в довготривалій пам'яті.

У процесі аналізу взаємозв'язку між когнітивними показниками та наявністю супутньої соматичної патології в пацієнтів з РППС було встановлено, що такі захворювання, як патологія ШКТ, серцево-судинної системи, сечовидільної системи та ЛОР-органів, не виявляють статистично значущого впливу на когнітивний статус або рівень інвалідизації. Кореляційний аналіз Спірмена не виявив суттєвих зв'язків між зазначеними соматичними захворюваннями та показниками МОСА, MMSE і EDSS ( $p > 0,05$ ). Зокрема, для захворювань сечовидільної системи коефіцієнти кореляції становили  $r_s = 0,12$  ( $p = 0,26$ ) для МОСА,  $r_s = 0,05$  ( $p = 0,65$ ) для MMSE та  $r_s = -0,05$  ( $p = 0,61$ ) для EDSS. Аналогічно, для захворювань ШКТ спостерігались лише тенденції до помірною зв'язку (наприклад,  $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,06$  для МОСА), що не досягли статистичної значущості. Водночас аналіз не виявив жодного компенсаторного

або кумулятивного ефекту супутньої патології на когнітивне функціонування чи неврологічний дефіцит. Отримані дані свідчать про переважну роль нейродегенеративних змін ЦНС і морфологічних маркерів мозкової атрофії як основних предикторів КД у пацієнтів з РРРС. Відсутність значущого впливу супутніх хвороб дає змогу припустити, що когнітивне зниження при РС має специфічний нейропатологічний генез, який не обумовлюється загальним соматичним станом. Цей висновок важливий для клінічної стратифікації ризиків та акцентує на необхідності фокусованого нейропсихологічного та нейровізуалізаційного моніторингу незалежно від соматичного фону пацієнта.

Кореляційний аналіз показав статистично значущі зв'язки між когнітивними шкалами та клінічними змінними: вік ( $r = -0,47$  для MMSE,  $-0,40$  для МОСА;  $p < 0,01$ ), тривалість захворювання ( $r = -0,63$  та  $-0,51$  відповідно;  $p < 0,01$ ), тривалість симптомів (до  $-0,65$ ), рівень неврологічного дефіциту (EDSS:  $r = -0,92$  для MMSE,  $-0,84$  для МОСА;  $p < 0,01$ ).

Отримані результати вказують на високу прогностичну цінність індексів атрофії головного мозку. Найбільше значення мали кіркові індекси FFR ( $r$  до  $0,90$ ) та SFR ( $r$  до  $0,89$ ), а також підкіркові BCR і BFR. Позитивні зв'язки спостерігались також із результатами тесту Лурія (до  $r = 0,90$ ) та шкалою МОСА.

У регресійному аналізі коефіцієнти для індексів FFR і SFR сягали  $148,15$ , для BCR —  $142,86$ , для BFR —  $93,02$ . Зростання цих індексів асоціювалося зі зменшенням імовірності КД, водночас їх зниження — зі збільшенням рівня інвалідизації ( $EDSS \geq 3,0$ ).

Модель множинної логістичної регресії, що охоплювала вік, EDSS і BCR, забезпечила найвищу дискримінативну здатність —  $AUC = 0,97$  (95 % ДІ:  $0,94$ – $1,00$ ). Усі чотири морфометричні індекси мали AUC понад  $0,90$ , а FFR та SFR — до  $1,00$ .

Поглиблений аналіз підтвердив, що з підвищенням EDSS достовірно знижуються всі когнітивні показники. Пацієнти з EDSS  $\geq 3,0$  мали гірші результати в MMSE, МОСА, тестах Лурія, Шульте, запам'ятовування фігур ( $p < 0,01$ ). Індокси атрофії були також достовірно гіршими, а AUC для SFR і FFR досягали 1,00.

Прогнозування когнітивної функції виявилось можливим завдяки поєднанню нейропсихологічного тестування та морфометричної оцінки. Моделі на основі віку, EDSS, кіркових (FFR, SFR) і підкіркових індоксів (BCR, BFR) дали змогу з AUC до 0,97 ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком розвитку КД.

**Висновок до розділу.** Проведене дослідження підтвердило мультифакторну природу КП при PPPC. Застосування коротких когнітивних тестів, зокрема, таблиць Шульте, тесту десяти слів Лурія та тесту запам'ятовування фігур, продемонструвало високу чутливість до ранніх змін у когнітивному профілі пацієнтів із PPPC. У пацієнтів із КД спостерігалось достовірне зниження швидкості оброблення інформації, уваги, пам'яті та когнітивної витривалості, навіть за відсутності вираженого неврологічного дефіциту. Динаміка виконання таблиць Шульте засвідчила ефект когнітивного виснаження, що наростає в умовах повторного навантаження, тоді як тест Лурія дав змогу виявити порушення навчання, збереження та відтворення матеріалу в довготривалій перспективі.

Нейровізуалізаційна оцінка продемонструвала, що індокси кіркової (FFR, SFR) та підкіркової (BCR, BFR) атрофії мають високу прогностичну значущість щодо КД. Найбільш виражені зв'язки було встановлено між індоксами FFR і SFR та показниками МОСА і MMSE ( $r$  до 0,90;  $p < 0,01$ ). У пацієнтів із високим рівнем інвалідизації (EDSS  $\geq 3,0$ ) ці індокси були значно нижчими, що

супроводжувалося гіршими результатами в усіх нейропсихологічних тестах. Це підтверджує роль структурної церебральної атрофії як морфологічного субстрату когнітивного зниження.

Моделі логістичної регресії, що охоплювали вікові, клінічні та морфометричні предиктори, виявились високоточними у виявленні пацієнтів із КД. Зокрема, модель із включенням EDSS, віку та індексу BCR мала AUC = 0,97 (95% ДІ: 0,94–1,00), що свідчить про її високу дискримінативну здатність. Індeksi кіркової атрофії FFR та SFR мали AUC до 1,00, що дає підстави вважати їх надзвичайно точними маркерами для скринінгу когнітивного ризику.

У підсумку, результати дослідження підтверджують багатофакторну природу КД при РРРС, ключову роль у розвитку якої відіграють структурні зміни головного мозку, неврологічний дефіцит та індивідуальні клініко-демографічні характеристики. Отримані дані обґрунтовують доцільність включення регулярного нейропсихологічного тестування та морфометричного моніторингу в алгоритми оцінки стану пацієнтів з РС навіть на ранніх стадіях захворювання.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та запропоновано нове науково-практичне розв'язання проблеми прогнозування розвитку КП у пацієнтів з РППС, яке ґрунтується на даних комплексного клініко-параклінічного, клініко-анамнестичного, нейропсихологічного, нейровізуалізаційного дослідження, результати якого дали змогу розробити прогностичну модель розвитку КП у пацієнтів з РППС.

1. Проведене клініко-неврологічне обстеження за допомогою шкали EDSS виявило, що індекс інвалідизації EDSS тісно пов'язаний із клініко-демографічними характеристиками, зокрема, віком ( $p < 0,01$ ), тривалістю захворювання ( $p < 0,01$ ) та симптомів ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів із EDSS  $\geq 3,0$  достовірно частіше виявлялися КП, що підтверджує прогностичну цінність цієї шкали не лише для оцінки функціонального статусу, а й для когнітивного скринінгу.
2. Оцінювання когнітивного статусу показало, що найбільш ураженими доменами є короткочасна пам'ять, увага, зорово-просторова орієнтація та когнітивна витривалість. Тест Шульте виявив зниження темпу та перемикання уваги (AUC = 0,97), тест Лурія — зниження вербального запам'ятовування (AUC = 0,93), а тест запам'ятовування фігур — зорової пам'яті (AUC = 0,94). MMSE та МОСА показали чутливість до загального когнітивного зниження, що підтверджує доцільність їх використання в клінічній практиці.
3. Встановлено достовірне підвищення морфометричних індексів SFR, FFR, BFR та BCR у пацієнтів із КД. Найвищу діагностичну значущість продемонстрували кіркові індекси FFR (AUC = 0,92) та SFR (AUC = 1,00), а також підкіркові BCR (AUC = 0,93). Дані свідчать, що атрофія СР є раннім предиктором розвитку КП навіть у клінічно стабільних пацієнтів.

4. Аналіз клініко-параклінічного зіставлення засвідчив, що рівень КП значною мірою корелює як із морфометричними показниками атрофії мозку, так і з показником інвалідизації за шкалою EDSS. Пацієнти з вищими значеннями індексів кіркової (FFR, SFR) та підкіркової (BCR, BFR) атрофії демонстрували більш виражені когнітивні дефіцити, що підтверджує важливість комплексної оцінки структурно-функціонального стану головного мозку при PPPC.
5. Розроблена прогностична модель, що охоплює вік, бал EDSS та індекс BCR, продемонструвала найвищу дискримінативну здатність (AUC = 0,97). Модель дає змогу з високою точністю ідентифікувати пацієнтів із ризиком КД вже на ранніх етапах PPPC, що створює основу для своєчасного втручання та персоналізованого моніторингу.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Запровадити скринінг когнітивного статусу пацієнтів з РРРС за допомогою коротких нейропсихологічних тестів (MMSE, МОСА, тест Лурія, тест Шульте, тест запам'ятовування фігур) уже на етапі встановлення діагнозу, що дасть змогу виявляти КП на ранніх стадіях.
2. Регулярний нейропсихологічний моніторинг пацієнтів з РРРС (не рідше 1 разу на 12 місяців) для відстеження динаміки когнітивних змін і своєчасної адаптації тактики лікування та реабілітації.
3. Включити індекси атрофії головного мозку до стандартного протоколу МРТ при підозрі на КД у хворих на РРРС.
4. Впровадити МРТ із морфометричним аналізом не рідше 1 разу на 2 роки для оцінки темпів атрофії кіркових і підкіркових структур мозку.
5. У клінічній практиці доцільно застосовувати багатофакторні моделі прогнозу, які охоплюють вікові, клінічні, когнітивні та нейровізуалізаційні предиктори, для персоналізованої стратегії ведення хворих.
6. Запровадити стратифікацію пацієнтів за когнітивним ризиком (низький, середній, високий) на основі балів MMSE, МОСА, EDSS та індексів атрофії (FFR, BCR), що дасть змогу персоналізувати частоту оглядів та обстежень.
7. Навчити лікарів первинної ланки розпізнавати ранні когнітивні симптоми РС та направляти пацієнтів на спеціалізовану нейропсихологічну оцінку.
8. Сформувати клінічні протоколи та алгоритми для прогнозування та менеджменту КД у хворих з РРРС з урахуванням морфометричних та нейропсихологічних параметрів, підтверджених даними дисертаційного дослідження.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Geloso MC, D'Ambrosi N. Microglial Pruning: Relevance for synaptic dysfunction in multiple sclerosis and related experimental models. *Cells*. 2021;10(3):686. doi:10.3390/cells10030686
2. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(6):642-651. doi:10.1136/jnnp-2018-320050
3. Trenova AG, Slavov GS, Manova MG, Aksentieva JB, Miteva LD, Stanilova SA. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2016;58(3):157-163. doi:10.1515/folmed-2016-0029
4. Lakin L, Davis BE, Binns CC, Currie KM, Rensel MR. Comprehensive approach to management of multiple sclerosis: addressing invisible symptoms-A Narrative Review. *Neurol Ther*. 2021;10(1):75-98. doi:10.1007/s40120-021-00239-2
5. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-1821. doi:10.1177/1352458520970841
6. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. *JAMA*. 2021;325(8):765-779. doi:10.1001/jama.2020.26858
7. Dobson R, Rice DR, D'hooghe M, Horne R, Learmonth Y, Mateen FJ, et al. Social determinants of health in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(12):723-734. doi:10.1038/s41582-022-00735-5
8. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2024;403:183-202. doi:10.1016/S0140-6736(23)01473-3
9. Lorenzut S, Negro ID, Pauletto G, Verriello L, Spadea L, Salati C, et al. Exploring the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Options of Multiple Sclerosis. *J Integr Neurosci*. 2025;24(1):25081. doi:10.31083/JIN25081

- 10.Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(8):e37297. doi:10.1097/MD.00000000000037297
- 11.Prosperini L, Lucchini M, Ruggieri S, Tortorella C, Haggiag S, Mirabella M, et al. Shift of multiple sclerosis onset towards older age. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2022;93:1137-1139. doi:10.1136/jnnp-2022-329049
- 12.GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):459-480. doi:10.1016/S1474-4422(18)30499-X
- 13.Jakimovski D, Zivadinov R, Ramanathan M, Hagemeyer J, Weinstock-Guttman B, Tomic D, et al. Serum neurofilament light chain level associations with clinical and cognitive performance in multiple sclerosis: A longitudinal retrospective 5-year study. *Mult Scler*. 2020;26(13):1670-1681. doi:10.1177/1352458519881428
- 14.Bass AD, Van Wijmeersch B, Mayer L, Mäurer M, Boster A, Mandel M, et al. Effect of multiple sclerosis on daily activities, emotional well-being, and relationships: The Global vsMS Survey. *Int J MS Care*. 2020;22(4):158-164. doi:10.7224/1537-2073.2018-087
- 15.Clemens L, Langdon D. How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;26:183-191. doi:10.1016/j.msard.2018.09.018
- 16.Kavaliunas A, Danylaite Karrenbauer V, Hillert J. Socioeconomic consequences of multiple sclerosis-A systematic literature review. *Acta Neurol Scand*. 2021;143(6):587-601. doi:10.1111/ane.13411
- 17.van Gorp DAM, van der Hiele K, Heerings MAP, Jongen PJ, van der Klink JJJ, Reneman MF, et al. Cognitive functioning as a predictor of employment status in

- relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study. *Neurol Sci.* 2019;40(12):2555-2564. doi:10.1007/s10072-019-03999-w
18. Waskowiak PT, de Jong BA, Uitdehaag BMJ, Saddal SRD, Aarts J, Roovers AAM, et al. Don't be late! Timely identification of cognitive impairment in people with multiple sclerosis: a study protocol. *BMC Neurol.* 2024;24(1):26. doi:10.1186/s12883-023-03495-x
  19. Pearson JF, Alla S, Clarke G, Mason DF, Anderson T, Richardson A, et al. Multiple Sclerosis impact on employment and income in New Zealand. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(3):223-232. doi:10.1111/ane.12714
  20. Yamabe K, DiBonaventura MD, Pashos CL. Health-related outcomes, health care resource utilization, and costs of multiple sclerosis in Japan compared with US and five EU countries. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2019;11:61-71. doi:10.2147/CEOR.S179903
  21. Gupta S, Goren A, Phillips AL, Dangond F, Stewart M. Self-reported severity among patients with multiple sclerosis in the U.S. and its association with health outcomes. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(1):78-88. doi:10.1016/j.msard.2013.06.002
  22. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(9):a028928. doi:10.1101/cshperspect.a028928
  23. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560
  24. Engelhard J, Oleske DM, Schmitting S, Wells KE, Talapala S, Barbato LM. Multiple sclerosis by phenotype in Germany. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103326. doi:10.1016/j.msard.2021.103326
  25. Pozzilli C, Pugliatti M, Vermersch P, Grigoriadis N, Alkhawajah M, Airas L, et al. Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: A position paper. *Eur J Neurol.* 2023;30(1):9-21. doi:10.1111/ene.15593

26. Azhar A, Taimuri MA, Shamat SF, Ikram A, Ali S, Ali T, et al. Briumvi: a breakthrough in the treatment of relapsing multiple sclerosis: a review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(10):4909-4912. doi:10.1097/MS9.0000000000001184
27. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J*. 2017;19(1):1-10. doi:10.22074/cellj.2016.4867
28. López-Gómez J, Sacristán Enciso B, Caro Miró MA, Querol Pascual MR. Clinically isolated syndrome: Diagnosis and risk of developing clinically definite multiple sclerosis. *Neurologia (Engl Ed)*. 2023;38(9):663-670. doi:10.1016/j.nrleng.2021.01.010
29. Gómez-Melero S, Caballero-Villarraso J, Escribano BM, Galvao-Carmona A, Túnez I, Agüera-Morales E. Impact of cognitive impairment on quality of life in multiple sclerosis patients-a comprehensive review. *J Clin Med*. 2024;13(11):3321. doi:10.3390/jcm13113321
30. Lebrun-Fréney C, Okuda DT, Siva A, Landes-Chateau C, Azevedo CJ, Mondot L, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain*. 2023;146(8):3431-3443. doi:10.1093/brain/awad073
31. Dziejczak A, Bijak M. Interactions between platelets and leukocytes in pathogenesis of multiple sclerosis. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(2):277-285. doi:10.17219/acem/83588
32. Shams H, Shao X, Santaniello A, Kirkish G, Harroud A, Ma Q, et al. Polygenic risk score association with multiple sclerosis susceptibility and phenotype in Europeans. *Brain*. 2023;146(2):645-656. doi:10.1093/brain/awac092
33. Axisa PP, Hafler DA. Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(3):345-353. doi:10.1097/WCO.0000000000000319
34. Ruiz-Fernández I, Sánchez-Díaz R, Ortega-Sollero E, Martín P. Update on the role of T cells in cognitive impairment. *Br J Pharmacol*. 2024;181(6):799-815. doi:10.1111/bph.16214

35. Sangha A, Quon M, Pfeffer G, Orton SM. The role of vitamin D in neuroprotection in multiple sclerosis: An Update. *Nutrients*. 2023;15(13):2978. doi:10.3390/nu15132978
36. Yuan S, Larsson SC. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2020;63(11):2359-2371. doi:10.1007/s00125-020-05253-x
37. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*. 2022;13:996469. doi:10.3389/fimmu.2022.996469
38. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545-558. doi:10.1038/nri3871
39. Luchicchi A, Preziosa P, 't Hart B. Editorial: "Inside-Out" vs "Outside-In" Paradigms in Multiple Sclerosis Etiopathogenesis. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:666529. doi:10.3389/fncel.2021.666529
40. Titus HE, Chen Y, Podojil JR, Robinson AP, Balabanov R, Popko B, et al. Pre-clinical and Clinical Implications of "Inside-Out" vs. "Outside-In" Paradigms in Multiple Sclerosis Etiopathogenesis. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:599717. doi:10.3389/fncel.2020.599717
41. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung HP, Montalban X, et al. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol*. 2021;89(1):13-23. doi:10.1002/ana.25927
42. Häusser-Kinzel S, Weber MS. The Role of B cells and antibodies in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and related disorders. *Front Immunol*. 2019;10:201. doi:10.3389/fimmu.2019.00201
43. Jain RW, Yong VW. B cells in central nervous system disease: diversity, locations and pathophysiology. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(8):513-524. doi:10.1038/s41577-021-00652-6

44. Maggi P, Bulcke CV, Pedrini E, Bugli C, Sellimi A, Wynen M, et al. B cell depletion therapy does not resolve chronic active multiple sclerosis lesions. *eBioMedicine*. 2023;94:104701. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104701
45. Arneth BM. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):128. doi:10.1186/s12974-019-1517-1
46. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(9):e00362. doi:10.1002/brb3.362
47. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-180. doi:10.1056/NEJMra1401483
48. Yong VW. Microglia in multiple sclerosis: Protectors turn destroyers. *Neuron*. 2022;110(21):3534-3548. doi:10.1016/j.neuron.2022.06.023
49. Adamczyk B, Adamczyk-Sowa M. New insights into the role of oxidative stress mechanisms in the pathophysiology and treatment of multiple sclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1973834. doi:10.1155/2016/1973834
50. Waubant E, Lucas R, Mowry E, Graves J, Olsson T, Alfredsson L, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(9):1905-1922. doi:10.1002/acn3.50862
51. Barros C, Alberro A, Fernandes A. Microglia and Immune cells interactions in multiple sclerosis cognitive impairment: a postmortem study. *J Neuroinflammation*. 2024;21(1):332.
52. Mossakowski AA, Pohlen J, Bremer D, Lindquist R, Millward JM, Bock M, et al. Tracking CNS and systemic sources of oxidative stress during the course of chronic neuroinflammation. *Acta Neuropathol*. 2015;130(6):799-814. doi:10.1007/s00401-015-1497-x
53. Errea O, Moreno B, Gonzalez-Franquesa A, Garcia-Roves PM, Villoslada P. The disruption of mitochondrial axonal transport is an early event in neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2015;12:152. doi:10.1186/s12974-024-03326-x\

54. Aloisi F, Giovannoni G, Salvetti M. Epstein-Barr virus as a cause of multiple sclerosis: opportunities for prevention and therapy. *Lancet Neurol.* 2023;22(4):338-349. doi:10.1016/S1474-4422(22)00471-9
55. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022;375(6578):296-301. doi:10.1126/science.abj8222
56. Duarte-Silva E, Meuth SG, Peixoto CA. The role of iron metabolism in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1137635. doi:10.3389/fimmu.2023.1137635
57. Ingelfinger F, De Feo D, Becher B. GM-CSF: Master regulator of the T cell-phagocyte interface during inflammation. *Semin Immunol.* 2021;54:101518. doi:10.1016/j.smim.2021.101518
58. Di Filippo M, Portaccio E, Mancini A, Calabresi P. Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(10):599-609. doi:10.1038/s41583-018-0053-9
59. Maltby VE, Lea RA, Reeves P, Saugbjerg B, Lechner-Scott J. Reduced cognitive function contributes to economic burden of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;60:103707. doi:10.1016/j.msard.2022.103707
60. Elwick H, Topcu G, Allen CM, Drummond A, Evangelou N, Nair RD. Cognitive measures used in adults with multiple sclerosis: A systematic review. *Neuropsychol Rehabil.* 2022;32(9):2464-2481. doi:10.1080/09602011.2021.1936080
61. Dekker I, Schoonheim MM, Venkatraghavan V, Eijlers AJC, Brouwer I, Bron EE, et al. The sequence of structural, functional and cognitive changes in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2021;29:102550. doi:10.1016/j.nicl.2020.102550
62. Gaetani L, Salvadori N, Chipi E, Gentili L, Borrelli A, Parnetti L, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: lessons from cerebrospinal fluid biomarkers. *Neural Regen Res.* 2021;16(1):36-42. doi:10.4103/1673-5374.286949

63. Rademacher TD, Meuth SG, Wiendl H, Johnen A, Landmeyer NC. Molecular biomarkers and cognitive impairment in multiple sclerosis: State of the field, limitations, and future direction — A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;146:105035. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105035
64. Götze K, Vrillon A, Bouaziz-Amar E, Mouton-Liger F, Hugon J, Martinet M, et al. Plasma neurofilament light chain in memory clinic practice: Evidence from a real-life study. *Neurobiol Dis.* 2023;176:105937. doi:10.1016/j.nbd.2022.105937
65. Dietmann AS, Kruse N, Stork L, Gloth M, Brück W, Metz I. Neurofilament light chains in serum as biomarkers of axonal damage in early MS lesions: a histological-serological correlative study. *J Neurol.* 2023;270(3):1416-1429. doi:10.1007/s00415-022-11468-2
66. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli Ö, Maceski A, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):246-257. doi:10.1016/S1474-4422(22)00009-6
67. De Meo E, Portaccio E, Bonacchi R, Giovannoli J, Niccolai C, Amato MP. An update on the treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2025;25(2):227-243. doi:10.1080/14737175.2025.2450788
68. Benedict RHB, DeLuca J, Enzinger C, Geurts JGG, Krupp LB, Rao SM. Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(9-10):832-842. doi:10.1017/S1355617717000959
69. Razzolini L, Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, Niccolai C, Pastò L, et al. The dilemma of benign multiple sclerosis: Can we predict the risk of losing the "benign status"? A 12-year follow-up study. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;26:71-73. doi:10.1016/j.msard.2018.08.011

70. Goldman MD, LaRocca NG, Rudick RA, Hudson LD, Chin PS, Francis GS, et al. Evaluation of multiple sclerosis disability outcome measures using pooled clinical trial data [published correction appears in *Neurology*. 2021 Mar 9;96(10):504-505. doi: 10.1212/WNL.0000000000011677.]. *Neurology*. 2019;93(21):e1921-e1931. doi:10.1212/WNL.0000000000008519
71. Polunosika E, Simren J, Akmeņe A, et al. Functional and Cognitive Impairment in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Cognitive Tests and Plasma Neurofilament Light Chain Levels. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(1):70. doi:10.3390/medicina61010070
72. Charest K, Tremblay A, Langlois R, Roger É, Duquette P, Rouleau I. Detecting subtle cognitive impairment in multiple sclerosis with the Montreal Cognitive Assessment. *Can J Neurol Sci*. 2020;47(5):620-626. doi:10.1017/cjn.2020.97
73. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler*. 2017;23(9):1258-1267. doi:10.1177/1352458516674367
74. Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis-A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:568-578. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.09.005
75. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):860-871. doi:10.1016/S1474-4422(20)30277-5
76. Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Ginestal-López RC, Higuera Y, Téllez-Lara N, Carreres-Polo J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. *Neurol Sci*. 2021;42(12):5183-5193. doi:10.1007/s10072-021-05165-7
77. Piacentini C, Argento O, Nocentini U. Cognitive impairment in multiple sclerosis: "classic" knowledge and recent acquisitions. *Deficiência cognitiva na esclerose*

- múltipla: conhecimentos “clássicos” e aquisições recentes. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023;81(6):585-596. doi:10.1055/s-0043-1763485
78. Lechner-Scott J, Agland S, Allan M, Darby D, Diamond K, Merlo D, et al. Managing cognitive impairment and its impact in multiple sclerosis: An Australian multidisciplinary perspective. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;79:104952. doi:10.1016/j.msard.2023.104952
79. Roheger M, Grothe L, Hasselberg L, Grothe M, Meinzer M. A systematic review and meta-analysis of socio-cognitive impairments in multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2024;14(1):7096. doi:10.1038/s41598-024-53750-5
80. Копчак ОО, Одінцова ТА. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2019;1(103):42-50; doi: 10.22141/2224-0713.1.103.2019.158638
81. Labiano-Fontcuberta A, Martínez-Ginés ML, Aladro Y, Ayuso L, Mitchell AJ, Puertas-Martín V, et al. A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2016;22(2):250-253. doi:10.1177/1352458515591072
82. McNicholas N, O’Connell K, Yap SM, Killeen RP, Hutchinson M, McGuigan C. Cognitive dysfunction in early multiple sclerosis: a review. *QJM.* 2018;111(6):359-364. doi:10.1093/qjmed/hcx070
83. Hempel S, Graham GD, Fu N, Estrada E, Chen AY, Miake-Lye I, et al. A systematic review of modifiable risk factors in the progression of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(4):525-533. doi:10.1177/1352458517690270
84. Marck CH, das Nair R, Grech LB, Borland R, Constantinescu CS. Modifiable risk factors for poor health outcomes in multiple sclerosis: The urgent need for research to maximise smoking cessation success. *Mult Scler.* 2020;26(3):266-271. doi:10.1177/1352458519858730

85. Butler Pagnotti R, Hua LH, Miller JB. Cognition and disease characteristics in adult onset versus late onset multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022;28(6):933-941. doi:10.1177/13524585211039112
86. Amato MP, Prestipino E, Bellinva A, Niccolai C, Razzolini L, Pastò L, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An exploratory analysis of environmental and lifestyle risk factors. *PLoS One.* 2019;14(10):e0222929. doi:10.1371/journal.pone.0222929
87. Gill S, Santo J, Blair M, Morrow SA. Depressive symptoms are associated with more negative functional outcomes than anxiety symptoms in persons with multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2019;31(1):37-42. doi:10.1176/appi.neuropsych.18010011
88. Heitmann H, Andlauer TFM, Korn T, Mühlau M, Henningsen P, Hemmer B, et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler.* 2022;28(7):1020-1027. doi:10.1177/1352458520972279
89. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(11):662-675. doi:10.1038/nrneurol.2017.117
90. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(9):507-517. doi:10.1038/nrneurol.2014.139
91. 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
92. Heitmann H, Haller B, Tiemann L, Mühlau M, Berthele A, Tölle TR, et al. Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. *Pain.* 2020;161(4):787-796. doi:10.1097/j.pain.0000000000001767

93. Marck CH, De Livera AM, Weiland TJ, Jelinek PL, Neate SL, Brown CR, et al. Pain in people with multiple sclerosis: associations with modifiable lifestyle factors, fatigue, depression, anxiety, and mental health quality of life. *Front Neurol.* 2017;8:461. doi:10.3389/fneur.2017.00461
94. Palotai M, Nazeri A, Cavallari M, Healy BC, Glanz B, Gold SM, et al. History of fatigue in multiple sclerosis is associated with grey matter atrophy. *Sci Rep.* 2019;9(1):14781. doi:10.1038/s41598-019-51110-2
95. Palotai M, Cavallari M, Koubiyr I, Morales Pinzon A, Nazeri A, Healy BC, et al. Microstructural fronto-striatal and temporo-insular alterations are associated with fatigue in patients with multiple sclerosis independent of white matter lesion load and depression. *Mult Scler.* 2020;26(13):1708-1718. doi:10.1177/1352458519869185
96. Jaeger S, Paul F, Scheel M, Brandt A, Heine J, Pach D, et al. Multiple sclerosis-related fatigue: Altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex. *Mult Scler.* 2019;25(4):554-564. doi:10.1177/1352458518758911
97. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, Hernández Pérez MÁ, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L. Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2019;10:581. doi:10.3389/fneur.2019.00581
98. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;372:331-341. doi:10.1016/j.jns.2016.11.067
99. Rocca MA, Parisi L, Pagani E, Copetti M, Rodegher M, Colombo B, et al. Regional but not global brain damage contributes to fatigue in multiple sclerosis. *Radiology.* 2014;273(2):511-520. doi:10.1148/radiol.14140417

100. Beier M, Amtmann D, Ehde DM. Beyond depression: Predictors of self-reported cognitive function in adults living with MS. *Rehabil Psychol.* 2015;60(3):254-262. doi:10.1037/rep0000045
101. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler.* 2018;24(13):1665-1680. doi:10.1177/1352458518803785
102. Patel VP, Walker LA, Feinstein A. Processing speed and distractibility in multiple sclerosis: the role of sleep. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;11:40-42. doi:10.1016/j.msard.2016.11.012
103. Braley TJ, Kratz AL, Kaplish N, Chervin RD. Sleep and Cognitive Function in Multiple Sclerosis. *Sleep.* 2016;39(8):1525-1533. doi:10.5665/sleep.6012
104. Hughes AJ, Dunn KM, Chaffee T. Sleep disturbance and cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(1):2. doi:10.1007/s11910-018-0809-7
105. Novak AM, Lev-Ari S. Resilience, Stress, Well-Being, and Sleep Quality in Multiple Sclerosis. *J Clin Med.* 2023;12(2):716. doi:10.3390/jcm12020716
106. Golabi B, Razmaray H, Seyedi-Sahebari S, Bandehagh H, Hakimzadeh Z, Khosroshahi A, et al. Sleep and cognitive outcomes in multiple sclerosis; a systematic review. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):638. doi:10.1186/s12888-024-06103-5
107. Weinstock-Guttman B, Jacobs LD, Brownschidle CM, Rea DF, Apatoff BR, Blitz KM, et al. Multiple sclerosis characteristics in African American patients in the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Mult Scler.* 2003;9(3):293-298. doi:10.1191/1352458503ms909oa
108. Rimkus CM, Steenwijk MD, Barkhof F. Causes, effects and connectivity changes in MS-related cognitive decline. *Dement Neuropsychol.* 2016;10(1):2-11. doi:10.1590/S1980-57642016DN10100002

109. Prokopova B, Hlavacova N, Vlcek M, Penesova A, Grunnerova L, Garafova A, et al. Early cognitive impairment along with decreased stress-induced BDNF in male and female patients with newly diagnosed multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2017;302:34-40. doi:10.1016/j.jneuroim.2016.11.007
110. Patanella AK, Zinno M, Quaranta D, Nociti V, Frisullo G, Gainotti G, et al. Correlations between peripheral blood mononuclear cell production of BDNF, TNF-alpha, IL-6, IL-10 and cognitive performances in multiple sclerosis patients. *J Neurosci Res.* 2010;88(5):1106-1112. doi:10.1002/jnr.22276
111. Sandi D, Biernacki T, Szekeres D, Füvesi J, Kincses ZT, Rózsa C, et al. Prevalence of cognitive impairment among Hungarian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;17:57-62. doi:10.1016/j.msard.2017.06.017
112. Oset M, Stasiolek M, Matysiak M. Cognitive Dysfunction in the Early Stages of Multiple Sclerosis-How Much and How Important?. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(7):22. doi:10.1007/s11910-020-01045-3
113. Migliore S, Ghazaryan A, Simonelli I, Pasqualetti P, Squitieri F, Curcio G, et al. Cognitive Impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with very mild clinical disability. *Behav Neurol.* 2017;2017:7404289. doi:10.1155/2017/7404289
114. Odintsova T. Characteristics of cognitive impairment in multiple sclerosis patients depending on different risk factors. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology.* 2021;18:39-48. doi:10.26565/2312-5675-2021-18-03
115. Sabanagic-Hajric S, Memic-Serdarevic A, Sulejmanpasic G, Salihovic-Besirovic D, Kurtovic A, Bajramagic N, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: relation to disability, duration and type of disease. *Mater Sociomed.* 2023;35(1):23-27. doi:10.5455/msm.2023.35.23-27

116. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Roy S, Jaworski M 3rd, Hancock L, Nizinski A, et al. cognitive profiles of aging in multiple sclerosis. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:105. doi:10.3389/fnagi.2019.00105
117. Oliveira AI, Monteiro IR, Alferes AR, Santos I, Machado R, Correia I, et al. Cognitive outcomes in late-onset versus adult-onset Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;90:105845. doi:10.1016/j.msard.2024.105845
118. Mok VCT, Cai Y, Markus HS. Vascular cognitive impairment and dementia: Mechanisms, treatment, and future directions. *Int J Stroke.* 2024;19(8):838-856. doi:10.1177/17474930241279888
119. Mahmoudi E, Sadaghiyani S, Lin P, Kamdar N, Norcott A, Peterson MD, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease and related dementia among people with multiple sclerosis: Large cohort study, USA. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103351. doi:10.1016/j.msard.2021.103351
120. Briggs FB, Gunzler DD, Ontaneda D, Marrie RA. Smokers with MS have greater decrements in quality of life and disability than non-smokers. *Mult Scler.* 2017;23(13):1772-1781. doi:10.1177/1352458516685169
121. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, Patten SB, Fiest K, Berrigan L, et al. Adverse health behaviours are associated with depression and anxiety in multiple sclerosis: A prospective multisite study. *Mult Scler.* 2016;22(5):685-693. doi:10.1177/1352458515599073
122. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. *JAMA Neurol.* 2015;72(10):1117-1123. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1788
123. Schögl M, Holick MF. Vitamin D and neurocognitive function. *Clin Interv Aging.* 2014;9:559-568. doi:10.2147/CIA.S51785
124. Soni M, Kos K, Lang IA, Jones K, Melzer D, Llewellyn DJ. Vitamin D and cognitive function. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:79-82. doi:10.3109/00365513.2012.681969

125. Sangha A, Quon M, Pfeffer G, Orton SM. The Role of Vitamin D in neuroprotection in multiple sclerosis: an update. *Nutrients*. 2023;15(13):2978. doi:10.3390/nu15132978
126. Lőrincz B, Motyl J, Friedová L, Hrych D, Kubala Havrdová E, Krásenský J, et al. Lipid measures are associated with cognitive functioning in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;91:105879. doi:10.1016/j.msard.2024.105879
127. Kalb R, Brown TR, Coote S, Costello K, Dalgas U, Garmon E, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Mult Scler*. 2020;26(12):1459-1469. doi:10.1177/1352458520915629
128. Dalgas U, Hvid LG, Kwakkel G, Motl RW, de Groot V, Feys P, et al. Moving exercise research in multiple sclerosis forward (the MoXFo initiative): Developing consensus statements for research. *Mult Scler*. 2020;26(11):1303-1308. doi:10.1177/1352458520910360
129. Learmonth YC, P Herring M, Russell DI, Pilutti LA, Day S, Marck CH, et al. Safety of exercise training in multiple sclerosis: An updated systematic review and meta-analysis. *Mult Scler*. 2023;29(13):1604-1631. doi:10.1177/13524585231204459
130. Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, DeLuca J. Systematic, evidence-based review of exercise, physical activity, and physical fitness effects on cognition in persons with multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev*. 2016;26(3):271-294. doi:10.1007/s11065-016-9324-2
131. Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(7):1339-1348.e7. doi:10.1016/j.apmr.2015.02.011

132. Motl RW, McAuley E, Sandroff BM, Hubbard EA. Descriptive epidemiology of physical activity rates in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2015;131(6):422-425. doi:10.1111/ane.12352
133. Morrison JD, Mayer L. Physical activity and cognitive function in adults with multiple sclerosis: an integrative review. *Disabil Rehabil.* 2017;39(19):1909-1920. doi:10.1080/09638288.2016.1213900
134. Cruce R, Vosoughi R, Freedman MS. Cognitive impact of anticholinergic medication in MS: Adding insult to injury?. *Mult Scler Relat Disord.* 2012;1(4):156-161. doi:10.1016/j.msard.2012.05.002
135. Thelen JM, Lynch SG, Bruce AS, Hancock LM, Bruce JM. Polypharmacy in multiple sclerosis: relationship with fatigue, perceived cognition, and objective cognitive performance. *J Psychosom Res.* 2014;76(5):400-404. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.02.013
136. Fitzgerald KC, Damian A, Conway D, Mowry EM. Vascular comorbidity is associated with lower brain volumes and lower neuroperformance in a Large multiple sclerosis cohort. *Multiple Sclerosis J* (2021) 27(12):1914-23. doi: 10.1177/1352458520984746
137. Marrie RA, Fisk JD, Fitzgerald K, Kowalec K, Maxwell C, Rotstein D, et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. *Front Immunol.* 2023;14:1197195. doi:10.3389/fimmu.2023.1197195
138. Palladino R, Marrie RA, Majeed A, Chataway J. Evaluating the Risk of Macrovascular Events and Mortality Among People With Multiple Sclerosis in England. *JAMA Neurol.* 2020;77(7):820-828. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0664
139. Horakova D, Kalincik T, Dusankova JB, Dolezal O. Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2012;12:10. doi:10.1186/1471-2377-12-10
140. Messina S, Patti F. Gray matters in multiple sclerosis: cognitive impairment and structural MRI. *Mult Scler Int.* 2014;2014:609694. doi:10.1155/2014/609694

141. Mahmoudi F, McCarthy M, Nelson F. Functional MRI and cognition in multiple sclerosis-Where are we now? *J Neuroimaging*. 2025;35(1):e13252. doi:10.1111/jon.13252
142. Papadopoulou A, Müller-Lenke N, Naegelin Y, Kalt G, Bendfeldt K, Kuster P, et al. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(10):1290-1296. doi:10.1177/1352458513475490
143. Rossi F, Giorgio A, Battaglini M, Stromillo ML, Portaccio E, Goretti B, et al. Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(11):e44826. doi:10.1371/journal.pone.0044826
144. Summers M, Swanton J, Fernando K, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(8):955-958. doi:10.1136/jnnp.2007.138685
145. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(8):438-444. doi:10.1038/nrneurol.2010.93
146. La Rosa F, Wynen M, Al-Louzi O, Beck ES, Huelnhagen T, Maggi P, et al. Cortical lesions, central vein sign, and paramagnetic rim lesions in multiple sclerosis: Emerging machine learning techniques and future avenues. *Neuroimage Clin*. 2022;36:103205. doi:10.1016/j.nicl.2022.103205
147. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, Tscherner M, et al. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2011;17(2):173-180. doi:10.1177/1352458510384009
148. Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, Horsfield MA, Martinelli V, et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology*. 2013;81(20):1759-1767. doi:10.1212/01.wnl.0000435551.90824.d0

149. Pellicano C, Kane RL, Gallo A, Xiaobai L, Stern SK, Ikonomidou VN, et al. Cognitive impairment and its relation to imaging measures in multiple sclerosis: a study using a computerized battery. *J Neuroimaging*. 2013;23(3):445-452. doi:10.1111/j.1552-6569.2011.00687.x
150. Koini M, Filippi M, Rocca MA, Yousry T, Ciccarelli O, Tedeschi G, et al. Correlates of executive functions in multiple sclerosis based on structural and functional MR imaging: insights from a multicenter study. *Radiology*. 2016;280(3):869-879. doi:10.1148/radiol.2016151809
151. Roosendaal SD, Geurts JJ, Vrenken H, Hulst HE, Cover KS, Castelijns JA, et al. Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *Neuroimage*. 2009;44(4):1397-1403. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.10.026
152. Abel S, Vavasour I, Lee LE, Johnson P, Ristow S, Ackermans N, et al. Associations between findings from myelin water imaging and cognitive performance among individuals with multiple sclerosis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2014220. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.14220
153. Yao Y, Nguyen TD, Pandya S, Zhang Y, Hurtado Rúa S, Kovanlikaya I, et al. Combining Quantitative Susceptibility Mapping with Automatic Zero Reference (QSM0) and Myelin Water Fraction Imaging to Quantify Iron-Related Myelin Damage in Chronic Active MS Lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(2):303-310. doi:10.3174/ajnr.A5482
154. Nasirzadeh A, Mohammadi M, Bafrani MA, Mohammadi A, Bakhtiari-Dovvombaygi H. Comparing cognitive impairment using MACFIMS in patients with multiple sclerosis and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2024;24(1):454. doi:10.1186/s12883-024-03943-2
155. Miller E, Morel A, Redlicka J, Miller I, Saluk J. Pharmacological and non-pharmacological therapies of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(4):475-483. doi:10.2174/1570159X15666171109132650

156. Van Schependom J, D'hooghe MB, Cleynhens K, D'hooge M, Haelewyck MC, De Keyser J, et al. The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2014;21(9):1219-e72. doi:10.1111/ene.12463
157. Jia X, Wang Z, Huang F, Su C, Du W, Jiang H, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):485. doi:10.1186/s12888-021-03495-6
158. Arab Ahmadi M, Ashrafi F, Behnam B. Comparison of Montreal Cognitive Assessment test and Mini Mental State Examination in detecting cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *International Clinical Neuroscience Journal*. 2016;2(4):137-141. doi:10.22037/icnj.v2i4.11665
159. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(5):721-733. doi:10.1177/1352458517690821
160. Al-Falaki TA, Hamdan FB, Sheaheed NM Assessment of cognitive functions in patients with multiple sclerosis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2021;57(1):127 doi:10.1186/s41983-021-00383-4
161. Davion JB, Lopes R, Jougoux C, Viard R, Dumont J, Leclerc X, et al. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis scores are associated with the cortical thickness of specific cortical areas in relapsing-remitting patients. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(4):326-336. doi:10.1016/j.neurol.2021.06.014
162. Cortés-Martínez A, Matias-Guiu JA, Pytel V, Montero P, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J. What is the meaning of PASAT rejection in multiple sclerosis?. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(6):559-562. doi:10.1111/ane.13090

163. Rahmani M, Rahimian Boogar I, Talepasand S, Nokani M. Comparing the effectiveness of computer-based, manual-based, and combined cognitive rehabilitation on cognitive functions in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Basic Clin Neurosci*. 2020;11(1):99-110. doi:10.32598/bcn.9.10.430
164. Sehanovic A, Smajlovic D, Tupkovic E, Ibrahimagic OC, Kunic S, Dostovic Z, et al. Cognitive Disorders in Patients with Multiple Sclerosis. *Mater Sociomed*. 2020;32(3):191-195. doi:10.5455/msm.2020.32.191-195
165. Freitas S, Batista S, Afonso AC, Simões MR, de Sousa L, Cunha L, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening test for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol Adult*. 2018;25(1):57-70. doi:10.1080/23279095.2016.1243108
166. Gomez-Moreno SM, Cuadrado ML, Cruz-Orduña I, Martínez-Acebes EM, Gordo-Mañas R, Fernández-Pérez C, et al. Validation of the Spanish-language version of the Montreal Cognitive Assessment as a screening test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022;37(9):726-734. doi:10.1016/j.nrleng.2019.11.007
167. Botchorishvili N, Shiukashvili N, Mikeladze N, Dzagnidze A, Mikava N, Tighashvili M, et al. Screening of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional study in Georgia. *Neurol Res Int*. 2021;2021:5591078. doi:10.1155/2021/5591078
168. Vogel SJ, Banks SJ, Cummings JL, Miller JB. Concordance of the Montreal cognitive assessment with standard neuropsychological measures. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(3):289-294. doi:10.1016/j.dadm.2015.05.002
169. Kaur D, Kumar G, Singh AK. Quick screening of cognitive function in Indian multiple sclerosis patients using Montreal cognitive assessment test-short version. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(4):585-589. doi:10.4103/0972-2327.120478

170. Charvet LE, Taub E, Cersosimo BH, Rosicki C, Melville P, Krupp LB. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Multiple Sclerosis: Relation to Clinical Features. *Journal of multiple sclerosis* 2015;2:1-6. doi:10.4172/2376-0389.1000135
171. Jakimovski D, Zivadinov R, Weinstock Z, Burnham A, Wicks TR, Suchan C, et al. Cognitive function in severe progressive multiple sclerosis. *Brain Commun.* 2024;6(4):fcae226. doi:10.1093/braincomms/fcae226
172. Weinstock ZL, Jaworski M 3rd, Dwyer MG, Jakimovski D, Burnham A, Wicks TR, et al. Auditory Test of Processing Speed: Preliminary validation of a smartphone-based test of mental speed. *Mult Scler.* 2023;29(13):1646-1658. doi:10.1177/13524585231199311
173. De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, Ruano L, Goretti B, Niccolai C, et al. Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78(4):414-425. doi:10.1001/jamaneurol.2020.4920

## ДОДАТКИ ДОДАТОК А

### Список публікацій аспіранта за темою дисертації

*Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації*

1. Андрейченко ДІ, Кальбус ОІ. Діагностична цінність методики запам'ятовування 10 слів за Лурія та таблиць Шульте у діагностиці легкої когнітивної дисфункції у пацієнтів з розсіяним склерозом. Вісник проблем біології і медицини. 2024;4(175):243-252. doi:10.29254/2077-4214-2024-4-175-243-252 *(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)*
2. Андрейченко ДІ, Кальбус ОІ. Прогнозування когнітивної дисфункції у пацієнтів з розсіяним склерозом. Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. 2024;4(18):8-15. doi:10.32689/2663-0672-2024-4-1 *(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)*
3. Андрейченко ДІ, Кальбус ОІ. Атрофічні зміни головного мозку та когнітивні порушення при розсіяному склерозі. Український медичний часопис. 2025;2(168):1-5. doi:10.32471/umj.1680-3051.263541 *(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)*
4. D. I. Andreichenko, O. I. Kalbus, Yu. I. Hudaryan, T. V. Yudina, S. O. Makarov, O. V. Makarenko. The relationship between cognitive impairment and the level of neurological deficit in patients with RRMS. Одеський медичний журнал. 2025;1(192):53-57. doi:10.32782/2226-2008-2024-5 *(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)*

*Наукові праці, що засвідчують апробацію дисертації*

1. Andreichenko DI, Kalbus OI. Association of Brain Atrophic Changes with Cognitive Impairments in Multiple Sclerosis. Scientific achievements of contemporary society. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. Cognum Publishing House. London, United Kingdom. 2025. P. 49–52.
2. Andreichenko DI, Kalbus OI. The Role of the Luria and Schulte Tests in the Assessment of Cognitive Impairments in Multiple Sclerosis. Global trends in science and education. Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”. Kyiv, Ukraine. 2025. P. 92–95.
3. Andreichenko DI, Kalbus OI. Early Detection and Prediction of Cognitive Impairments in Patients with Multiple Sclerosis. Current trends in scientific research development. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. BoScience Publisher. Boston, USA. 2025. P. 61–65.
4. Andreichenko DI, Kalbus OI. Neurological Deficit and Cognitive Dysfunction in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Scientific research: modern challenges and future prospects. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. MDPC Publishing. Munich, Germany. 2025. P. 60–64.

*Наукові праці, що додатково відображають наукові результати дисертації*

1. Андрейченко ДІ, Кальбус ОІ. Використання Montreal Cognitive Assessment (МОСА) для ранньої діагностики когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз. 2025;1(167):1-5. doi:10.32471/umj.1680-3051.259561  
(Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)

## ДОДАТОК Б

Апробація результатів дисертації Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference ( London, United Kingdom, 2025, форма участі — публікація тез),
2. Global trends in science and education. Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference (Kyiv, Ukraine, 2025, форма участі — публікація тез),
3. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference (Boston, USA, 2025, форма участі — публікація тез),
4. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference (Munich, Germany, 2025, форма участі — публікація тез).

## ДОДАТОК В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Медичний директор  
 КП «Дніпропетровська обласна клінічна  
 лікарня імені І.І. Мечникова» ДОР»»

Олександр ГОЛУБАСВ

2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Прогностична роль морфометричних індексів для діагностики атрофічних зміни головного мозку та когнітивних порушень при розсіяному склерозі.

(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>

1. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000. Андрейченко Д.І., Кальбус О.І.  
 ( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )  
Джерело інформації: Андрейченко Д. І., Кальбус О. І. Атрофічні зміни головного мозку та когнітивні порушення при розсіяному склерозі. Неврологія та психіатрія DOI: 10.32471/umj.1680-3051.263541
2. Впроваджено за 2024-2025 р. в лікувальний процес  
 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» ДОР»»  
 ( назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)
3. Строки впровадження з 09.12.2024 по 24.03.2025
4. Загальна кількість спостережень 15
5. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність діагностики когнітивних порушень та оптимізувати інтерпретацію морфометричних індексів атрофічних змін головного мозку, у пацієнтів з розсіяним склерозом.
6. Зауваження, додатки немає

«7» 01 2025 р.

Відповідальний за впровадження  
 Завідувачка відділення неврології

  
 (посада, підпис)

Вадим Пашковський

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
ний директор  
ка ЛІЛ" ПМР

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ КОСТЮКОВА  
\_\_\_\_\_

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Застосування удосконаленого алгоритму діагностики когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу розсіяного склерозу (назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>

1. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000, Андрейченко Д.І., Кальбус О.І.

( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>

Джерело інформації: Андрейченко Д. І., Кальбус О. І. Діагностична цінність методики запам'ятовування 10 слів за Лурія та таблиць Шульте у діагностиці легкої когнітивної дисфункції у пацієнтів з розсіяним склерозом. «Вісник проблем біології і медицини», 2024 Випуск 4, 175, DOI: 10.29254/2077-4214-2024-4-175-243-252

2. Впроваджено за 2024-2025 р. в лікувальний процес

(підкреслити)

КНП "Павлоградська ЛІЛ" ПМР

( назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)

3. Строки впровадження з 09.12.2024 по 24.03.2025  
4. Загальна кількість спостережень 13  
5. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність та оптимізувати алгоритм діагностики когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу розсіяного склерозу  
6. Зауваження, додатки немає

«13» \_\_\_\_\_ 2025 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувачка інсультного відділення

(пошада, підпис)

Ірина СОБОЛЕВСЬКА



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Застосування удосконаленого алгоритму діагностики когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу розсіяного склерозу (назва пропозиції для впровадження)

1. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9/49000, Андрійченко Д.І., Кальбус О.І.

Джерело інформації: Андрійченко Д.І., Кальбус О.І. Діагностична цінність методики злам'ятовування 10 сіт за Лурія та таблиця Шульце у діагностиці легкої когнітивної дисфункції у пацієнтів з розсіяним склерозом. «Вісник проблем біології і медицини», 2024 Випуск 4, 175, DOI: 10.29254/2077-4214-2024-4-175-243-252

2. Впроваджено за 2024-2025 р. в лікувальний процес неврологічного відділення ВСП «Університетська лікарня» ДДМУ (назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)

3. Строки впровадження з 09.12.2024 по 24.03.2025

4. Загальна кількість спостережень 13

5. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволить підвищити ефективність та оптимізувати алгоритм діагностики когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу розсіяного склерозу

6. Зауваження, додатки немає

«13» травня 2025 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувачка відділення неврології

  
(посада, підпис)

Наталія СТАРОВОЙТОВА