

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА**

Кваліфікаційна праця  
на правах рукопису

**ОДІНЦОВА ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА**

УДК: 616.832-004.2 + 616.89-008.45 + 616.89-008.454 + 616.89-008.484

**ДИСЕРТАЦІЯ  
ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНИХ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У  
ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИХ СКЛЕРОЗ**

14.01.15 – нервові хвороби

22 Охорона здоров'я

222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ Т.А. Одінцова  
( Підпис)

**Наукові керівники:** Копчак Оксана Олегівна, д.мед.н., професор

Тріщинська Марина Анатоліївна, д.мед.н., професор

Київ 2022

## АНОТАЦІЯ

Одінцова Т.А. **Особливості когнітивних та психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, 2022 р.

Серед хронічних захворювань нервової системи розсіяний склероз (РС) залишається однією з основних причин ураження молодого працездатного населення та характеризується наростаючим неврологічним дефіцитом та ментальними розладами. В усьому світі від РС страждають більше 2,8 мільйонів людей, у переважній більшості з яких (40-72%) спостерігаються когнітивні порушення, а у 26-41% пацієнтів з різними типами перебігу когнітивні розлади виявляються вже на ранніх стадіях захворювання. З роками цей відсоток постійно збільшується. Когнітивні порушення здійснюють значний дезадаптуючий вплив на всі сфери життя пацієнта, поглиблюючи соціальну та побутову неспроможність, знижуючи працездатність та якість їхнього життя.

До чинників, що впливають на розвиток когнітивних розладів за умови РС, відносять немодифіковані, модифіковані та чинники самого захворювання. Немодифіковані включають: генетична схильність, вік, стать; серед модифікованих виділяють: географічні (місце проживання), та чинники, що пов'язані зі способом життя (когнітивний резерв, вміст вітаміну Д у плазмі крові, паління, рівень освіти, рівень фізичного навантаження, сімейний стан, наявність роботи та хобі); до чинників самого захворювання відносяться: тип перебігу, моторний дефіцит, депресія, тривога, розлади сну, тривалість захворювання, кількість загострень, вік дебюту. Усі перераховані чинники можуть впливати один на одного, погіршуючи загальний стан та якість життя таких пацієнтів. Раннє виявлення прихованих проявів РС (КП, депресія, тривога та розлади сну) та їх завчасне лікування може потенційно сприяти попередженню агресивного перебігу захворювання або

стабілізації стану пацієнта. Саме тому, вивчення впливу різних чинників ризику на ступінь враженості не моторних проявів та їх впливу один на одного при різних типах перебігу РС стало метою даної дослідницької роботи.

Для реалізації поставленої мети та завдань дослідження проведено комплексне обстеження 137 пацієнтів (102 жінки та 35 чоловіків) віком від 22 до 69 років (в середньому  $42,9 \pm 9,7$ ) з діагнозом РС. З метою порівняльного аналізу усі учасники дослідження були розподілені на дві клінічні групи: група А, що включала в себе 106 пацієнтів з ремітуючо-рецидивуючим РС (81 жінка та 25 чоловіків віком від 22 до 67 років; середній вік:  $41,8 \pm 10,7$ ; тривалість захворювання:  $10,3 \pm 8,5$  р.); група В, що складалась з хворих на прогресуючі форми РС (21 жінка та 10 чоловіків віком від 28 до 69 років; середній вік:  $47,2 \pm 13,6$ ; тривалість захворювання:  $16,6 \pm 12,5$  р.). Обстеження хворих проводили за єдиною схемою: загально-клінічний, клініко-неврологічний огляд, використання нейропсихологічних опитувальників (Монреальська шкала оцінки когнітивного статусу (MoCA), шкала депресії Бека (BDI), шкала тривоги Гамільтона (HAM-A), Піттсбурзький опитувальник на визначення індексу якості сну (PSQI), шкала астеничного стану (ШАС), модифікована шкала оцінки втоми (MFIS)), лабораторне, нейровізуалізаційне (МРТ-дослідження головного мозку проведено на МР-томографі Siemens з індукцією магнітного поля 1.5Т з системою MAGNETOM Avanto SQ) та статистичне обстеження.

Згідно з результатами шкали MoCA, в обох клінічних групах достовірно частіше були виявлені когнітивні порушення помірного ступеню ( $p < 0,0001$ ), під час аналізу частоти ураження окремих когнітивних доменів виявлено, що у хворих на ремітуючо-рецидивуючий РС достовірно з більшою частотою були уражені виконавчі функції ( $p < 0,0001$ ), а у пацієнтів з прогресуючими формами найчастіше були наявні розлади пам'яті ( $p < 0,0001$ ). В ході даного дослідження були виявлені ураження в окремих когнітивних доменах при балі MoCA  $\geq 26$ : при ремітуючо-рецидивуючому типі перебігу найчастіше страждали виконавчі функції ( $p = 0,0013$ ), а при прогресуючих формах – пам'ять ( $p = 0,0233$ ). Результати дослідження показали, що вже на етапі тривалості захворювання до 10 років серед усіх хворих

переважно зустрічались помірні когнітивні порушення ( $p=0,0003$ ), при наявності яких у пацієнтів з ремітуючо-рецидивуючим типом перебігу найчастіше було виявлено розлади пам'яті ( $p=0,0002$ ).

Аналіз чинників ризику, які призводять до виникнення або поглиблення когнітивних порушень, показав, що при ремітуючо-рецидивуючому РС до таких належать наявність депресії ( $p=0,0070$ ), кількість загострень ( $p=0,0028$ ) та рівень освіти ( $p=0,0279$ ); в той час, як в групі з прогресуючими формами РС – сімейний стан ( $p=0,0058$ ) та тютюнопаління ( $p=0,0428$ ). Також нами було виявлено негативний кореляційний зв'язок між балом шкали МоСА та балом за шкалою Бека ( $r=-0,3$ ;  $p=0,0015$ ), балом EDSS ( $r=-0,19$ ;  $p=0,03995$ ) та з кількістю загострень ( $r=-0,27$ ;  $p=0,0039$ ) серед обстежуваних пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом РС. Серед хворих з прогресуючими формами РС було виявлено негативний кореляційний зв'язок між балом шкали МоСА та балом за шкалою Бека ( $r=-0,41$ ;  $p=0,0211$ ) та балом EDSS ( $r=-0,39$ ;  $p=0,0283$ ).

У відповідності з локалізацією вогнищ демієлінізації на МРТ в групі пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу зниження пам'яті було асоційоване з наявністю вогнищ в лобній ( $p<0,0001$ ), тім'яній ( $p=0,0005$ ) долях, мозолистому тілі ( $p<0,0001$ ), спостерігалось при поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла ( $p=0,0003$ ), поєднанні вогнищ в лобній та тім'яній долях ( $p=0,0006$ ); зниження уваги було асоційоване з наявністю вогнищ в скроневій долі та мозолистому тілі ( $p<0,0001$ ); розлади виконавчих функцій були пов'язані з вогнищевим ураженням лобної, скроневої ( $p=0,0003$ ), тім'яної ( $p=0,0007$ ) долей та з наявністю атрофії головного мозку ( $p=0,0002$ ); вербальні розлади були асоційовані з вогнищами демієлінізації в лобній ( $p<0,0001$ ), скроневій ( $p=0,0003$ ), тім'яній ( $p=0,0114$ ) долях, мозолистому тілі, з комбінованим ураженням лобної частки та мозолистого тіла ( $p<0,0001$ ); порушення абстрактного мислення було асоційоване з вогнищами в лобній ( $p<0,0001$ ), скроневій ( $p=0,0026$ ), тім'яній ( $p=0,0167$ ) долях, мозолистому тілі ( $p<0,0001$ ), поєднаним ураженням мозолистого тіла та лобної долі ( $p=0,0001$ ), з наявністю атрофії головного мозку в поєднанні з вогнищевим ураженням лобної та/або тім'яної долей ( $p=0,0002$ ). В групі пацієнтів

з прогресуючими формами РС розлади пам'яті були асоційовані з наявністю вогнищ в лобній долі ( $p=0,0467$ ); зниження уваги було пов'язане з локалізацією вогнищ в тім'яній долі ( $p=0,0170$ ) та мозолистому тілі ( $p=0,0118$ ); порушення зорово-просторової орієнтації та виконавчих функцій асоційовано з присутністю вогнищ в скроневій долі ( $p=0,0058$ ), мозолистому тілі ( $p=0,0202$ ) окремо та в поєднанні зі скроневою долею ( $p=0,0150$ ); порушення абстрактного мислення було пов'язане з локалізацією вогнищ в скроневій долі ( $p=0,0290$ ) та мозолистому тілі ( $p=0,0202$ ).

Під час дослідження нами було встановлено, що в групі з рецидивуючо-ремітуючим типом на вираженість депресії впливали наявність когнітивних порушень ( $p=0,0070$ ), тривоги ( $p=0,0107$ ), розладів сну ( $p=0,0291$ ), бал EDSS ( $p=0,0379$ ) та було виявлено асоціацію депресії з наявністю атрофії головного мозку ( $p=0,0296$ ), поєднаним ураженням лобної долі та мозолистого тіла ( $p=0,0119$ ); а у пацієнтів з прогресуючими формами РС сімейний стан ( $p=0,0058$ ) та тютюнопаління ( $p=0,0428$ ) впливали на вираженість депресії. В групі хворих з рецидивуючо-ремітуючим типом вираженість тривоги була асоційована з наявністю розладів сну ( $p=0,0033$ ), депресії ( $p=0,0107$ ). В той час, як у пацієнтів з прогресуючими формами РС на вираженість тривоги впливали наявність розладів сну ( $p=0,0208$ ) та відсутність хобі ( $p=0,0388$ ).

Тяжкість розладів сну у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом достовірно була асоційована з наявністю тривоги ( $p=0,0033$ ), депресії ( $p=0,0291$ ), з локалізацією вогнищ демієлінізації в лобній долі ( $p=0,0321$ ) та при поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла ( $p=0,0335$ ); а в групі з прогресуючими типами перебігу вираженість розладів сну залежала від наявності тривоги ( $p=0,0208$ ), відсутності хобі ( $p=0,0388$ ), присутності вогнищ ураження в лобній ( $p=0,0025$ ), тім'яній долях ( $p=0,0003$ ), мозолистому тілі ( $p=0,01$ ), наявності атрофії головного мозку ( $p<0,0001$ ) та комбінованого ураження лобної долі та атрофії головного мозку ( $p=0,0008$ ).

Симптоматичне лікування розладів сну, асоційованих з тривогою, у пацієнтів з ремітуючо-рецидивуючим РС із застосуванням комбінованого препарату кризину

і мелатоніну достовірно покращувало якість сну ( $p < 0,0001$ ), знижувало рівень тривоги ( $p = 0,0027$ ) та астенії ( $p = 0,01$ ). Отримані результати підкреслюють важливість комплексного підходу до діагностики та лікування пацієнтів з РС.

На основі проведеного проспективного аналізу визначено можливість прогнозування у хворих на РС появи когнітивних порушень в цілому, ураження окремих когнітивних доменів, тривоги та розладів сну, спираючись на результати нейровізуалізаційного обстеження.

*Наукова новизна.* Вперше встановлено наявність прихованих порушень в окремих когнітивних доменах у пацієнтів з різними типами перебігу розсіяного склерозу при загальному балі за шкалою MoCA  $\geq 26$ : розлади виконавчих функцій при рецидивуючо-ремітуючому РС та зниження пам'яті при прогресуючих формах РС. Вперше описані особливості інсомнії у хворих з різними типами розсіяного склерозу та їх взаємозв'язок з когнітивними порушеннями та психоемоційними розладами: при РРРС присутність розладів сну залежала від наявності тривоги та депресії, а за прогресуючих форм РС – від тривоги та відсутності хобі. Вперше проаналізовано залежність між присутністю розладів сну та результатами нейровізуалізаційного обстеження: в групі з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу розлади сну частіше зустрічались при ізольованому ураженні лобної долі та поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла; в групі з прогресуючими формами РС розлади сну були пов'язані з наявністю вогнищ в лобній, тім'яній долях, мозолистому тілі, атрофією головного мозку, одночасним ураженням лобної долі та мозолистого тіла та комбінації вогнищ в лобній долі з атрофією головного мозку. Вперше показана ефективність комбінованого препарату кризину та мелатоніну у симптоматичному лікуванні розладів сну та тривоги різного ступеню тяжкості у хворих на розсіяний склероз. Було деталізовано когнітивні порушення в окремих доменах у хворих на розсіяний склероз в залежності від присутності різних чинників ризику, а саме, немодифікованих (вік, стать), модифікованих (чинники пов'язані зі способом життя (паління, рівень освіти, сімейний стан, наявність роботи та хобі) та чинників самого захворювання (тип перебігу, моторний дефіцит, депресія, тривога, розлади сну, тривалість захворювання,

кількість загострень, вік дебюту). Уточнено взаємозв'язок між характером когнітивних порушень в окремих доменах та нейровізуалізаційними даними у пацієнтів в залежності від клінічних характеристик розсіяного склерозу.

*Практичне значення.* У дисертаційній роботі акцентовано увагу на прихованих немоторних симптомах розсіяного склерозу, з метою виявлення яких до схеми комплексного обстеження слід включити опитувальники для оцінки когнітивного та психоемоційного статусу – MoCA, BDI, HAM-A та PSQI, навіть за відсутності активних скарг у пацієнта. Використання результатів даної роботи дозволить спрогнозувати виникнення когнітивних порушень, психоемоційних розладів та інсомнії у хворих на розсіяний склероз, спираючись на нейровізуалізаційні дані та виявлені фактори ризику. В комплексній терапії пацієнтів з розсіяним склерозом на додаток до препаратів, що модифікують перебіг захворювання, доцільно застосовувати симптоматичну терапію у вигляді комбінованого препарату кризину та мелатоніну, враховуючи продемонстровану його ефективність у підвищенні якості сну та зниженні проявів тривоги, що опосередковано впливає на когнітивні функції, тим самим поліпшуючи загальне самопочуття та якість життя хворого.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, когнітивні порушення, психоемоційні розлади, розлади сну, лікування розладів сну.

## SUMMARY

Odintsova T.A. **Peculiarities of cognitive and psychoemotional disorders in multiple sclerosis patients.** – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 222 – "Medicine". – The Shupyk National University of Health Care in Ukraine, Kyiv, 2021.

Among chronic diseases of the nervous system, multiple sclerosis (MS) remains being one of the principal causes of working-age population's disability and is characterized by progressive neurological deficit and mental disorders. More than 2.8 million people worldwide suffer from MS, majority of which (40-72%) demonstrate cognitive impairment, 26-41% patients with MS have cognitive impairment already on early stages of the disease. As years pass, this percentage constantly increases. Cognitive impairment has a significant negative impact on all spheres of life of such patients due to enhancement of social and domestic incapability, which immensely reduces their work capacity and quality of life.

Development of cognitive impairment in case of MS can be influenced by non-modifiable, modifiable risk factors and the disease itself. Non-modifiable factors include: genetic predisposition, age, gender; modifiable factors involve: geographic (place of residence), and factors connected to the life style (cognitive reserve, vitamin D contents in plasma, cigarette smoking, level of education, level of physical activity, marital status, employment and availability of a hobby); factors of the disease itself comprise: course of MS, motor deficit, depression, anxiety, sleep disorders, duration of the disease, number of exacerbations, age of the disease debut. The aforementioned factors due to affecting each other can deteriorate patients' condition and decrease quality of life. Early detection and prompt treatment of the concealed signs of MS (cognitive impairment, depression, anxiety and sleep disorders) potentially can facilitate prevention of aggressive course of the disease and stabilization of patients' status. Hence, studying different risk factors' influence on the extent of motor deficit and on each other in case of different courses of MS has become the objective of this research work.



In order to achieve the objective and tasks of the research work, a complex examination of 137 patients diagnosed with MS (102 female and 35 male) aged from 22 to 69 years (average  $42,9 \pm 9,7$ ) was conducted. All study subjects were divided into two clinical groups for a comparative analysis: group A include 106 patients with relapsing-remitting MS (81 female and 25 male aged from 22 to 67 years; average age:  $41,8 \pm 10,7$ ; disease duration:  $10,3 \pm 8,5$  years); group B was composed of patients suffering from progressive forms of MS (21 female and 10 male aged from 28 to 69 years; average age:  $47,2 \pm 13,6$ ; disease duration:  $16,6 \pm 12,5$  years). All patients had undergone a unified examination procedure: general clinical, neurological examination, appliance of neuropsychological questionnaires (Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Scale of Asthenic State (IIIAC), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)), laboratory tests, neurovisualization (MRI of the brain was conducted by means of the MR-tomograph Siemens with the induction of a magnetic field 1.5T automated by MAGNETOM Avanto SQ) and statistical analysis of the acquired data.

According to the MoCA score, moderate cognitive impairment was detected significantly the most frequently ( $p < 0,0001$ ), based on the results analysis of separate cognitive domains we established that, in case of relapsing-remitting MS executive functions ( $p < 0,0001$ ) suffered the most, whereas in the group with progressive forms of MS memory deterioration ( $p < 0,0001$ ) was observed the most. During this research we discovered that some domains were impacted without the apparent CI according to MoCA scale ( $\text{MoCA} \geq 26$ ): executive functions ( $p = 0,0013$ ) were impaired more frequently in the patients with relapsing-remitting MS; in case of progressive forms of MS it was memory ( $p = 0,0233$ ). Results of the study demonstrated that already at the disease duration less than 10 years moderate cognitive impairment prevailed among all patients, in presence of which memory deterioration was found more often ( $p = 0,0002$ ) in study subjects with relapsing-remitting MS.

Analyzing the risk factors of development or deterioration of cognitive impairment revealed that in the group with relapsing-remitting MS those were presence of depression ( $p = 0,0070$ ), number of exacerbations ( $p = 0,0028$ ) and level of education ( $p = 0,0279$ );

meanwhile, in the group with progressive forms of MS those factors were marital status ( $p=0,0058$ ) and cigarette smoking ( $p=0,0428$ ). Furthermore, we detected a negative correlation between MoCA score and BDI score ( $r=-0,3$ ;  $p=0,0015$ ), EDSS score ( $r=-0,19$ ;  $p=0,03995$ ) and with the number of exacerbations ( $r=-0,27$ ;  $p=0,0039$ ) among study subjects with relapsing-remitting course of MS. As for the patients with progressive forms, we discovered a negative correlation between MoCA score and BDI ( $r=-0,41$ ;  $p=0,0211$ ) and EDSS ( $r=-0,39$ ;  $p=0,0283$ ) scores.

According to localization of the demyelination on MRI in the group with relapsing-remitting course of MS memory decline was associated with location of lesions in frontal ( $p<0,0001$ ), parietal ( $p=0,0005$ ) lobes, corpus callosum ( $p<0,0001$ ), combined damage of frontal lobe and corpus callosum ( $p=0,0003$ ), simultaneous lesion of frontal and parietal lobes ( $p=0,0006$ ); impairment of executive functions was associated with presence of demyelination in frontal, temporal ( $p=0,0003$ ), parietal ( $p=0,0007$ ) lobes and presence of brain atrophy ( $p=0,0002$ ); verbal disorders were tied to location of lesions in frontal ( $p<0,0001$ ), temporal ( $p=0,0003$ ), parietal ( $p=0,0114$ ) lobes, corpus callosum ( $p<0,0001$ ), simultaneous of frontal lobe and corpus callosum ( $p<0,0001$ ); impairment of abstract thinking was connected to presence of demyelination plaques in frontal ( $p<0,0001$ ), temporal ( $p=0,0026$ ), parietal ( $p=0,0167$ ) lobes, corpus callosum ( $p<0,0001$ ), combined lesion of frontal lobe and corpus callosum ( $p<0,0001$ ), simultaneous presence of brain atrophy and damaged frontal and/or parietal lobes ( $p=0,0002$ ). In the group with progressive forms of MS memory decline was tied to location of lesions in frontal lobe ( $p=0,0467$ ); decreased attention was associated with lesions in parietal lobe ( $p=0,0170$ ) and corpus callosum ( $p=0,0118$ ); disorders of executive functions were connected to presence of demyelination plaques in temporal lobe ( $p=0,0058$ ), corpus callosum ( $p=0,0202$ ) separately and in combination with temporal lobe ( $p=0,0150$ ); abstract thinking impairment was linked to location of lesions in temporal lobe ( $p=0,0290$ ) and corpus callosum ( $p=0,0202$ ).

During the study we established that severity of depression was associated with presence of cognitive impairment ( $p=0,0070$ ), anxiety ( $p=0,0107$ ), sleep disorders ( $p=0,0291$ ), EDSS score ( $p=0,0379$ ), presence of brain atrophy ( $p=0,0296$ ), combined

lesion of frontal lobe and corpus callosum ( $p=0,0119$ ) in the group with relapsing-remitting course of MS; marital status ( $p=0,0058$ ) and cigarette smoking ( $p=0,0428$ ) were tied to severity of depression in patients with progressive forms of MS. Anxiety's level of severity was associated with sleep disorders ( $p=0,0033$ ) and depression ( $p=0,0107$ ) in patients with relapsing-remitting MS. At the same time in the group with progressive forms presence of sleep disorders ( $p=0,0208$ ) and absence of a hobby ( $p=0,0388$ ) affected the severity of anxiety.

In case of the relapsing-remitting MS sleep disorders' severity was credibly associated with the presence of anxiety ( $p=0,0033$ ), depression ( $p=0,0291$ ), and concerning the localization of demyelization lesions in the frontal lobe ( $p=0,0321$ ) and simultaneously in frontal lobe and corpus callosum ( $p=0,0335$ ); in the group with progressive forms of MS severity of sleep disorders was linked to the presence of anxiety ( $p=0,0208$ ), absence of hobby ( $p=0,0388$ ), presence of demyelization lesions in frontal ( $p=0,0025$ ), temporal ( $p=0,0003$ ) lobes, corpus callosum ( $p=0,01$ ), presence of the brain atrophy ( $p<0,0001$ ) and in case of a combination of affected frontal lobe and brain atrophy ( $p=0,0008$ ).

Symptomatic treatment of sleep disorders associated with anxiety in patients with relapsing-remitting course of MS with appliance of combined medication of crisis and melatonin proved to credibly improve sleep quality ( $p<0,0001$ ), decreased levels of anxiety ( $p=0,0027$ ) and asthenia ( $p=0,01$ ). The obtained results emphasize on the importance of a complex approach to the diagnostics and treatment of MS patients.

On the basis of the conducted prospective analysis we established the possibility of predicting appearance of cognitive impairment in general, separate cognitive domains, anxiety and sleep disorders in MS patients depending on the results of the neurovisualization.

*Scientific novelty.* For the first time, the presence of hidden disorders of certain cognitive domains was established in patients with different types of multiple sclerosis with a total MoCA scale score  $\geq 26$ : executive function disorders were affected in case of relapsing-remitting MS and memory loss – in case of progressive forms of MS. For the first time, the features of insomnia in patients with various types of MS and their

relationship with cognitive and psychoemotional disorders were described: in RRRS, the severity of sleep disorders depended on the presence of anxiety and depression, and in case of progressive MS forms it correlated with anxiety and lack of hobbies. For the first time, the relationship between the presence of sleep disorders and the results of a neuroimaging was analyzed: in the group with a relapsing-remitting type of course, sleep disorders occurred more often in case of presence of isolated lesions of the frontal lobe and combined lesions of the frontal lobe and corpus callosum; in the group with progressive forms of MS, sleep disorders were associated with the presence of lesions in the frontal lobes, parietal lobes, corpus callosum, brain atrophy, simultaneous damage of the frontal lobe and corpus callosum, and the combination of foci in the frontal lobe with brain atrophy. The effectiveness of the combined medication of crisis and melatonin in the symptomatic treatment of different severity degrees sleep disorders and anxiety in patients with multiple sclerosis was demonstrated for the first time. Cognitive disorders of separate domains in patients with multiple sclerosis were evaluated in details, depending on the presence of various risk factors, unmodified (age, sex), modified (factors related to lifestyle (smoking, level of education, marital status, availability of work and hobbies) and factors of the disease itself (type of course, motor deficit, depression, anxiety, sleep disorders, duration of the disease, number of exacerbations, age of onset). The relationship between the nature of cognitive disorders in separate domains and neuroimaging data in patients depending on clinical characteristics of multiple sclerosis was established. The severity of cognitive impairment in patients with relapsing-remitting MS depended: the presence of depression, the number of exacerbations, and the presence of higher education; meanwhile in patients with progressive types of the course of MS, it depended on marital status and smoking.

*Practical meaning.* The dissertation emphasizes on the concealed non-motor symptoms of multiple sclerosis, in order to detect which questionnaires for assessment of cognitive and psycho-emotional status, MoCA, BDI, HAM-A and PSQI, must be added to the complex examination scheme even without the apparent complaints of a patient. Applying the results of the given research will allow to prognose appearance of cognitive impairment, psycho-emotional disorders and insomnia on the basis of neurovisualization

data and uncovered risk factors in patients suffering from multiple sclerosis. It would be appropriate to apply symptomatic therapy with combined medication of crisin and melatonin for treatment of sleep disorders in addition to the disease-modifying drugs, considering its efficiency in improving sleep quality and decreasing anxiety, hence indirectly influencing cognitive functions and therefore enhancing patients' general wellbeing and quality of life.

**Key words:** multiple sclerosis, cognitive impairment, psychoemotional disorders, sleep disorders, treatment of sleep disorders.

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

1. Копчак О.О., Одінцева Т.А. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз // Міжнародний неврологічний журнал. 2019. 1 (103). С.42-50; DOI: 10.22141/2224-0713.1.103.2019.158638 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
2. Копчак О.О., Одінцева Т.А., Кобись Т.О. Досвід застосування препарату Валео-Дорм Дуо у лікуванні асоційованих з тривогою порушень сну у пацієнтів з розсіяним склерозом // 2020. 13. С.63-70. DOI: 10.26565/2312-5675-2020-13-09 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавторами узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
3. Tetiana A. Odintsova, Oksana O. Kopchak. Sleep Disorders in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients // Wiadomości Lekarskie. 2021. 74(2): P.257-262. DOI:10.36740/WLek202102115 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
4. Kopchak, O.O., Odintsova, T.A. Cognitive impairment and depression in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis depending on age and neuroimaging findings // Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg. 2021. 57. 119. <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00376-3> (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
5. Одінцева Т.А., Копчак О.О. Оцінка впливу різних факторів ризику на тяжкість психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз // Міжнародний неврологічний журнал. 2021. 17 (5): Р. 34-38. DOI: 10.22141/2224-0713.17.5.2021.238520 (Дисертант провела аналіз літератури,

- збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
6. Одінцева Т.А. Особливості когнітивні порушень у хворих на розсіяний склероз в залежності від різних чинників ризику // Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2021. 18 (5): Р. 39-48. DOI: 10.26565/2312-5675-2021-18-03 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
  7. Oksana O. Korchak, Tetiana A. Odintsova, Oleksandr R. Pulyk. Cognitive Functions in Multiple Sclerosis Patients depending on Different Risk Factors Presence // Wiadomości Lekarskie. 2021. 10 (1): Р. 2444-2451. DOI: 10.36740/WLek202110115 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавторами узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
  8. Odintsova T.A., Korchak O.O., “Cognitive impairment in Multiple Sclerosis Patients depending on Age”, International Scientific – Practical Conference “Step in science”. 12.05.2019 Morrisville, USA (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).
  9. O. Korchak, T. Odintsova, N. Bachinskaya “Sleep Disorders in Patients with Multiple Sclerosis” на 6th Virtual Congress of the European Academy of Neurology, May 23-26, 2020 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).
  10. Tetiana Anatoliivna Odintsova, Korchak Oksana Olehivna “Association Between Cognitive Impairment in Different Domains and MRI. Changes in Patients with Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis”, II Міжнародної науково-практичної конференції “ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS OF MODERN SCIENTIFIC RESEARCH” Буенос-Айрес, Аргентина, 11-13 січня 2021 року (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором

узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

11. О.О. Копчак, Т.А. Одінцева, Н.Ю. Бачинська. Ураження когнітивних доменів у хворих на рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз в залежності від даних МРТ. VII Національний конгрес геронтологів і геріатрів України. 6 – 8 жовтня 2021 року, Київ (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавторами узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

12. Одінцева Т.А., Копчак О.О. Основні фактори ризику виникнення психоемоційних розладів у хворих на рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз. 7-8 жовтня 2021, Харків. Науковий симпозіум з міжнародною участю (в online режимі). Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавторами узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).



## **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

1. Копчак О.О., Одінцова Т.А. «Нейродегенерація, когнітивні та психоемоційні розлади при розсіяному склерозі» // Національна конференція з міжнародною участю «Хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона: аспекти сучасної діагностики», 17 - 18 грудня 2020, Київ, онлайн.
2. Одінцова Т.А., Копчак О.О. «Особливості розладів сну у пацієнтів з розсіяним склерозом» для Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної неврології», Міністерство освіти і науки ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна ГО «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України», 12-13 березня 2020 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).
3. O. Korchak, T. Odintsova, N.Bachinskaya “Sleep Disorders in Patients with Multiple Sclerosis,” на 6th Virtual Congress of the European Academy of Neurology, May 23-26, 2020 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).
4. Tetiana Odintsova, “Psycho-emotional and Sleep Disorders in Patients with Multiple Sclerosis”, VIII міжнародна науково-практична конференція «Психіатрія XXI століття: глобальний вплив на сучасне суспільство та нові практики на місцях», 25-27 листопада 2020 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала доповідь до виступу).
5. Одінцова Т. А., Копчак О. О. Основні фактори ризику виникнення психоемоційних розладів у хворих на рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз. 7-8 жовтня 2021, Харків. Науковий симпозиум з міжнародною участю (в online режимі). Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги.

6. Odintsova T., Kopchak O. Influence of Depression and Anxiety on Cognitive Impairment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients. The 5rd Research and Leadership Skills Course for Early Career Mental Health Specialists and Students. July 06, 2021. Precongress course 1 (in English). Kiev, Ukraine (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала доповідь до виступу).

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	21
ВСТУП .....	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. Сучасний стан проблеми когнітивних порушень, депресії, тривоги та розладів сну у хворих на розсіяний склероз .....	30
1.1 Когнітивні порушення у хворих на розсіяний склероз: сучасні уявлення про патогенетичні явища та методи лікування .....	30
1.2 Психоемоційні розлади у хворих на розсіяний склероз .....	42
1.3 Розлади сну у хворих на розсіяний склероз .....	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ .....	49
2.1. Загальна характеристика хворих .....	49
2.2. Методи обстеження хворих .....	54
2.2.1. Клініко-неврологічні методи .....	54
2.2.2. Нейровізуалізаційне обстеження .....	55
2.2.3. Оцінка когнітивних функцій, виявлення та визначення ступеню тяжкості депресії, тривоги та розладів сну .....	56
2.2.4. Статистична обробка даних .....	62
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ .....	64
3.1. Загальна характеристика когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз.....	64
3.2. Фактори ризику виникнення/ прогресування когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз .....	70
3.3. Взаємозв'язок між нейровізуалізаційними даними та показниками когнітивного статусу у пацієнтів РС .....	77
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХО-ЕМОЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ ТА РОЗЛАДІВ СНУ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ .....	86
4.1. Загальна характеристика психоемоційних порушень та розладів сну у хворих на розсіяний склероз .....	86

4.2. Вираженість психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз в залежності від різних факторів ризику .....	90
РОЗДІЛ 5. ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ СЛУ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ.....	105
РОЗДІЛ 6. ПРОГНОСТИЧНА ОЦІНКА РОЗВИТКУ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЛОКАЛІЗАЦІЇ ВОГНИЩ ДЕМІЄЛІНІЗАЦІЇ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ .....	114
ВИСНОВКИ .....	124
НАУКОВА НОВИЗНА .....	127
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	129
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ .....	130
ДОДАТОК А .....	162
ДОДАТОК Б .....	165
ДОДАТОК В .....	167
ДОДАТОК Г .....	174

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

РС – розсіяний склероз

РРРС – ремітуючо-рецидивуючий розсіяний склероз

ВПРС – вторинно-прогресуючий розсіяний склероз

ППРС – первинно-прогресуючий розсіяний склероз

МРТ – магнітно-резонансна томографія

КП – когнітивні порушення

EDSS – розширена шкала оцінки ступеню інвалідизації / Expanded Disability Status Scale

MoCA – Монреальська шкала оцінки когнітивного статусу / Montreal Cognitive Assessment

BDI – шкала депресії Бека / Beck Depression Inventory

HAM-A – шкала тривоги Гамільтона / Hamilton Anxiety Rating Scale

PSQI – Пітсбурзький опитувальник на визначення індексу якості сну / Pittsburgh Sleep Quality Index

ГМ – головний мозок

ЛД – лобна доля

СД – скронева доля

ТД – тім'яна доля

МТ – мозолисте тіло

ЦА – церебральна атрофія

## ВСТУП

### **Обґрунтування вибору теми дослідження.**

Розсіяний склероз (РС) займає одне з провідних місць серед захворювань нервової системи за розповсюдженістю, здійснює суттєвий негативний вплив на якість життя та працездатність пацієнтів, адже більша половина пацієнтів протягом 10-ти років з встановлення діагнозу стають безробітними та втрачають соціальну активність та інвалідизуються [1]. Згідно сучасних даних, більше 2-х мільйонів людей по всьому світу страждають від РС, при цьому від 40 до 72% з них мають когнітивні порушення (КП). Кількість пацієнтів з когнітивними порушеннями при РС за останні 10 років значно зросла [1; 2]. Відповідно до даних літератури, у 26-41% пацієнтів з РС при усіх типах перебігу когнітивні розлади виявляють вже на ранніх стадіях [3], що має суттєвий негативний вплив на якість життя пацієнта та його оточення [3].

На появу та прогресування КП за умови РС впливають різноманітні чинники, серед яких виділяють немодифіковані, модифіковані та окремо чинники самого захворювання (тип перебігу, моторний дефіцит, депресивні розлади) [4]. До немодифікованих відносять: генетичні зміни, вік, стать; серед модифікованих виділяють: географічні (місце проживання), та чинники, що пов'язані зі способом життя (когнітивний резерв, паління, вживання алкоголю, рівень фізичного навантаження) [5; 6; 7]. За даними окремих публікацій, найбільший вплив мають вік пацієнта та тип перебігу РС [8; 9; 10; 11]. Згідно з результатами окремих досліджень виявлено, що наявність когнітивних порушень на ранніх стадіях захворювання свідчить про високий ризик швидкого прогресування та являється маркером агресивної патології [12; 13].

Когнітивні розлади за умови РС часто супроводжуються депресією [14; 15]. При РС депресія тісно пов'язана з порушенням таких аспектів вищої нервової діяльності, як здатність до навчання, швидкість обробки інформації, пам'ять та виконавчі функції [16; 17]. Фізичні та когнітивні прояви можуть виникати та виявлятися як окремо, так і разом, однак між ними є тісний взаємозв'язок [18; 19].

Потребує подальшого вивчення взаємозв'язок проявів КП з клініко-неврологічними характеристиками захворювання, типом перебігу та психоемоційними розладами при РС. В деяких дослідженнях, виявлено достовірний вплив віку пацієнта та типу перебігу РС на вираженість КП [10; 20; 21; 22], однак це питання потребує уточнення. В окремих роботах висвітлено питання щодо можливого впливу статі на вираженість та клінічні особливості когнітивних розладів у пацієнтів з РС [23]. В літературі зустрічаються поодинокі дані щодо впливу когнітивного резерву на тяжкість когнітивного дефіциту у хворих на РС [5; 24]. В дослідженнях останніх років недостатньо висвітлено вплив тривалості демієлінізуючого процесу [25; 26], ступеня інвалідизації хворого [8], характеристики та ступінь вираженості когнітивних розладів в окремих когнітивних доменах у пацієнтів з РС, та зв'язок між локалізацією вогнищ у речовині головного мозку з проявами з боку когнітивної та психоемоційної сфер [27; 28; 29].

На сьогоднішній день залишається відкритою проблема ефективного лікування та попередження КП у хворих на РС. Відомо, що з цією метою застосовується як патогенетична (бета-інтерферони, моноклональні антитіла) [30; 31] так і симптоматична терапія (антидепресанти, психостимулятори) [32] основного захворювання та модифікація способу життя з метою формування або підтримання когнітивного резерву (фізичні вправи, розумова активність, усунення факторів ризику виникнення серцево-судинної патології та інших захворювань, припинення паління та стрес-менеджмент) [33; 34; 35; 36].

Отже, поглиблене вивчення взаємозв'язку КП та інших клінічних проявів у хворих на РС, взаємозв'язку когнітивних розладів з локалізацією вогнищ демієлінізації розширить наші уявлення щодо патофізіології демієлінізуючого процесу, а відтак і сприятиме удосконаленню методів лікування, спрямованих на уповільнення прогресування КП у хворих на РС.

#### **Мета дослідження:**

Поліпшення методів діагностики та лікування хворих на РС з проявами когнітивних порушень (КП), психоемоційних розладів та інсомнії різного ступеню вираженості у співставленні з клініко-неврологічними характеристиками

захворювання, результатами нейропсихологічного обстеження, нейровізуалізаційними даними.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити особливості когнітивних порушень у хворих на РС в залежності від типу перебігу, клініко-неврологічних та соціально-демографічних характеристик.
2. Визначити особливості взаємозв'язку між нейровізуалізаційними показниками та характером когнітивних порушень в окремих доменах у пацієнтів з урахуванням різних чинників ризику.
3. Провести комплексну оцінку проявів психоемоційних розладів в залежності від типу перебігу, клініко-неврологічних та соціально-демографічних характеристик.
4. Визначити особливості взаємозв'язку між нейровізуалізаційними даними та особливостями психоемоційних розладів у пацієнтів з різними типами РС.
5. Уточнити взаємозв'язок між когнітивними, психоемоційними порушеннями та розладами сну у хворих з ремітуючо-рецидивуючим та прогресуючими типами перебігу РС.
6. Оцінити характер змін когнітивного та психоемоційного статусу пацієнтів з РС на тлі застосування терапії розладів сну, асоційованих з тривогою.
7. Провести проспективний аналіз розвитку когнітивних та психоемоційних розладів, спираючись на нейровізуалізаційні дані у хворих на РС.

**Об'єкт дослідження:** когнітивні та психоемоційні розлади на фоні розсіяного склерозу.

**Предмет дослідження:** клінічні, когнітивні, психоемоційні, нейровізуалізаційні, нейрофізіологічні показники.

**Методи дослідження:**

1. Загальноклінічні.
2. Неврологічні: опитування (збір скарг, анамнезу захворювання та життя), фізикальне обстеження пацієнтів, використання структурованих неврологічних шкал: розширеної шкали оцінки ступеню інвалідизації



Куртцке (Expanded Disability Status Scale / EDSS), модифікованої шкали оцінки втоми (Modified Fatigue Impact Scale / MFIS).

3. Обстеження когнітивного та психоемоційного статусу: Монреальська шкала оцінки когнітивного статусу (Montreal Cognitive Assessment / MoCA), шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory / BDI), шкала тривоги Гамільтона (Hamilton Anxiety Rating Scale / HAM-A), Піттсбурзький опитувальник на визначення індексу якості сну (The Pittsburgh Sleep Quality Index / PSQI), шкала астеничного стану (ШАС) – оцінки ступеня астенії.
4. Клініко-лабораторні: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, аналіз крові на гормони щитоподібної залози, віт Д.
5. Нейровізуаліційні: магнітно-резонансно-томографічне дослідження головного мозку проведено на МР-томографі Siemens з індукцією магнітного поля 1.5Т з системою MAGNETOM Avanto SQ.
6. Статистичні: використане програмне забезпечення – Microsoft Excel 16.0.12527.21236 (© Microsoft Corporation, США), Graph Pad Prism 9.0.0 (© GraphPad Software, США) та STATISTICA 12.5. 192.5 (© StatSoft, Inc., США).

### **Наукова новизна.**

Вперше встановлено наявність прихованих порушень в окремих когнітивних доменах у пацієнтів з різними типами перебігу розсіяного склерозу при загальному балі за шкалою MoCA $\geq$ 26: розлади виконавчих функцій при рецидивуючоремітуючому РС та зниження пам'яті при прогресуючих формах РС.

Вперше описані особливості інсомнії у хворих з різними типами розсіяного склерозу та їх взаємозв'язок з когнітивними порушеннями та психоемоційними розладами: при РРРС присутність розладів сну залежала від наявності тривоги та депресії, а за прогресуючих форм РС – від тривоги та відсутності хобі.

Вперше проаналізовано залежність між присутністю розладів сну та результатами нейровізуалізаційного обстеження: в групі з рецидивуючоремітуючим типом перебігу розлади сну частіше зустрічались при ізольованому ураженні лобної долі та поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла; в групі з прогресуючими формами РС розлади сну були пов'язані з наявністю вогнищ

в лобній, тім'яній долях, мозолистому тілі, атрофією головного мозку, одночасним ураженням лобної долі та мозолистого тіла та комбінації вогнищ в лобній долі з атрофією головного мозку.

Вперше показана ефективність комбінованого препарату кризину та мелатоніну у симптоматичному лікуванні розладів сну та тривоги різного ступеню тяжкості у хворих на розсіяний склероз.

Було деталізовано когнітивні порушення в окремих доменах у хворих на розсіяний склероз в залежності від присутності різних чинників ризику, а саме, немодифікованих (вік, стать), модифікованих (чинники пов'язані зі способом життя (паління, рівень освіти, сімейний стан, наявність роботи та хобі) та чинників самого захворювання (тип перебігу, моторний дефіцит, депресія, тривога, розлади сну, тривалість захворювання, кількість загострень, вік дебюту). Уточнено взаємозв'язок між характером когнітивних порушень в окремих доменах та нейровізуалізаційними даними у пацієнтів в залежності від клінічних характеристик розсіяного склерозу.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

У дисертаційній роботі акцентовано увагу на прихованих немоторних симптомах розсіяного склерозу, з метою виявлення яких до схеми комплексного обстеження слід включити опитувальники для оцінки когнітивного та психоемоційного статусу – MoCA, BDI, HAM-A та PSQI, навіть за відсутності активних скарг у пацієнта.

Використання результатів даної роботи дозволить спрогнозувати виникнення когнітивних порушень, психоемоційних розладів та інсомнії у хворих на розсіяний склероз, спираючись на нейровізуалізаційні дані та виявлені фактори ризику.

В комплексній терапії пацієнтів з розсіяним склерозом на додаток до препаратів, що модифікують перебіг захворювання, доцільно застосовувати симптоматичну терапію у вигляді комбінованого препарату кризину та мелатоніну, враховуючи продемонстровану його ефективність у підвищенні якості сну та зниженні проявів тривоги, що опосередковано впливає на когнітивні функції, тим самим поліпшуючи загальне самопочуття та якість життя хворого.

Опрацьовані та погоджені Вченою радою ПВНЗ «Київський медичний університет» науково-методичні рекомендації (Схема скринінгу хворих з метою виявлення когнітивного дефіциту та психоемоційних розладів для вибору або корекції терапії, 2021 р.) отримали впровадження:

а) у науково-освітньому процесі: на кафедрі нейрореабілітації із курсами медичної психології, пульмонології та фтизіатрії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», у відділі судинної патології головного мозку та реабілітації, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

б) у практичній роботі закладів охорони здоров'я: у відділенні демієлінізуючих захворювань нервової системи, КНП Київська міська лікарня №4, у відділенні неврології, Військова частина А1065 «Міністерства оборони України», у неврологічному відділенні поліклініки, КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Горбачевського» Житомирської обласної ради та у приватному медичному закладі ТОВ «Медичний центр Асклепій Плюс».

#### **Особистий внесок здобувача.**

Дана дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням здобувача. Дисертантом спільно з науковим керівником була визначена тема дисертації, мета та задачі для виконання поставленої мети, були визначені групи хворих для проведення досліджень. Самостійно був проведений інформаційний пошук, збір та обробка отриманого матеріалу, сформовано первинну базу даних у програмі Microsoft Excel, проведено статистичний аналіз з використанням програм Graph Pad Prism 9 та STATISTICA 12. Основним є внесок дисертанта у проведення комплексного клініко-неврологічного та нейро-психологічного дослідження. Автор особисто провела аналіз результатів дослідження, статистичну обробку даних із застосуванням сучасного програмного забезпечення, узагальнила отримані результати, сформулювала основні положення та висновки, підготувала та опублікувала результати дослідження.

#### **Апробація та впровадження результатів дисертації.**

Основні положення та результати роботи оприлюднені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «Хвороба Альцгеймера та

хвороба Паркінсона: аспекти сучасної діагностики», м. Київ (2020), Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної неврології», м. Харків (2020), 6th Virtual Congress of the European Academy of Neurology, Paris (2020), VIII міжнародна науково-практична конференція «Психіатрія ХХІ століття: глобальний вплив на сучасне суспільство та нові практики на місцях», м. Київ (2020), Науковий симпозіум з міжнародною участю (в online режимі). «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги», м. Харків (2021), The 3rd Research and Leadership Skills Course for Early Career Mental Health Specialists and Students, Kiev (2021).

### **Зв'язок роботи з науковими планами, роботами, темами.**

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідної роботи у співробітництві кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації ПВНЗ «Київський медичний університет» з у відділом вікової фізіології і патології нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» на тему: «Медикаментозна терапія та реабілітація хворих з нейрокогнітивними розладами нейродегенеративного і судинного характеру» (№ держреєстрації 0118U100223, 2018-2021pp.); дисертант є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи. Тема дисертації затверджена Вченою радою ПВНЗ «Київський медичний університет» (протокол №4 від 27 грудня 2018 року).

### **Публікації за темою дисертації.**

За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць (з яких 1одноосібно), з них 3 статті у періодичних наукових виданнях SCOPUS (Source Normalized Impact per Paper), 4 у наукових фахових виданнях України та 5 тез на міжнародні конференції.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 174 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу з описанням матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 244 джерела, з них

2 кирилицею, 242 латиницею. Роботу ілюстровано 9 таблицями, 32 рисунками та додатками.

## РОЗДІЛ I

### Огляд літератури

#### Сучасний стан проблеми когнітивних порушень, депресії, тривоги та розладів сну у хворих на розсіяний склероз

##### 1.1 Когнітивні порушення у хворих на розсіяний склероз: сучасні уявлення про патогенетичні явища та методи лікування

В наш час розсіяний склероз (РС) залишається однією з основних причин ураження молодого працездатного населення (2,8 мільйонів людей по всьому світі страждають від РС), внаслідок наростаючої фізичної інвалідизації та ментальних розладів [1; 37]. Значна частина хворих на розсіяний склероз (40-72%) страждає від когнітивних порушень (КП). За останні 10 років цей відсоток суттєво збільшився [38]. Когнітивні порушення призводять до значного дезадаптуючого впливу на всі сфери життя пацієнта, поглиблюючи соціальну та побутову неспроможність, знижуючи працездатність та якість їхнього життя [39; 40]. Згідно з даними літератури, у 26-41% пацієнтів з РС при різних типах перебігу когнітивні розлади виявляють вже на ранніх стадіях захворювання [13; 41]. Відповідно до результатів досліджень М. Pitteri та співав., наявність когнітивних порушень на ранніх стадіях захворювання свідчить про високий ризик швидкого прогресування та являється маркером агресивної патології [18].

До чинників, що впливають на розвиток когнітивних розладів за умови РС, відносять немодифіковані, модифіковані та чинники самого захворювання [42; 43]. Немодифіковані включають: генетичні зміни, вік, стать; серед модифікованих виділяють: географічні (місце проживання), та чинники, що пов'язані зі способом життя (когнітивний резерв, вміст вітаміну D у плазмі крові, паління, рівень освіти, рівень фізичного навантаження, сімейний стан, наявність роботи та хобі); до чинників самого захворювання відносяться: тип перебігу, моторний дефіцит, депресія, тривога, розлади сну, тривалість захворювання, кількість загострень, вік дебюту [39; 44].

Згідно з даними літератури, наявність таких генетичних чинників, як АроЕ (аполіпопротеїн Е), людського лейкоцитарного антигену (HLA)-DR15 та варіантів

нейротрофічного фактору мозку (brain derived neurotrophic factor (BDNF)) може впливати на ступінь вираженості когнітивних розладів при РС. Роль гену ApoE достатньо вивчена в когнітивному функціонуванні і даний ген являється генетичним фактором ризику розвитку хвороби Альцгеймера [43]. У випадку РС роль гену ApoE 4 сумнівна. Однак, хворі на РС носії цього гену мають вищий ризик розвитку атрофії ГМ та розвитку когнітивних порушень. HLA DR15 – важливий фактор ризику розвитку РС, що, однак, не асоціюється з підвищеним ризиком виникнення когнітивного зниження. Генетичні варіації BDNF, особливо поліморфізм Val66Met, мають прямо пропорційне відношення до когнітивних змін при РС [45]. Згідно з даними В. Prokорова та співав., знижений вміст BDNF в плазмі за умови РС значно частіше відмічається у чоловіків порівняно з жінками при незначних та помірних когнітивних порушеннях та за відсутності інших клінічних проявів [46]. У дослідженні А.К. Patanella та співав. встановлено зв'язок між зниженням рівня BDNF в плазмі та погіршенням показників уваги та труднощами у виконанні завдань, що потребують зорового контролю, і також між високим рівнем інтерлейкіну-6 (IL-6) і низькими результатами MMSE [47], а Z. Stojić-Vukanić та співав. відмітили накопичення CD8+ Т-клітин в ділянках головного мозку, відповідальних за когнітивні функції [48].

Вік являється потужним чинником ризику когнітивного зниження. В цілому, збільшення віку прямо пропорційно корелює зі зниженням когнітивних функцій. При ранньому початку захворювання зростання віку призводить до більш вираженого зниження показників нейропсихологічних тестів. Ранній дебют захворювання збільшує шанси розвитку когнітивних розладів та, як правило, має несприятливий прогноз [8]. Відповідно до сучасних уявлень, поєднання похилого віку та ступеню тяжкості захворювання мають вагомий вплив на вираженість когнітивного дефіциту, навіть більший, ніж тип перебігу [49].

Загально відомо, що на РС частіше хворіють жінки у співвідношенні від 2:1 до 3:1 в залежності від географічного регіону. Не зважаючи на це, згідно з даними сучасних досліджень, у чоловіків захворювання перебігає тяжче та швидше

прогресує. Ступінь когнітивних розладів також, як правило, вищий серед чоловіків [23; 39; 50; 51]. Якщо брати до уваги окремі когнітивні домени, то у чоловіків пам'ять страждає частіше, ніж у жінок [52].

Не дивлячись на те, що на РС найчастіше хворіють жителі північних широт (північ Європи, північ США, Канада, південь Австралії), даний діагноз зустрічається в усіх куточках світу, але відповідно до даних описової епідеміології розсіяного склерозу в світі, поширеність останнього зростає разом з віддаленістю від екватора. Расова приналежність також відіграє роль у патогенезі захворювання та має вплив на ступінь тяжкості РС [53; 54; 55]. Згідно з даними літератури, у людей європеїдної раси РС дебютує пізніше, в порівнянні з представниками африканської раси та американських мулатів. Однак, тяжчі когнітивні порушення та клінічні прояви відмічаються у пацієнтів, що належать до африканської раси. Крім того, когнітивні розлади у них виникають порівняно раніше [53; 56].

Когнітивний резерв, який протягом життя формується під впливом спадкових, генетичних чинників (максимальний прижиттєвий ріст головного мозку – maximal life-time brain growth [MLBG]) та факторів впливу зовнішнього середовища (загальний інтелект та рівень освіти), впливає на пластичність та адаптацію головного мозку за умови дії патологічних чинників. Індекс когнітивного резерву складається із ступеня освіти, преморбідного рівня IQ та преморбідних занять під час відпочинку, що інколи досить важко правильно оцінити [57]. Сам по собі рівень освіти не являється достатнім сурогатом когнітивного резерву в багатьох популяціях, проте в окремих джерелах наявність вищої освіти пов'язують з пізнім розвитком КП [58; 59; 60]. Пацієнти з високим когнітивним резервом мають менший ризик розвитку деменції та не мають вираженого дефіциту за відносно високого ступеню атрофії ГМ, в той час, як при низькому – розвиваються грубий когнітивний дефіцит [8; 24; 41; 61; 62].

Відомо, що вітамін Д здійснює вагомий вплив на функціонування нервової (бере участь у процесі ремієлінізації демієлінованих нервових волокон та диференціації олігодендроцитів) [63] та імунної систем (метаболіт вітаміну Д –



1,25-дигідроксівітамін D3 – має імуномодулюючий ефект, інгібує проліферацію T- та B-лімфоцитів, блокує диференціацію B-лімфоцитів та знижує вироблення цитокінів T-хелперами 1-го типу) [64; 65; 66; 67]. Згідно з даними сучасних досліджень, важливим фактором, що впливає на функціонування нервової та імунної систем, також виступає інсоляція, оскільки високий ступінь впливу сонячних променів та, відповідно, низький ризик виникнення дефіциту вітаміну D, пов'язують зі зниженням ризику розвитку РС [68; 69]. Вітамін D відіграє важливу роль у профілактиці РС, тому найвищий рівень захворюваності на РС відмічається у широтах з низькою активністю ультрафіолетових променів, однак раціон насичений продуктами з високим вмістом вітаміну D дещо знижує даний ризик [70; 71; 72]. Відповідно до результатів деяких досліджень, за недостатності вітаміну D спостерігається значне зниження показників нейрокогнітивних тестів при наявності нейродегенеративних або вікових змін [73; 74].

Встановлено позитивний вплив фізичного навантаження на когнітивну та психоемоційну сфери [75; 76]. Зокрема, у дослідженні J.D. Morrison та L. Mayer встановлено тісний взаємозв'язок між фізичною активністю та нейрокогнітивними показниками у хворих на РС. Учасники досліджень мали різний ступінь фізичних навантажень (аеробні, силові вправи, йога) з тривалістю від 30 до 90 хвилин від 1-го до 3-х разів на тиждень протягом 6-ти місяців. В результаті було відмічено покращення таких показників, як концентрації уваги, швидкості обробки інформації, робочої та вторинної пам'яті, функціонування у режимі мультизадачності, оперування словниковим запасом, порівняно з вихідними даними; зниження проявів депресії, втоми, що в цілому сприятливо впливає на якість життя [77].

Дані літератури щодо впливу паління на розвиток когнітивних порушень мають суперечливий характер. Відомо, що курці мають на 70% більший ризик розвитку деменції, порівняно з тими пацієнтами, що не палять. В той же час, є дані щодо сприятливого впливу нікотину на когнітивні функції через агоністичну дію на холінергічні рецептори [78; 79]. Однак, в цілому тютюнопаління має

несприятливий вплив на перебіг захворювання при РС, може сприяти трансформації ремітуючо-рецидивуючого (РР) РС у вторинно прогресуючий (ВП) РС та поглиблює механічну гіперчутливість ушкоджених периферичних нервів, посилює продукцію IL-1 $\beta$ , CD95 на поверхні Т- і В-лімфоцитів, що робить їх більш чутливими до апоптозу [80; 81]. Сам по собі цигарковий дим призводить до подразнення легень, що провокує вироблення аутореактивних Т-клітин в легенях, які можуть перехресно реагувати з антигенами ЦНС, і це в свою чергу ініціює аутоімунну відповідь на нервові клітини [79; 82].

З боку самого захворювання у вираженості когнітивних розладів важливу роль відіграють наявність запальних змін в нервовій системі, наростання нейродегенеративних змін та вогнищеві зміни в головному мозку, пов'язані із демієлінізацією [83; 84]. Відповідно до результатів досліджень з поглибленим вивченням взаємозв'язку між вираженістю нейровізуалізаційних змін та когнітивного дефіциту, ураження сірої речовини головного мозку, особливо кори та таламусу, корелює з вираженістю когнітивних порушень [85; 86]. Деякі пацієнти за великої дисемінації вогнищевих уражень не мають когнітивного дефіциту, в той час, у інших, навіть за умови незначної кількості вогнищ, мають місце тяжкі когнітивні розлади, тому що більше значення має саме локалізація, ніж кількість вогнищ демієлінізації [87; 88]. Зокрема, у деяких пацієнтів мають місце дещо приховані когнітивні проблеми, що проявляються утрудненням підбирання слів, у інших неможливістю знайти дорогу додому або згадати знайомий номер телефону [89; 90]. На особливу увагу серед чинників, що впливають на когнітивні функції пацієнтів, заслуговують депресія та фізична неспроможність [91; 92].

Порушення нейропсихологічних функцій може бути наявне вже при клінічно ізольованому синдромі (КІС) [93]. За умови радіологічно ізольованого синдрому (РІС), що являє собою наявність вогнищевих змін на МРТ-зображеннях за відсутності клінічних симптомів, при розширеному нейропсихологічному обстеженні також виявляється зниження когнітивних показників [94], зокрема наявність атрофії кори, особливо лобно-тім'яної ділянки, являється достовірним

предиктором появи або наростання КП у таких хворих [95]. В літературі описані особливості когнітивних змін за умови різних типів перебігу, зокрема за наявності РРРС відмічається порушення сприйняття вербальних сигналів, знижуються здатність до навчання, короткочасна пам'ять, швидкість обробки інформації та відбувається гальмування реакції на вербальні стимули [96; 97]. За наявності первинно прогресуючого (ПП) та ВП РС страждають усі когнітивні складові, зазвичай, ПП тип перебігу РС має найгірший прогноз відносно когнітивного дефіциту [98]. Наявність самих КП також є сприятливим фактором прогресування захворювання (конверсії КІС в РРРС та РРРС в ВПРС) та агресивного перебігу [99; 100; 101; 102].

Ураження когнітивних функцій при РС має певні особливості, що дає змогу диференціювати їх від типових когнітивних розладів, що притаманні іншим нейродегенеративним захворюванням, таким як хвороба Альцгеймера (наявність дефіциту утримання інформації в пам'яті, порушення закріплення спогадів та поведінкові розлади) [103] та хвороба Паркінсона (зміни в особистості, уповільнення мислення, виражені емоційні розлади) [103]. Зокрема, у більшості випадків когнітивні порушення при РС не сягають рівня вираженої деменції, на відміну від хвороби Альцгеймера [105; 106]. В той же час, деякі дослідники прийшли до висновку, що у хворих на РС виникають труднощі із фіксацією інформації в пам'яті, пацієнтам важко згадати інформацію вивчену раніше [107]. У дослідженні за участю 426 пацієнтів, більше половини з них не змогли виконати хоча б одне завдання на перевірку пам'яті, у певної частини виявлялося порушення сприйняття інформації, що виникає через знижену швидкість обробки отриманих даних або зменшену здатність усвідомлення інформації, виокремити які можна лише за допомогою розширених нейрокогнітивних тестів [106]. Хворі на РС також мають порушення уваги, що виявляються при виконанні завдань, які потребують стійкої тривалої уваги, і відповідають легкому та помірному когнітивному дефіциту. Таким пацієнтам також важко запам'ятати необхідну для виконання завдання інформацію за наявності відволікаючих факторів, у них значно знижується здатність діяти у режимі багатозадачності, що призводить дезадаптації

та функціональної неспроможності у сучасному мультифункціональному суспільстві [108; 109]. Отже, когнітивні розлади мають дещо гетерогенну коморбідність до РС (широку варіацію симптомів), тому що ступінь ураження ЦНС та локалізація вогнищ відрізняються у різних пацієнтів [110].

Відповідно до даних літератури, за умови РС у пацієнтів найбільше страждають робоча пам'ять, візуальна та вербальна пам'ять, увага, швидкість обробки інформації та виконавчі функції, в той час як мова – найменше [29; 110]. В своєму дослідженні Brochet B. and Ruet A. виявили, що у хворих з РРРС відмічалось зниження швидкості обробки інформації, робочої пам'яті, зорово-просторової орієнтації та виконавчих функцій, а у пацієнтів з прогресуючими типами більше виражені розлади робочої пам'яті, швидкості обробки інформації, виконавчих функцій, уваги та збіднення словникового запасу [98]. За умови ВП та ПП перебігу РС вербальні розлади (більше страждає оперування словниковим запасом, ніж семантика) порівняно з ураженням інших доменів виникають рідше та їх появу пов'язують зі зниженням виконавчих функцій, тобто когнітивних стратегій генерування слів [10; 111].

За поширеністю серед когнітивних розладів найчастіше виявляють розлади пам'яті, що виникають у 40-60% випадків вже на ранніх стадіях. При цьому, найбільше страждає довготривала пам'ять, особливо її візуалізаційна та вербальна складові, також уражається робоча активна пам'ять, що насамперед пов'язана з порушенням обробки та збереження інформації [6; 112]. Водночас, одні автори стверджують, що не спостерігається змін короткочасної та імпліцитної пам'яті, яка має вплив на ефект передумання, коли пацієнт здатний успішно виконувати задачі, до яких він був підготований під час попереднього досвіду [9], а дослідження інших вказують на часте виявлення розладів короткотривалої пам'яті у хворих на РС [113]. Досить часто у хворих на РС зустрічається порушення швидкості обробки інформації, що пов'язано з погіршенням уваги, робочої та довготривалої пам'яті [114]. Швидкість обробки інформації має важливе значення, оскільки може слугувати прогностичним чинником довготривалого когнітивного зниження. Дефіцит уваги зустрічається у 12-25% пацієнтів, особливо вибіркової [115].

Виконавчі функції страждають у 19% хворих на РС, що пов'язано з ураженням лобних долей, фронто-парієтальних ділянок, в особливості острівцевої кори [116; 117; 118].

Моторний неврологічний дефіцит та когнітивні прояви можуть виникати та виявлятися як окремо, так і разом, однак між ними є тісний взаємозв'язок [119]. У 10% пацієнтів спостерігається доброякісна форма РС, яка не супроводжується вираженими клінічними руховими проявами [120]. Приблизно 20% хворих з клінічно доброякісною формою захворювання, з відносно помірним перебігом та незначним накопиченням ознак інвалідизації з часом мають когнітивні порушення [121].

За умови РС у більшості пацієнтів дезорганізація соціального життя виникає раніше, ніж значні помітні зміни функціонування робочої пам'яті та швидкості обробки інформації через зниження соціальної когніції (здатність до сприйняття, інтерпретації та формування відповідей на поведінку інших людей) [122; 123].

З метою діагностики КП застосовують тестові завдання та функціональні методи. За останні роки створено велику кількість нейропсихологічних тестів для виявлення та оцінки когнітивних особливостей [124]. На даний час існує багато різних шкал оцінки когнітивних функцій, що значно полегшує діагностику та вибір лікування [125; 126]. Для діагностування потрібний ємкий, але не громіздкий тест. З цією метою активно використовується в лікарській практиці Коротка міжнародна когнітивна оцінка для РС (the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)). До переваг тесту відносять його лаконічність, оскільки його проходження займає лише 15 хвилин [5]. Даний тест складається з трьох частин: тест на співставлення знаків та чисел (Symbol Digit Modalities Test (SDMT)), каліфорнійський тест на запам'ятовування слів (California Verbal Learning Test (CVLT2)), тест на зорово-просторову пам'ять (Brief Visuospatial Memory Test (BVMTR)) [5; 127]. Також використовуються опитувальники для визначення порушень в різних когнітивних доменах, наприклад МоСА – Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment Scale), опитувальники для виявлення додаткових психоемоційних коморбідних станів, що впливають на

когніцію, зокрема, депресії та тривожності (Шкала депресії Бека, Шкала тривожності Гамільтона), якості сну (Піттсбургський опитувальник якості сну (PSQI)) [128; 129].

Окрім розширеного нейропсихологічного обстеження, додаткову інформацію лікарю можуть надати нейровізуалізаційні методи, оскільки найважливішими предикторами появи когнітивних порушень при РС являються вогнища ураження білої речовини та їх локалізація, мікроструктурні порушення, ураження сірої речовини (кори та субкортикальних ядер), зокрема зменшення об'єму таламуса та гіпокампу (що пов'язують із порушенням вербальної пам'яті), та неоднозначні сигнали активації ділянок ГМ, які спостерігаються на функціональній МРТ в режимі T2, та зниження концентрації глутамату при магнітно-резонансній спектроскопії [130; 131; 132; 133], однак, розташування вогнищ в зовнішньому шарі кори, в тісному контакті із субарахноїдальним простором, з високою вірогідністю може сприйняте на МР-апараті без високої чутливості, як артефакт [134]. Раніше вважалось, що лише біла речовина втягувалась у патологічний процес за умови рецидивно-ремітуючого типу перебігу захворювання, але сучасні дані свідчать про те, що сіра речовина страждає від вогнищевих та атрофічних змін вже при РРРС та КІС [135]. Типово з розвитком КП пов'язують ураження мозолистого тіла, фронто-темпоральної, субкортикальної зон, прекину, наявністю атрофії головного мозку в цілому та окремо атрофії таламусу [136; 137]. В окремих дослідженнях з використанням 3D-технологій виявлено такі зміни у структурах головного мозку хворих на РС: при КП – двобічне стоншення кори у фронто-парієтальних ділянках; при чому, тяжкість КП корелювала зі ступенем атрофії таламусу, фронто-темпоральної та парагіпокампальної кори [15; 138]. Атрофія таламусу також є незалежним додатковим фактором, що сприяє виникненню когнітивного дефіциту у пацієнтів з РС [135; 139], а в лонгітудинальному дослідженні Azevedo C.J. та ін. виявлено, що атрофія таламусу починається рано у більшості пацієнтів з РС, незалежно від фенотипу, і протікає з високою швидкістю протягом усього перебігу захворювання [140]. Втрата об'єму таламусу пов'язана з порушенням амбулаторності та

когнітивних функцій, і може бути кращим предиктором майбутньої інвалідації, ніж будь-яка інша ділянка мозку [141; 142]. Стоншення мозолистого тіла та збільшення розмірів бічних шлуночків, один з маркерів підвищеного ризику трансформації КІС в РРРС [143], також пов'язують зі зниженням швидкості обробки інформації, вивченню нових даних та пам'яті [144]. У випадку РС атрофія головного мозку значно перевищує фізіологічну норму втрати його об'єму у зв'язку з віковими змінами (0.5-1.35% за рік) [145]. Окрім КП, атрофічні зміни при КІС вказують на перспективу розвитку психо-емоційних розладів: втома відмічається при атрофії лобних долей, депресія – стоншенні фронто-темпоральних ділянок, лобних долей окремо та фронто-лімбічних зв'язків [146; 147], однак атрофію головного мозку на МРТ відносно важко оцінити правильно, адже на об'єм головного мозку впливають кілька факторів: вік, стать, розмір голови, стан гідратації (дотримання режиму вживання рідини), фаза менструального циклу, тютюнопаління, вживання алкоголю та коморбідності (наприклад, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія) [142; 148].

Як і при інших захворюваннях, при РС для попередження когнітивних порушень прийнятими є такі заходи: модифікація способу життя з метою формування або підтримання когнітивного резерву (фізичні вправи, розумова активність, усунення факторів ризику виникнення серцево-судинної патології та інших захворювань, припинення паління та стрес-менеджмент), однак найважливішу роль відіграє патогенетична терапія, спрямована на попередження наростання нейродегенеративних змін та прогресування захворювання [33; 34; 149].

З метою лікування та гальмування розвитку КП при РС застосовують, як традиційну терапію, спрямовану на відновлення когніції, так спостерігають за впливом хворобомодифікуючих та симптоматичних препаратів на вищі кіркові функції у даних пацієнтів. Щодо впливу традиційних препаратів на когнітивну сферу пацієнтів з РС в літературі містяться суперечливі дані [150]. Зокрема, у публікації Turalde С. та співав. вказано, що призначення мемантину 10 мг двічі на добу сприяє незначному покращенню когнітивних показників у хворих на РС віком

від 18 до 65 років [151]. В іншому дослідженні за умови застосування гінкго білоби не було виявлено позитивної динаміки щодо вираженості КП у хворих на РС [152].

На сьогоднішній день активно вивчається питання щодо ролі холінергічної системи у патогенезі розсіяного склерозу. Відповідно до даних сучасних досліджень, виявлено значне зниження рівня ацетилхоліну в крові та лікворі пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим перебігом РС [153]. Крім того, у хворих з РРРС виявлено суттєве підвищення в крові активності ацетилхолінестерази, порівняно зі здоровими особами. Більш того, авторами встановлено наявність негативного кореляційного зв'язку між активністю ферментів, що розщеплюють ацетилхолін (АХ), та рівнем АХ. Виявлені результати вказують на ймовірну важливу роль дизрегуляції рівня АХ в патогенезі РС [153; 154]. На користь важливої ролі ацетилхоліну в патогенезі РС свідчать дані, що були отримані в експериментальній моделі розсіяного склерозу на мишах з розсіяним енцефаломієлітом: при тривалому застосуванні інгібіторів ацетилхолінестерази відмічався регрес симптомів захворювання та зменшення проявів запалення та демієлінізації в межах ЦНС [155]. Отже, відновлення адекватного рівня гомеостазу АХ в імунній системі пацієнтів з РС сприятиме зменшенню активності прозапальних цитокінів, що, в свою чергу, може бути новим перспективним підходом у терапії РС [154]. Можливі протизапальні властивості попередників АХ потребують подальшого дослідження в доклінічних та клінічних дослідженнях [156]. В літературі містяться суперечливі дані щодо ефективності застосування інгібіторів холінестерази (донепезилу) як симптоматичної терапії КП у хворих на РС. Зокрема, у дослідженні С. Christodoulou та співав. стверджується про покращення нейрокогнітивних показників на тлі терапії інгібіторами ацетилхолінестерази [157], в той час, як у дослідженні L.V. Krupp та співав. достовірного позитивного ефекту донепезилу щодо когнітивних функцій не спостерігається [158], а Kim G.W. та співав. виявили, що донепезил сприяв зменшенню об'єму гіпокампа (на 0.6% після піврічного лікування препаратом) [159].



Відповідно до даних досліджень, спрямованих на вивчення впливу препаратів для симптоматичної терапії при РС, більшість препаратів мають суперечливий вплив на когнітивні функції [152]. Згідно з даними літератури, модафініл, покращуючи дофамінергічну та норадрергічну передачі, сприяє посиленню нейрогенезу, особливо в ділянці гіпокампу [160] та проявляється покращенням просторової орієнтації, уваги та функціонального стану білої речовини головного мозку [161]. В той час як, М. Kaser та співав. виявили, що модафініл покращує епізодичну пам'ять, проте не впливає на концентрацію уваги та практичні навички із залученням планування дій [162]. Cameron M. et al. у своєму дослідженні не виявила позитивного ефекту метилфенідату на когніцію, втому та фізичні прояви [163]. Терапія бета-інтерферонами (IFN- $\beta$ ), згідно з даними деяких клінічних досліджень, призводить до покращення показників когнітивних функцій, особливо концентрації уваги та короткотривалої пам'яті [30; 164], зокрема, застосування авонексу та ребіфу (Interferon  $\beta$ -1a) має переваги перед бетафероном (Interferon  $\beta$ -1b) [165]. В той же час, відповідно до результатів досліджень А. Feinstein та В. Pavisian, терапія бетафероном (Interferon  $\beta$ -1b) може призводити до появи суїцидальних думок, тому такі пацієнти потребують постійного нагляду [166]. Щодо інших препаратів, зокрема, моноклональних антитіл, в поодиноких дослідженнях виявлено позитивний вплив наталізумабу на когнітивні функції при РР РС [167; 168]. У тривалому дослідженні F. Mattioli та співав. було відмічено, що призначення наталізумабу призвело до значного покращення показників уваги, виконавчих функцій та пам'яті, оскільки останній має нейропротекторну дію, знижуючи ступінь вираженості запальних змін; при цьому, кращі результати мали жінки [169]. Згідно з даними А. Kunkel та співав., наталізумаб також має здатність попереджувати розвиток атрофії головного мозку на ранніх стадіях РС [170]. Водночас, відповідно до інших даних літератури, не виявлено значного впливу препаратів другої лінії (наталізумабу, окрелізумабу та фінголімоду) на когнітивні функції хворих [171; 172; 173]. Деякі автори наголошують, що терапія антидепресантами не завжди супроводжується покращенням когнітивних показників та може сприяти погіршенню соціальної когніції та прийняття рішень

[174]. Серед антидепресантів позитивний вплив на когнітивну сферу спостерігався при застосуванні селективних інгібіторів зворотного захоплення норепінефрину (ребоксетин, бупірон) порівняно із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, серед яких найменший негативний вплив має сертаралін [174; 175].

В сучасних реаліях повинен застосовуватися комплексний підхід до лікування когнітивних порушень у пацієнтів з РС, що має враховувати когнітивний, емоційний та психологічний аспекти життя пацієнта та включати крім медикаментозної терапії так звані «когнітивні вправи», зосереджені на виконанні різних завдань із залученням кожної складової когніції та програми когнітивної реабілітації [32]. На даний момент продовжуються клінічні дослідження щодо застосування повторної транскраніальної магнітної стимуляції (repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)) з метою мінімізації когнітивного дефіциту, оскільки сприяє адаптаційним змінам та стимуляції нейропластичності ГМ [176]. Згідно М. Khosravi-Largani та співав., вітаміни А, D, Е, В1 та В6 позитивно впливають на когнітивні функції, сприяють зниженню втоми та зменшують наростання дегенеративних змін нервових волокон [67; 177]. Відомо, що аеробні фізичні вправи позитивно впливають на нейрокогнітивні процеси при РС, сприяючи збільшенню об'єму гіпокампа та підвищенню рівня BDNF [178]. Комп'ютерні програми з різними завданнями спрямованими на тренування пам'яті на додаток до основного лікування покращують оперативну пам'ять, зорово-просторову орієнтацію та засвоєння нової інформації у хворих на РС та при вікових змінах [178; 179].

## **1.2 Психоемоційні розлади у хворих на розсіяний склероз**

У значної частини пацієнтів з РС відмічаються депресивні (приблизно у 30,5% хворих) та тривожні розлади (близько 22,1%), що перевищує частоту останніх серед здорового населення [114; 180; 181]. Часто у пацієнтів присутні обидва види розладів [182]. У деяких роботах зазначено, що психоемоційні розлади впливають на ступінь інвалідизації, проте депресія має більший вплив [183].

Певна локалізація вогнищ демієлінізації (атрофія верхньої та середньої звивин правої лобної долі), жіноча стать, ступінь інвалідизації, тривалість захворювання, вік, працевлаштованість, хворобомодифікуюча терапія (інтерферон- $\beta$ , теріфлуномід, кладрибін), стрес та тютюнопаління визнані основними факторами ризику розвитку тривоги у хворих на РС [184; 185]. Відомо, наявність депресії при РС пов'язана з ураженням фронто-лімбічних зв'язків: передньої таламічної променистості з обох сторін, поясної звивини, *fasciculus longitudinalis superior*, *fasciculus unciatus* (верхнього повздожнього пучка та гачкоподібного пучка) [146; 186]. з наявністю вогнищ та атрофії в лобній долі окремо та в комбінації з ураженням скроневої долі [92]. Дані щодо зв'язку частоти поширення депресії зі статтю суперечливі: в одних джерелах наголошують на більшій кількості випадків депресії серед жінок, оскільки останні і хворіють частіше [187], в інших зазначено, що дане твердження хибне [185]. Одні дослідження вказують на відсутність залежності між тривалістю захворювання та ступенем вираженості як депресії так і тривоги [188], в той час як інші наголошують на прямому впливі тривалості захворювання на вираженість депресії [189]. Згідно з даними Conroy S.K. et al., ранній вік дебюту РС часто асоційований з розвитком депресії [180]. Також ризик розвитку психоемоційних розладів вищий у пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом (наявність РС у попередніх поколінь) [190]. Відповідно до даних літератури, відсутність вищої освіти та тютюнопаління більше впливають на вираженість депресії, ніж тривоги [191; 192]. А деякі автори відмічають, що відсутність роботи може поглиблювати прояви депресії [182; 193]. Також встановлено позитивний вплив хобі, особливо із залученням фізичної активності, дрібної моторики кистей та вивченні іноземних мов, на вираженість депресивних розладів [194]. А згідно з деякими авторами наявність вищої освіти та працевлаштованість пов'язані з нижчою вірогідністю розвитку тривоги у хворих на РС [195; 196]. Вахтер А.І. та співав. в своєму дослідженні виявили, що пацієнти африканської раси мають найнижчу схильність до розвитку тривоги [197].

Депресія має негативний вплив не лише на ступінь інвалідизації, а й на когнітивні функції, зокрема на зниження уваги, що можна спостерігати при

проходженні пацієнтами різних тестових завдань [198]. Відповідно до деяких джерел, наявність депресії впливає на швидкість обробки інформації, виконавчі функції, увагу та пам'ять, хоча потенційно може призводити до розладів усіх когнітивних доменів [91; 199]. За даними окремих джерел, тривога може бути пов'язана зі зниженням невербальної пам'яті [200].

Позитивний ефект при лікуванні депресії у хворих на РС отримують у разі призначення трициклічних антидепресантів, селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну та попередження нових загострень [201]. Селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (флувоксамін) сприяють проліферації і диференціації астроцитів та олігодендроцитів [202], а трициклічні антидепресанти додатково мають нейропротекторний ефект [203]. Tetsunaga T. та співав. відмічають позитивний ефект у зниженні проявів депресії у хворих на РС при застосуванні трамадолу (ацетамінофен) [204]. Дослідження Wallis O.C. та de Vries J. продемонструвало значне зниження тривоги серед хворих на РС при застосуванні однієї з технік когнітивно-поведінкової терапії, дисенсибілізація та обробка рухами очей (eye movement desensitization reprocessing / EMDR) [205].

### **1.3 Розлади сну у хворих на розсіяний склероз**

Розладам сну, як окремій проблемі при РС, стали приділяти увагу відносно недавно, а до цього їх вважали складовою депресії або тривоги або взагалі коморбідністю основного захворювання [206]. У таких пацієнтів розлади сну характеризуються труднощами при засинанні, підтримці сну та ранніми пробудженнями, які часто супроводжуються астенизацією та/або порушенням денної активності [207]. Для встановлення діагнозу розладів сну перераховані симптоми повинні відмічатись хоча б 3 ночі на тиждень мінімум три послідовних місяці. Відповідно до таких критеріїв РС зустрічаються у 22-25% хворих на РС частіше серед жінок [208], що на 47-62% більше в порівнянні зі здоровим населенням та пацієнтами з іншими хронічними захворюваннями, та [209]. У випадку РС розлади сну можуть бути вторинними, як наслідок психоемоційних та фізичних симптомів, та первинними [210]. За даними певних досліджень різниця в клінічній картині порушень сну у жінок та чоловіків залежить від статевих

гормонів (менопауза у жінок), генетичних механізмів, психосоціальних факторів, неврологічних симптомів (біль, тазові розлади) [211; 212], в той час як результати інших спростовують дані відмінності, стверджуючи, що стать не впливає на перебіг порушень сну у пацієнтів з РС [212]. В літературі зустрічаються суперечливі дані щодо взаємовідносин між якістю сну та клінічними особливостями РС [213]. В численних роботах зазначено, що порушення сну серед здорового населення спричинені розладами регуляції емоцій, зниженим когнітивним навантаженням та коливанням настрою, а у хворих на РС – когнітивними розладами, високим ступенем втоми, депресією та/або тривогою [214; 215; 216]. Зокрема розлади сну пов'язані зі зниженням пам'яті, уваги, швидкості обробки інформації та порушеннями виконавчих функцій, а найменше впливають на вербальні розлади [217; 218; 219].

Деякі автори вказують на наявність позитивної асоціації між вираженістю інвалідизації за даними EDSS і розладами сну в той же час, інші не відзначають наявність такого зв'язку [220; 221]. Відповідно до даних Nociti V. та співав., хворі на РС, що страждають від ПС, частіше мають виражену втому та високі показники тривожності [222; 223]. Згідно з результатами дослідження Vitkova M. та співав., на вираженість ПС впливають тривалість захворювання, наявність психологічних (відчуття втоми, тривоги, напруження) та фізичних симптомів (біль, спастичність, посмикування м'язів, тазові розлади, судоми) [211]. У дослідженні Philips T. та Rothstein J. D. було виявлено, що зниження якості та тривалості сну негативно впливає на процеси мієлінізації шляхом порушення функцій олігодендроцитів (формування та підтримка цілісності мієліну, перешкоджання потрапляння лактату до аксонів) [224].

Результати мультицентрового дослідження Jongen P.J. та співав. свідчать про негативний вплив метилпреднізолону на якість сну у хворих з РР-РС (розлади сну відмічались у 44% обстежуваних) [225]. А щодо впливу інтерферонів- $\beta$  на якість сну виявлені суперечливі дані: одні автори стверджують, що безсоння та сонливість в денний час – часті побічні ефекти від даної терапії [226], а інші стверджують, що розладів сну можна уникнути при введенні препарату в ранковий час [218]. Penner

І.К. та співав. в своєму дослідженні відмітили сприятливий вплив наталіумабу на якість сну, когнітивні функції та вираженість втоми серед пацієнтів з РС [227].

Дані Lamis D.A. та співав. свідчать про те, що наявність когнітивних порушень та розладів сну були асоційовані з розвитком депресії у хворих на РС [228], а результати дослідження Kotterba S. та співав. вказують на те, що тривога виступає предиктором розвитку розладів сну [223]. За даними окремих досліджень самі порушення сну впливають на КП в цілому, а на ранніх стадіях захворювання – призводять лише до зниження пам'яті [229].

Враховуючи все вищезазначене, проблема адекватного лікування порушень сну у пацієнтів з РС є надзвичайно важливою та актуальною.

На даний час існує кілька потенційних можливостей для лікування розладів сну у хворих на РС. Фармакологічна терапія включає в себе призначення бензодіазепінів та селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну, хоча їх прийом може не завжди позитивно впливати на стан та якість життя пацієнтів, створювати додаткове психологічне напруження для таких пацієнтів за рахунок побічних ефектів (сонливість в денний час, втома, тривога та зниження когнітивних показників) [230; 231]. Саме тому необхідним є пошук препаратів, які б при достатньому терапевтичному потенціалі сприяли б мінімізації побічних ефектів. Серед не медикаментозних способів лікування розладів сну у хворих на РС, когнітивно-поведінкова терапія визнана ефективною [232].

## **Висновки до розділу 1**

1. Когнітивні порушення зустрічаються у 40-72% хворих на розсіяний склероз. На розвиток когнітивних порушень впливають фактори самого захворювання (тип перебігу, моторний дефіцит, депресія, тривога, розлади сну, тривалість захворювання, кількість загострень, вік дебюту), немодифіковані (генетичні зміни, вік, стать) та модифіковані фактори ризику (місце проживання, когнітивний резерв, вміст вітаміну Д в плазмі крові, тютюнопаління, рівень освіти, рівень фізичного навантаження, сімейний стан, наявність роботи та хобі).

2. При РС страждають різні когнітивні домени в залежності від фенотипу. При РРРС відмічаються зниження швидкості обробки інформації, розлади робочої пам'яті, зорово-просторової орієнтації та виконавчих функцій. ВПРС та ППРС характеризуються ураженням робочої пам'яті, швидкості обробки інформації, виконавчих та вербалтних функцій.
3. Когнітивні порушення асоційовані з ураженням фронто-темпоральної та фронто-парієтальної ділянок, загальною атрофією головного мозку, окремо атрофії таламусу (що також є потужним предиктором розвитку когнітивних порушень), стоншенням мозолистого тіла та розширення бічних шлуночків.
4. Питання щодо лікування когнітивних порушень при РС на сьогоднішній день залишається відкритим. Більшість препаратів спрямованих на покращення мнестичних функцій мають суперечливі результати. Однак, деякі хворобомодифікуючі препарати мають позитивний вплив на когнітивні функції, серед яких  $\beta$ -інтерферони (авонекс, ребіф) та моноклональні антитіла (наталізумаб). Також позитивний вплив на когнітивну сферу мають селективні інгібітори захвату норепінефрину (ребоксетин, бупірон).
5. Депресія та тривога у пацієнтів з РС можуть бути присутніми одночасно, проте депресія все ж таки зустрічається частіше та має більш інвалідизуючий вплив. На вираженість депресії у хворих на РС впливають типова локалізація вогнищ (ураження фронто-лімбічних зв'язків, вогнища та атрофія в лобній долі окремо та в комбінації з ураженням скроневої долі), обтяжений сімейний анамнез, рівень освіти, працевлаштованість, тютюнопаління та відсутність хобі. В той же час ступінь вираженості тривоги залежить від певного ураження головного мозку (атрофія верхньої та середньої звивин правої лобної долі), обтяжений сімейний анамнез, вік, працевлаштування, стрес, тютюнопаління та деякі препарати хворобомодифікуючої терапії (інтерферон- $\beta$ , теріфлуномід, кладрибін).

6. Наявність депресії сприяє наростанню когнітивних порушень при РС, особливо уваги, а на ранніх стадіях захворювання призводить лише до зниження пам'яті. Тривога має опосередкований вплив на когнітивні порушення через провокування та поглиблення розладів сну.
7. Серед хворих на РС розлади сну зустрічаються частіше в порівнянні зі здоровим населенням. При даному захворюванні розлади сну асоційовані із когнітивними порушеннями, тривогою, депресією, високим ступенем втоми та рівнем фізичної інвалідизації. Тривога виступає сильним предиктором розвитку розладів сну. А самі розлади сну посилюють когнітивні порушення, а на ранніх етапах захворювання впливають на зниження пам'яті.
8. МРТ головного мозку – безумовно найважливіший інструмент для встановлення діагнозу та моніторингу прогресування РС, але використання опитувальників для виявлення когнітивних порушень, депресії, тривоги та розладів сну можуть суттєво допомогти у корекції комплексного лікування таких пацієнтів для попередження подальшого стрімкого прогресування хвороби.

*Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Копчак О.О., Одінцова Т.А. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз // Міжнародний неврологічний журнал. 2019. 1 (103). С.42-50; DOI: 10.22141/2224-0713.1.103.2019.158638 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).



## РОЗДІЛ II

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети та завдань було використано комплекс сучасних досліджень – клінічні (загальноклінічні, клініко-неврологічні, клініко-анамнестичні, опитувальники, шкали), інструментальні (МРТ) та статистичні методи.

#### 2.1 Загальна характеристика хворих

До даного дослідження було включено 137 пацієнтів (102 жінки та 35 чоловіків) віком від 22 до 60 років (в середньому  $42,6 \pm 9,4$ ) з діагнозом РС. Хворі знаходились на обстеженні в Київському міському центрі розсіяного склерозу. Діагнози ремітуючо-рецидивуючий (РРРС), вторинно-прогресуючий (ВПРС) та первинно-прогресуючий розсіяний склероз (ППРС) всім пацієнтам було встановлено відповідно до критеріїв Мак-Дональда 2017р. [233]. Нами була обстежена також група контролю з 20 практично здорових осіб (10 жінок, 10 чоловіків) віком від 22 до 55 років (середній вік  $38,2 \pm 8,1$ ), що не мали КП.

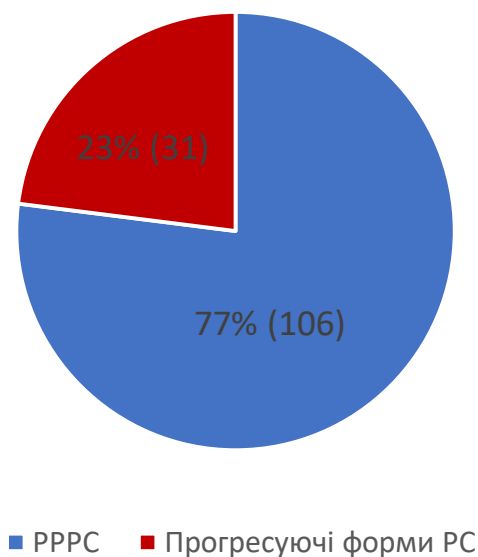
Демографічні характеристики учасників дослідження наведено у таблиці 2.1.1.

Таблиця 2.1.1

**Розподіл хворих на РС за типом перебігу, статтю та віком**

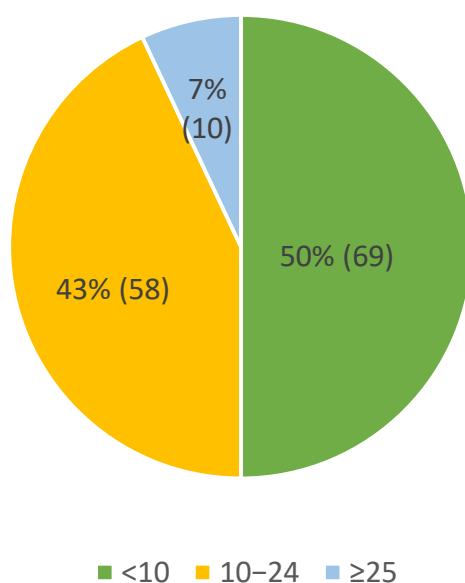
Стать	РРРС			ВПРС, ППРС			Група контролю		
	Кількість хворих, n (%)	Вік, роки		Кількість хворих, n (%)	Вік, роки		Кількість хворих, n (%)	Вік, роки	
		<40	≥40		<40	≥40		<40	≥40
Жінки	81 (51%)	33	48	21 (13%)	7	14	10 (6%)	5	5
Чоловіки	25 (16%)	15	10	10 (6%)	4	6	10 (6%)	5	5
Всього	106 (67%)	48 (30%)	58 (37%)	31 (20%)	11 (7%)	20 (13%)	20 (13%)	10 (6%)	10 (6%)

З таблиці 2.1.1 видно, що переважали хворі з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу, від 40 років та старше, і також пацієнти жіночої статі.



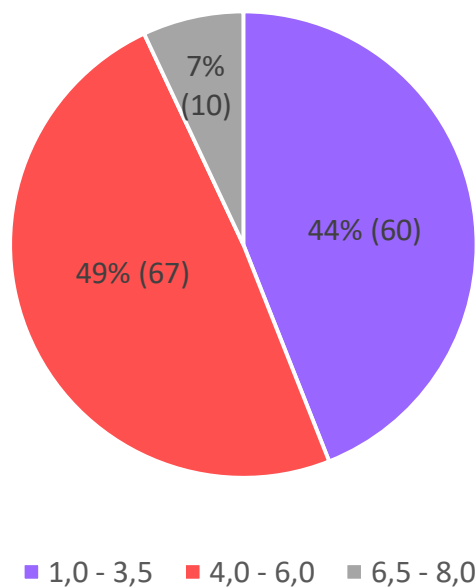
**Рис. 2.1.2** Розподіл пацієнтів за типом перебігу.

Серед обстежуваних тривалість захворювання становила від 1 до 47 років. Згідно з тривалістю захворювання пацієнти були розподілені наступним чином: <10 років – 69 (50%), 10-24 років – 58 (43%),  $\geq 25$  років – 10 (7%) (Рис. 2.1.3). Середня тривалість захворювання складала  $11,75 \pm 7,38$ .



**Рис. 2.1.3** Розподіл пацієнтів з РС за тривалістю захворювання.

Ступінь інвалідації згідно за градацією EDSS коливався в межах від 1 до 7 (в середньому  $3,9 \pm 1,4$ ). З легким ступенем фізичної інвалідації, тобто без обмежень при ходьбі, було 44% (n=60) хворих. Середній ступінь інвалідації, без необхідності сторонньої допомоги при ходьбі, був присутній у 49% (n=67) пацієнтів. У 7% (n=10) учасників дослідження був тяжкий ступінь інвалідації, такі хворі потребували періодичну або постійну підтримку при ходьбі або не пересувались самостійно взагалі (Рис. 2.1.4).



**Рис. 2.1.4** Розподіл пацієнтів з РС за ступенем інвалідації згідно з градацією EDSS.

Серед учасників дослідження груп А та В у неврологічному стані відмічались зорові розлади у вигляді зниження гостроти зору (група А – 28%, група В – 34%); звуження полів зору (група А – 13%, група В – 15%); та блідості дисків зорових нервів (група А – 7%, група В – 22%); стовбурові розлади, а саме, ністагм (група А – 9%, група В – 26%), слабкість окорухових нервів (група А – 5%, група В – 14%), дизартрія (група А – 0%, група В – 8%), дисфонія (група А – 2%, група В – 5%), дефіцити функцій лицевого (група А – 6%, група В – 13%) та трійчастого нервів (група А – 9%, група В – 13%); пірамідні розлади у формі легкого моно- (група А – 22%, група В – 19%), пара- (група А – 14%, група В – 26%) та тетрапарезу (група

А – 0%, група В – 8%), помірного моно- (група А – 15%, група В – 19%), пара- (група А – 6%, група В – 13%) та тетрапарезу (група А – 0%, група В – 4%) та тяжкого моно- (група А – 2%, група В – 8%), пара- (група А – 0%, група В – 3%), м'язового гіпертонусу (група А – %, група В – %), наявності рефлексів орального автоматизму (група А – 12%, група В – 35%) та патологічних ступневих рефлексів розгинальної (група А – 29%, група В – 46%) та згинальної груп (група А – 3%, група В – 18%); мозочкові розлади, включаючи статичну (група А – 9%, група В – 12%) та динамічну (група А – 6%, група В – 8%) атаксію, розлади координації (група А – 16%, група В – 21%), скандовану мову (група А – 4%, група В – 9%) та мегалографію (група А – 3%, група В – 5%); розлади чутливості, а саме, зниження глибокої (група А – 34%, група В – 45%) та поверхневої чутливості (група А – 14%, група В – 18%), парестезії (група А – 23%, група В – 21%); тазові розлади у вигляді імперативних позивів на сечовипускання (група А – 26%, група В – 37%), затримки сечі (група А – 9%, група В – 16%), закрєпів (група А – 11%, група В – 14%), нетримання сечі (група А – 0%, група В – 9%) та фекалій (група А – 0%, група В – 5%); розлади вищих мозкових функцій: когнітивний дефіцит (група А – 62%, група В – 67%), депресія (група А – 51%, група В – 65%), тривога (група А – 69%, група В – 77%) та безсоння (група А – 40%, група В – 55%) (узагальнені дані наведено в таб. 2.1.2). Серед учасників групи контролю неврологічного дефіциту не було виявлено.

Таблиця 2.1.2

### Клініко-неврологічна характеристика хворих

Неврологічний дефіцит	Група А	Група В	P
Зорові розлади	51 (48%)	22 (71%)	0,0249
Стовбурові розлади	33 (31%)	24 (77%)	<0,0001
Пірамідні розлади	64 (60%)	31 (100%)	<0,0001
Мозочкові розлади	40 (38%)	18 (56%)	0,0439
Розлади чутливості	75 (71%)	26 (84%)	0,1444
Тазові розлади	49 (46%)	25 (81%)	0,0007

Розлади вищих мозкових функцій	66 (62%)	21 (68%)	0,5774
--------------------------------	----------	----------	--------

Для порівняльного аналізу усі пацієнти були розподілені в залежності від типу перебігу захворювання: група А – пацієнти з ремітуючо-рецидивуючим (РРРС) (n=106; 81 жінка та 25 чоловіків віком від 22 до 67 років, середній вік:  $41,8 \pm 10,7$ , тривалість захворювання:  $10,3 \pm 8,5$  років) та група В – учасники дослідження з прогресуючими формами захворювання (n=31; 21 жінка та 10 чоловіків віком від 28 до 69 років, середній вік:  $47,2 \pm 13,6$ , тривалість захворювання:  $16,6 \pm 12,5$  років).

Серед обстежуваних 69 (50%) були працевлаштованими, 68 (50%) – безробітними. Вищу освіту мали 72 (53%) пацієнти. 77 (56%) були одруженими та 60 (44%) – самотніми. Серед усіх пацієнтів 66 (48%) мали інтелектуальні або розвиваючих дрібну моторику кистей та спортивні хобі.

## **2.2 Методи обстеження хворих**

### **2.2.1 Клініко-неврологічні методи**

Перед участю в даному дослідженні від кожного хворого була отримана письмова інформована згода (Додаток Г). При проведенні обстеження хворих ми використовували формалізовані карти захворювання, які входять в комплексну програму для таких досліджень. Учасники дослідження відповідали основним критеріям: 1) включення; 2) виключення.

1) Критерії включення: клінічно встановлений діагноз розсіяний склероз, підтверджений МР-дослідженням головного мозку, вік від 18 років.

2) Критерії виключення: вік молодше 18 років, вагітність.

Усі пацієнти були обстежені за однією схемою з використанням формалізованих карт. До клініко-неврологічного обстеження входили ретельне вивчення анамнезу захворювання і життя (фіксувалися рік та вік пацієнта на момент дебюту РС, тип перебігу, кількість загострень), даних медичної документації, попередніх інструментальних обстежень, аналіз лабораторних показників (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ТТГ), полімеразна

ланцюгова реакція на виявлення Covid-19 (в усіх учасників був негативний результат). З метою виключення коморбідної патології усі пацієнти були обстежені кардіологом, ендокринологом, пульмонологом, гінекологом (лише жінки) та психіатром (для виключення органічної депресії та тривоги тяжкого ступеню). При проведенні неврологічного огляду приділяли увагу дослідженню функції черепних нервів, виявленню ознак патології пірамідної системи: центральних парезів, підвищення глибоких рефлексів та м'язового тону за спастичним типом, зниження черевних, появи патологічних стопних та рефлексів орального автоматизму, асиметрії рефлексів. Перевіряли стан кординаторної та чутливої систем. Визначали наявність бульбарних, тазових розладів. Для оцінки фізичної інвалідації у хворих була використана шкала EDSS Куртцке (Expanded Disability Status Scale) [234]. Згідно з балом EDSS виділяють такі ступені інвалідації:

0 – норма, відсутні ознаки неврологічного дефіциту, збережена амбулаторність;

1,0 – незначні позитивні знахідки, ознаки інвалідації відсутні, збережена амбулаторність;

2,0 – мінімальні ознаки інвалідації, збережена амбулаторність;

3,0 – помірні ознаки інвалідації (3 бала) в одній функціональній системі або легкі ознаки інвалідації (2 бала) у трьох або чотирьох функціональних системах, збережена амбулаторність;

3,5 – помірні ознаки інвалідації (3 бала) в одній функціональній системі і в одній-двох функціональних системах, збережена амбулаторність;

4,0 – відносно виражені ознаки інвалідації (4 бала) в одній функціональній системі або поєднання менших ступеней інвалідації, що перебільшує значення попередніх балів; збережена амбулаторність, пацієнт не потребує сторонньої допомоги, самообслуговування збережене;

5,0 – в одній функціональній системі – 5 балів або поєднання менших ступенів інвалідації в кількох функціональних системах, що перевищує значення для 4,0; збережена амбулаторність, пацієнт може пройти без сторонньої допомоги або зупинки приблизно 200м; повсякденна активність порушена;

5,5 – збережена амбулаторність, пацієнт може пройти без сторонньої допомоги або зупинки більше 100м, але менше 200м;

6,0 – пацієнт може пройти менше 100м без підтримки або більше 50м з однобічною підтримкою (палиця або милиця) або більше 120м з двобічною підтримкою;

6,5 – пацієнт може пройти менше 50м з однобічною підтримкою або більше 50м, але менше 120м, з двобічною підтримкою;

7,0 – пацієнт використовує інвалідний візок самостійно, але не може пройти 5м навіть з підтримкою, може самостійно пересуватися у візку до 12 годин на день.

Окрім того, для вирішення поставлених задач були використані спеціальні методи дослідження когнітивних функцій, психоемоційного статусу та МРТ головного мозку.

### **2.2.2 Нейровізуалізаційне обстеження**

Усі пацієнти пройшли МРТ-дослідження головного мозку, що було проведено на МР-томографі Siemens з індукцією магнітного поля 1.5Т з системою MAGNETOM Avanto SQ. МР-знімки в аксіальній, сагітальній та корональній проекціях виконані в режимах T1, T2 (в тому числі з парамагнітним контрастом), T2blade dark-f1 та DWI.

Даний метод дозволяє детально візуалізувати патологічні зміни в ЦНС. Принцип роботи полягає у впливі магнітного поля на атоми водню, що містяться в тканинах організму людини в різній кількості. З чого випливає, що інтенсивність МР-сигналу залежить від щільності накопичення протонів водню в різних тканинах, часу їх релаксації (T1 і T2), повторення імпульсу та відтворення ехо. В режимі T1 біла речовина без патології має світлий сигнал, а сіра – темний. В режимі T2 – навпаки. Вогнища демієлінізації на зображеннях в режимі T1 дають сигнал зниженої інтенсивності (темніше за нормальну білу речовину). А в T2-режимі вони мають сигнал підвищеної інтенсивності (світліше нормальної білої речовини). Атрофія головного мозку визначена за допомогою опосередкованих ознак (субарахноїдальний простір, розміри шлуночків, товщина сірої речовини).

### **2.2.3 Оцінка когнітивних функцій, виявлення та визначення ступеню тяжкості депресії, тривоги та розладів сну**

Для оцінки когнітивних показників використано Монреальську шкалу оцінки когнітивного статусу (Montreal Cognitive Assessment / MoCA) [235]. Максимальна кількість балів, яку можна набрати, – 30. Під час підрахунку балів потрібно додати 1 бал, якщо рівень освіти пацієнта менше 12 років. Якщо пацієнт набирає до 26 балів включно, це свідчить про відсутність когнітивних порушень, 25-19 балів свідчать про наявність помірних КП, а сума набраних балів менше 18 вказує на наявність тяжких КП [236]. До переваг шкали MoCA входять швидкість виконання (на проходження тесту вистачає 10 хвилин) та можливість оцінити окремі когнітивні домени: пам'ять, увагу, виконавчі функції / зорово-просторова орієнтацію, вербальні функції та абстрактного мислення.

Оцінка зорово-просторової орієнтації та виконавчих функцій складається з трьох завдань. Перше завдання заключається у пошуку альтернативного зв'язку: екзаменатор дає наступні інструкції з'єднати прямою лінією по черзі у правильному порядку цифри з літерами. Додається 1 бал за правильний паттерн, без виправлень: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д. Друге завдання оцінює зорово-конструктивні навички, екзаменатор дає інструкції точно скопіювати дану в прикладі трьохмірно-просторову геометричну фігуру. Зараховується 1 бал, якщо малюнок точно скопійований: наявні усі лінії, вони паралельні, відносно однакової довжини, відсутні виправлення. Третє завдання оцінює зорово-конструктивні навички. Екзаменатор просить пацієнта намалювати годинник з циферблатом, що вказує стрілками час десять хвилин на дванадцятку, на вільному місці на аркуші з шкалою MoCA. Додається по 1 балу за наступні пункти: 1) чіткий контур кола; 2) на циферблаті присутні усі цифри в правильному порядку, без додаткових цифр, цифри можуть бути як арабськими так і римськими та можуть розташовуватись поза межами циферблату; 3) стрілки чітко вказують на заданий час, годинникова стрілка помітно коротша за хвилину, стрілки та місце їх з'єднання розташовані в центрі годинника. Бал не зараховується, якщо якийсь з перерахованих параметрів не дотримано.



Для того щоб оцінити пам'ять, екзаменатор називає 5 слів з частотою 1 слово в секунду, завдання пацієнта – запам'ятати слова та повторити їх у будь-якому порядку, екзаменатор позначає названі слова у відповідному полі та позначає це як першу спробу. За першу спробу бали не додаються. Після чого екзаменатор називає слова вдруге та просить пацієнта запам'ятати їх. Через 5 хвилин пацієнт називає слова з другої спроби, без підказок, екзаменатор позначає названі слова у відповідному полі. Додається по 1 балу за кожне правильно назване слово без підказок. В цьому завданні максимально можна набрати 5 балів.

Вербальну біглість оцінюють за допомогою трьох завдань. Перше завдання полягає у правильному називанні тварин зображених на аркуші зі шкалою. Додається по 1 балу за кожну правильну відповідь (верблюд, лев, носоріг). За дане завдання максимально можна отримати 3 бали. Друге завдання – повторити абсолютно точно, без пропусків, замінів або схожих слів, за екзаменатором два речення: «Я знаю лише одне, що Іван – це той, хто може сьогодні допомогти.» та «Кішка завжди ховалась під диваном, коли собаки були в кімнаті.». За кожне правильне повторення додається 1 бал. Третє завдання – оцінка вербальної швидкості. Екзаменатор дає пацієнтові інструкції за одну хвилину назвати якомога більше слів, що починаються з певної літери алфавіту (на вибір екзаменатора), окрім власних імен, чисел та однокореневих слів. За названі 11 і більше слів додається 1 бал.

З метою оцінки абстрактного мислення екзаменатор просить пацієнта сказати, що спільного між двома словами та в якості прикладу наводять «яблуко і банан – вони фрукти». Після чого пацієнту потрібно сказати, що спільного між «потягом та велосипедом» і «годинником та лінійкою». Додається по 1 балу за кожну правильну відповідь, названу з першої спроби (2 бали за завдання). Правильними вважаються наступні відповіді: потяг та велосипед – транспорт, засоби пересування; годинник та лінійка – вимірювальні прилади / інструменти, використовують для виміру. Інші варіанти відповідей не приймаються.

Для оцінки орієнтації в часі і просторі екзаменатор просить пацієнта назвати дату проведення обстеження («Назвіть, будь-ласка, сьогоднішню дату»): рік,

місяць, число та день тижня. Після чого екзаменатор запитує, як називається місце, в котрому проходить обстеження (лікарня, відділення, поверх), та, в якому місті ви знаходитесь. За кожну правильну відповідь додається 1 бал. За дане завдання максимально можна отримати 6 балів.

Наявність депресії та ступінь вираженості останньої у пацієнтів оцінювали за допомогою шкали депресії Бека (Beck Depression Inventory / BDI) [237], що включає 21 запитання. Кожне питання включає 4-5 тверджень, що відповідають специфічним проявам/симптомам депресії. Ці твердження ранжовані по мірі збільшення питомого вкладу симптому в загальну ступінь тяжкості депресії. Усі варіанти відповідей оцінюються від 0 до 3 балів відповідно наростанню тяжкості конкретного симптому. Тест умовно поділений на 2 частини: в першій частині (з 1 по 13 питання) визначається здатність особистості змінювати поведінку залежно від ситуації передбачуваним способом (когнітивно-афективна шкала); друга частина (з 14 по 21 питання) спрямована на визначення соматичних проявів (розлади прийому їжі, сну, статевого життя). Екзаменатор дає інструкції спочатку вислухати всі варіанти стверджень стосовно однієї проблеми, після чого обрати ту відповідь, яка найбільше підходить пацієнту у відповідності з його самопочуттям за останній тиждень та в день опитування. Завдання спрямовані на суб'єктивну оцінку обстежуваним своїх настрою, самооцінки, самокритики, відчуття повноцінності, самозвинувачення, відчуття вини, задоволеність своєю зовнішністю. Наявності суїцидальних думок, дратівливість, плаксивість, соціальні труднощі, безсоння, втому, труднощі в роботі, апетит, зниження ваги, концентрації на своєму здоров'ї та зниження лібідо. Після проходження усіх пунктів екзаменатор підраховує бали. Відповідно до шкали депресії Бека 0–9 балів свідчать про відсутність депресії, 10–18 балів вказують на наявність депресії легкого ступеню, 19–29 балів – помірного ступеню та 30–63 бали – тяжкого ступеню. Тестування за допомогою даної шкали займає від 5-ти до 10-ти хвилин.

За допомогою шкали тривоги Гамільтона (Hamilton Anxiety Rating Scale / HAM-A) оцінювали ступінь вираженості тривоги [238]. Шкала складається з 14 пунктів, які включають в себе список соматичних та ментальних скарг з

уточненням, що можуть турбувати обстежуваного. Екзаменатор просить пацієнта вислухати перелік скарг та, за наявності хоча б одної з пункту, оцінити на скільки вона турбує пацієнта від 0 до 4 (де 0 – скарги відсутні взагалі, 1 – незначно непокоять, 2 – помірно турбують, 3 – сильно турбують, 4 – дуже сильно турбують). До переліку скарг входять: тривожний настрій (заклопотаність, очікування найгіршого, тривожні опасіння, дратівливість); психологічне напруження (відчуття напруження, тремтіння, легко виникаюча плаксивість, відчуття неспокою, неможливість розслабитись); страхи / фобії (темноти, незнайомих, самотності, тварин, натовпу, транспорту); інсомнія (труднощі із засинанням, переривистий сон, без відчуття відпочинку, відчуття розбитості та слабкості при пробудженні, нічні жахи); інтелектуальні труднощі (труднощі у концентрації уваги, погіршення пам'яті); депресивний настрій (втрата звичних інтересів, відчуття задоволення від хобі, пригнічений настрій, ранні пробудження, добові коливання настрою); соматичні м'язові симптоми (біль, посмикування, напруження, клонічні судоми, бруксизм, підвищений м'язевий тонус, дисфонія); соматичні сенсорні симптоми (дзвін у вухах, зниження гостроти зору, приливи жару або холоду, відчуття слабкості, парестезії); серцево-судинні симптоми (тахікардія, відчуття серцебиття, біль у грудях, пульсація в судинах, задишка); респіраторні симптоми (відчуття стиснення у грудях, задуха, задишка); гастроінтестинальні симптоми (дисфагія, метеоризм, біль в животі, печія, відчуття переповненого шлунку, нудота, рвота, урчання в животі, діарея, закрепи, зниження ваги); сечостатеві симптоми (часте сечовипускання, імперативні позиви на сечовипускання, аменорея, менорагія, фригідність, передчасна еякуляція, втрата лібідо, імпотенція), вегетативні симптоми (сухість у роті, почервоніння або блідість шкіри, підвищене потовиділення, головний біль напруження) та поведінка обстежуваного під час опитування (непосидючість, підвищена жестикуляція, тремор, нахмурення обличчя, напружений вираз обличчя, тахіпноє, часте ковтання слини, вздохи). Потім екзаменатор підраховує бали та оцінює ступінь тривоги у пацієнта за такою градацією: 0-13 – відсутність, 14-17 – легка, 18-24 – помірна, 25-30 – виражена тривога. Тестування даним опитувальником займає від 5-ти до 10-ти хвилин.

Якість сну оцінювали за допомогою Піттсбурзького опитувальника на визначення індексу якості сну (The Pittsburgh Sleep Quality Index / PSQI) [239], який оцінює наявність порушень сну за такими показниками: суб'єктивна якість сну, латентність сну, тривалість сну, розлади сну, денна дисфункція, рухові розлади під час сну, дихальні розлади під час сну та прийом снодійних препаратів лише на період останніх 30-ти діб перед опитуванням. Час засинання, час необхідний для засинання, час пробудження та середня тривалість сну входять до опитувальника, але не впливають на загальний бал. Шкала включає дві частини: 19 питань, що включають оцінку ступеню вираженості певних скарг самим пацієнтом, та 5 питань, які оцінює партнер або сусід по кімнаті пацієнта. Тестування даним опитувальником займає від 5-ти до 10-ти хвилин. Екзаменатор запитує пацієнта приблизний час, коли він лягає спати, скільки часу потрібно, щоб заснути, час пробудження та кількість годин сну в середньому. Наступні запитання мають по чотири варіанти відповіді: 0 – дана скарга не турбували пацієнта протягом останнього місяця, які оцінювались від 1-го до 3-х балів: 1 – дана скарга була присутня менше 1-го разу на тиждень; 2 – даний феномен турбував пацієнта 1-2 рази на тиждень; 3 – вказаний феномен виникав 3 та більше разів на тиждень. Екзаменатор просить пацієнта оцінити, наскільки його турбували наступні феномени: неможливість заснути протягом 30-ти хвилин; пробудження серед ночі або під ранок; пробудження серед ночі для того, щоб скористуватись ванною кімнатою; неможливість вільно дихати; кашель або хрипіння; відчуття холоду, озноб; відчуття жару під час сну; наявність нічних жахів; відчуття болю в кінцівках; та окремий пункт для скарг, які турбували обстежуваного, проте не входять до переліку шкали (судоми в нижніх кінцівках, неспокійні рухи нижніх кінцівок, сомнабулізм). Пацієнта запитують, чи приймав він снодійні препарати протягом останнього місяця, та, як часто за останній місяць у нього були труднощі зі станом бадьорості під час роботи, керування автомобілем, після прийому їжі або в процесі соціальної діяльності. Обстежуваного просять суб'єктивно оцінити якість свого сну за останній місяць та пропонують такі варіанти відповіді: дуже добре, достатньо добре, скоріше погано та дуже погано. Пацієнта запитують, наскільки

важко, йому було зберігати настрій для виконання робочих та повсякденних справ в період за останній місяць, та озвучують наступні варіанти відповідей: зовсім не важко, лише трохи складно, дещо складно та дуже складно. Обстежуваний слухає питання та вибирає ту відповідь, яка найбільше підходить. Пацієнта запитують, чи є у нього партнер, з яким він ділить ліжко, або сусід по кімнаті, тому що на наступні питання вони надають відповіді, а не обстежуваний. Партнера або сусіда по кімнаті пацієнта просять сказати, чи відмічали вони та як часто протягом останнього місяця у обстежуваного наступні феномени: голосне хропіння, тривалі затримки дихання під час сну, посмикування ніг під час сну, епізоди дезорієнтації або сплутаності під час сну та окремий пункт для феноменів, які не входять до переліку шкали (судоми в нижніх кінцівках, неспокійні рухи нижніх кінцівок, сомнабулізм). Відповідно до результатів тесту, 0-15 балів вказує на відсутність розладів сну, 16-25 – легкі, 26-35 – помірні та 36-45 – виражені порушення сну.

Ступінь вираженості астенії оцінювали за допомогою шкали астенічного стану (ШАС) [240]. Дана шкала складається з 30-ти пунктів тверджень, що відображують ряд характеристик астенічного стану: напруженість під час роботи, труднощі у зосередженні уваги, незадоволеність статевим життям, м'язова слабкість, відсутність до звичних інтересів, зниження пам'яті, постійне відчуття втоми, відчуття втоми в очах при тривалому читанні, тремтіння в руках, зниження апетиту, втома при перебуванні у великих компаніях, труднощі у розумінні друкованого тексту, мерзлякуватість дистальних відділів кінцівок, емоційна чутливість, головний біль, відчуття втоми з самого ранку, часті запаморочення, посмикування м'язів, шум у вухах, стурбованість статевими питаннями, відчуття тяжкості в голові. Загальна слабкість, біль в тім'яній ділянці голови, відчуття постійного напруження, відчуття стиснення голови, чуткий сон, втома від спілкування з людьми, надмірне потовиділення під час хвилювання та труднощі у засинанні через нав'язливі думки. Екзаменатор просить пацієнта оцінити, наскільки його турбують зазначені скарги, від 1 до 4 балів, де 1 бал означає «немає, не так»; 2 – «мабуть, так»; 3 – «вірно»; 4 – «абсолютно вірно». Проходження даного опитувальника займає від 5 до 10 хвилин. Відповідно до результатів

опитувальника: 30-50 балів – відсутність астенії, 51-75 – слабка астенія, 76-100 – помірна астенія, 101-120 – виражена астенія.

Ступінь тяжкості розумової та фізичної втоми визначався за допомогою модифікованої шкали оцінки втоми (Modified Fatigue Impact Scale / MFIS) [241]. Шкала складається з 21 пункту, що спрямовані на оцінку наступних скарг: зниження уваги, труднощі у концентрації уваги, незграбність та дискоординація рухів, забудькуватість, зниження фізичної активності. Зниження мотивації до фізичної та соціальної активності, зниження можливостей займатись чимось за межами дому, труднощі у підтримці темпу фізичної активності, проблеми з прийняттям рішень, зниження мотивації до розумової праці, слабкість у м'язах, фізичний дискомфорт, потреба у додаткових зусиллях при розумовій праці, необхідність прикладати додаткові зусилля для завершення справ, труднощі з організацією думок, зниження швидкості обробки інформації, обмеження фізичної активності та потреба у тривалому відпочинку. Екзаменатор просить обстежуваного надати відповіді на усі пункти, кожен з яких оцінюється у балах від 0 до 4, а розмах шкали становить 0-84 бали. За допомогою даної шкали фізична втома оцінюється від 0 до 36 балів, когнітивна – від 0 до 40 та психосоціальна – від 0 до 8. Загальний ступінь вираженості втоми визначається за наступною градацією: 0-21 – незначна; 22-42 – помірно виражена; 43-63 – виражена; 64-84 – значно виражена.

#### **2.2.4 Статистична обробка даних**

Статистичну обробку отриманих в ході дослідження результатів проводили за допомогою наступного програмного забезпечення:

- Microsoft Excel версія 16.0.12527.21236 (© Microsoft Corporation, США);
- Graph Pad Prism 9.0.0 (© GraphPad Software, США);
- STATISTICA 12.5. 192.5 (© StatSoft, Inc., США).

В даній роботі використано вказані методи статистичного аналізу даних:

1. Методи описової статистики.
2. Достовірність різниці між середніми кількісними значенням двох вибірок визначали за коефіцієнтом Стьюдента (t).

3. Характер і ступінь взаємозв'язку між різними показниками визначався за допомогою коефіцієнту парної кореляції ( $r$ ). Достовірним вважався показник  $p < 0.05$ .
4. Для перевірки статистичних гіпотез про різницю абсолютних і відносних частот, часток і відношень в двох незалежних вибірках використовувався критерій  $\chi^2$ -квадрат ( $\chi^2$ ). Достовірним вважався показник  $p < 0.05$ .
5. Множинні порівняння проводилися за допомогою мультифакторіального аналізу.
6. Для виявлення прогностичного значення використовували показник відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (ДІ).
7. Для визначення ступеню вірогідності виявлення певного показника був використаний метод Каплана-Майєра.

### **Висновки до розділу 2**

Отже, розроблений план дослідження з чіткими критеріями відбору пацієнтів, комплекс обстежень та статистичні методи обробки отриманих даних дають змогу виконати всі поставлені у дослідженні завдання та досягти мети дослідження.

## РОЗДІЛ ІІІ

### ХАРАКТЕРИСТИКА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

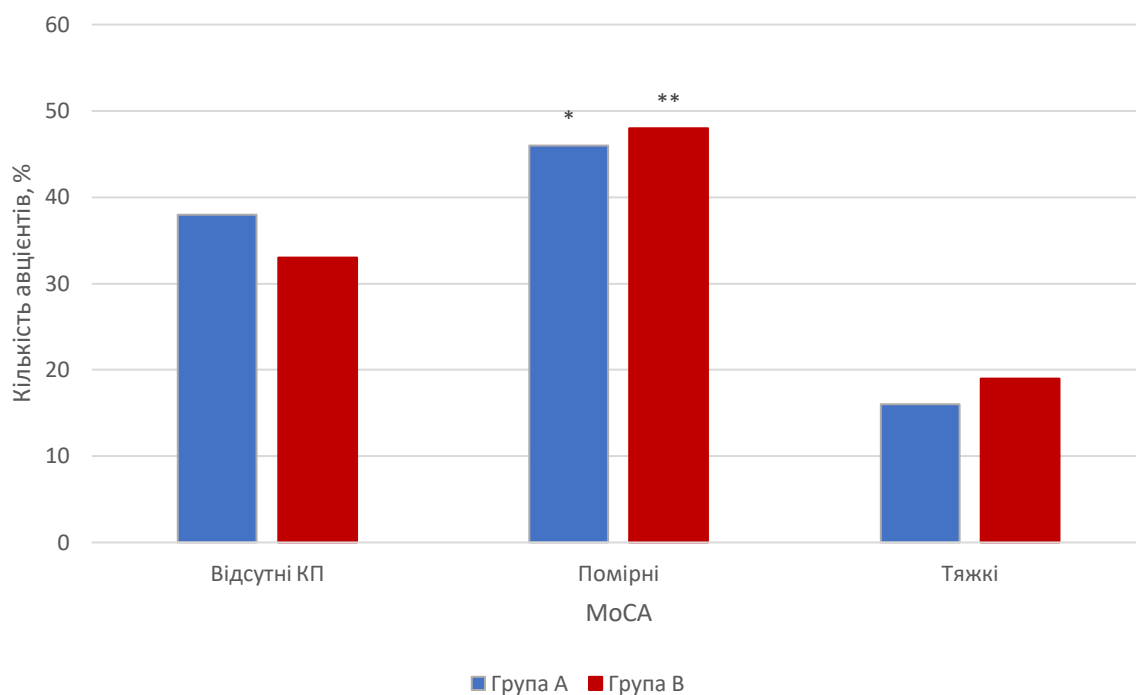
#### 3.1 Загальна характеристика когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз

Для порівняльного аналізу усі пацієнти були розподілені в залежності від типу перебігу захворювання: група А – пацієнти з ремітуючо-рецидивуючим (РРРС) (n=106; 81 жінка та 25 чоловіків віком від 22 до 67 років, середній вік:  $41,8 \pm 10,7$ , тривалість захворювання:  $10,3 \pm 8,5$  років) та група В – учасники дослідження з прогресуючими формами захворювання (n=31; 21 жінка та 10 чоловіків віком від 28 до 69 років, середній вік:  $47,2 \pm 13,6$ , тривалість захворювання:  $16,6 \pm 12,5$  років). Нами була обстежена також група контролю з 20 практично здорових осіб (10 жінок, 10 чоловіків) віком від 22 до 55 років (середній вік  $38,2 \pm 8,1$ ).

Серед обстежених пацієнтів з РС в групі А когнітивні порушення були присутні у 62% (n=66), в групі В – у 68% (n=21). В групі контролю КП не було виявлено (середній бал МоСА  $28,45 \pm 0,95$ ).

Відповідно до отриманих нами результатів, середній бал МоСА в обох клінічних групах достовірно не відрізнявся та становив: в групі А  $23,4 \pm 4,1$ , в групі В –  $22,67 \pm 3,67$ . В залежності від балу шкали, учасники дослідження були розподілені на підгрупи: 1 – без КП (А1 – 40 (38%); В1 – 10 (33%)), 2 – з помірними КП (А2 – 49 (46%); В2 – 15 (48%)), 3 – з тяжкими КП (А3 – 17 (16%); В3 – 6 (19%)). В обох групах помірні КП спостерігалися достовірно частіше, порівняно з КП тяжкого ступеню ( $p < 0,0001$ ), але різниці щодо частоти КП різного ступеню між двома групами не виявлено (Рис. 3.1.1).





\*  $p < 0,0001$  (в межах групи А)

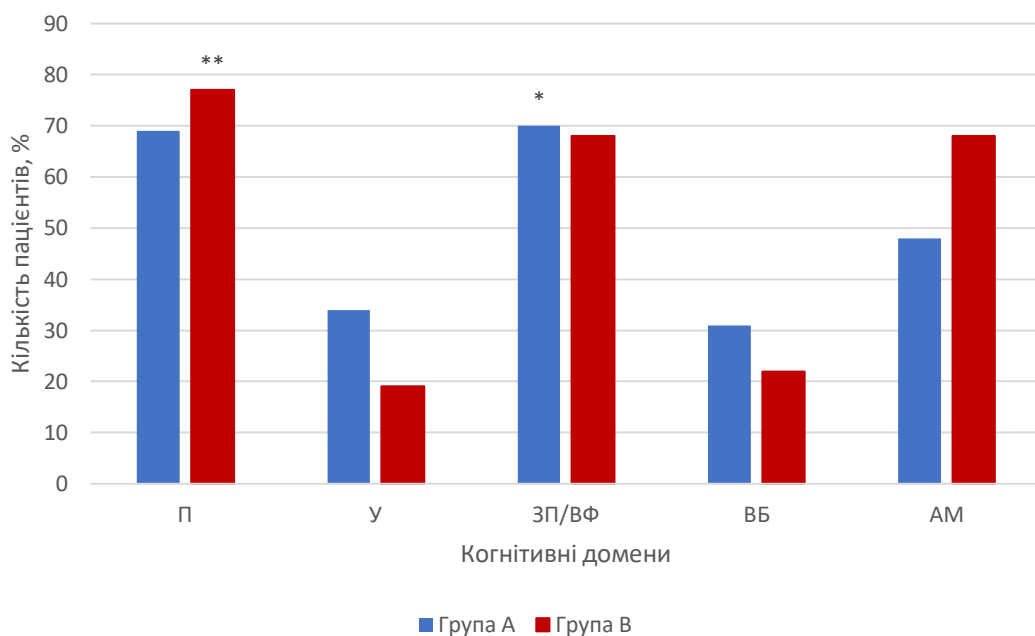
\*\*  $p < 0,0001$  (в межах групи В)

**Рис. 3.1.1.** Частота КП різного ступеня вираженості у хворих обох клінічних груп.

Таблиця 3.1.2

Підгрупи пацієнтів	Пам'ять	Увага	Зорово-просторові /виконавчі функції	Вербальні функції	Абстрактне мислення
<b>A1</b>	14 (35%)	10 (25%)	19 (47%)	3 (7%)	9 (22%)
<b>B1</b>	6 (60%)	0 (0%)	4 (40%)	1 (10%)	3 (39%)
<b>P</b>	0,1489	0,0771	0,6704	0,7606	0,6194
<b>A2</b>	42 (91%)	11 (24%)	34 (74%)	14 (30%)	27 (59%)
<b>B2</b>	12 (80%)	2 (13%)	11 (73%)	4 (26%)	13 (86%)
<b>P</b>	0,2329	0,3849	0,9646	0,7811	<b>0,0477</b>
<b>A3</b>	17 (100%)	10 (59%)	15 (88%)	16 (94%)	15 (88%)
<b>B3</b>	6 (100%)	1 (16%)	6 (100%)	2 (33%)	5 (83%)
<b>P</b>	-	0,0755	0,3793	<b>0,0019</b>	0,7592

При детальному аналізі розладів когнітивних функцій у пацієнтів з групи А були уражені ЗП/ВФ (70%), пам'ять (69%) та АМ (48%), однак достовірно частіше, порівняно з іншими доменами, страждали ЗП/ВФ ( $p < 0,0001$ ). В групі В також спостерігалось ураження пам'яті (77%) та ЗП/ВФ і АМ (обидва 68%), однак достовірно частіше порівняно з іншими доменами, страждала пам'ять ( $p < 0,0001$ ). Достовірної різниці щодо частоти ураження різних доменів між двома групами не виявлено.

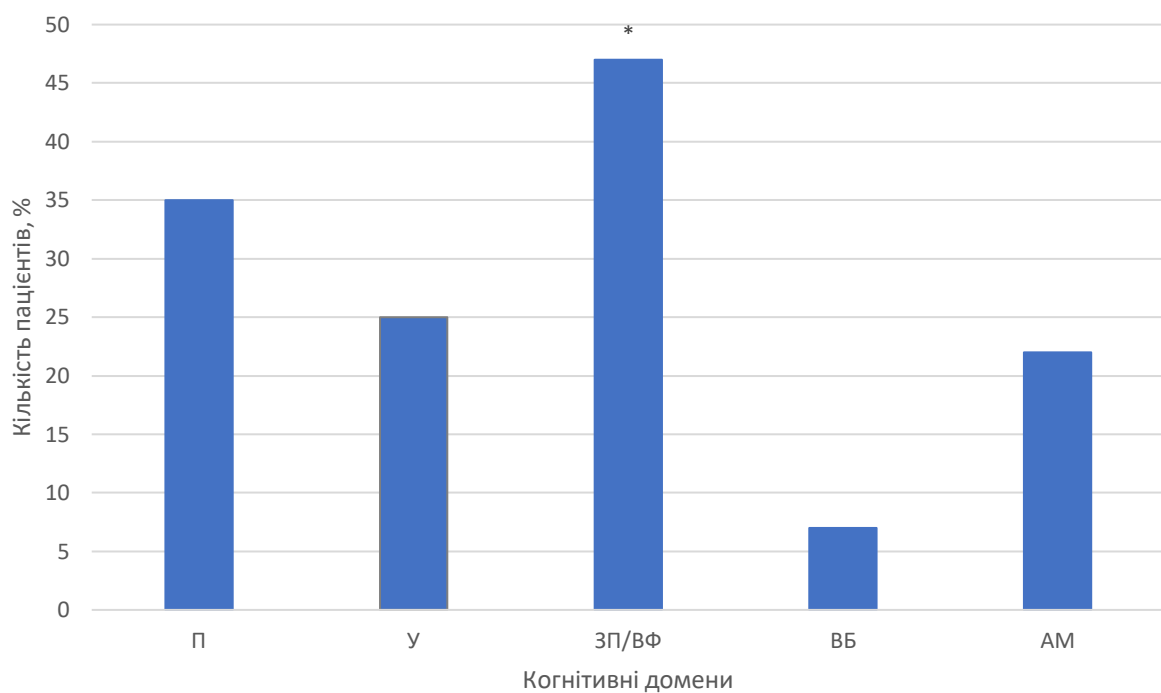


\*  $p < 0,0001$  (в межах групи А)

\*\*  $p < 0,0001$  (в межах групи В)

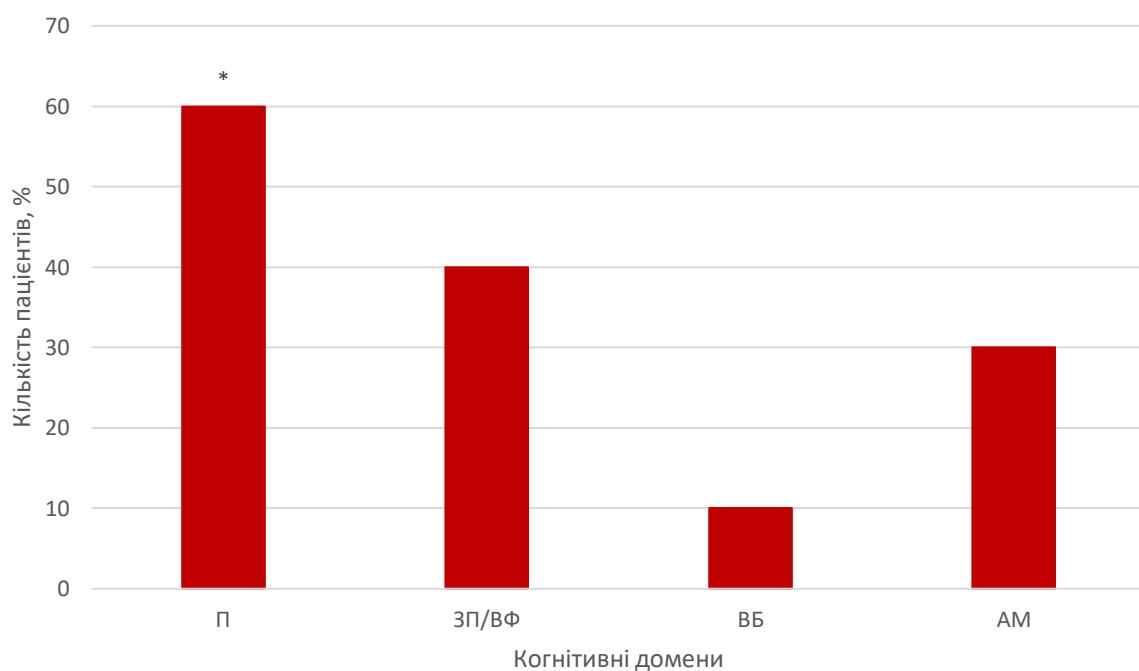
**Рис. 3.1.3.** Частота КП різного ступеня вираженості у хворих обох клінічних груп.

В ході даного дослідження були виявлені ураження окремих когнітивних доменів при відсутності КП ( $MoCA \geq 26$ ). В підгрупі А1 страждали ЗП/ВФ (47%), пам'ять (35%), увага (25%), АМ (22%) та ВБ (7%), проте найчастіше були присутні розлади ЗП/ВФ ( $p = 0,0013$ ) (Рис. 3.1.4). В підгрупі В1 були уражені пам'ять (60%), ЗП/ВФ (40%), АМ (30%) та ВБ (10%), але розлади пам'яті зустрічались з більшою частотою ( $p = 0,0233$ ) (Рис. 3.1.5). Достовірної різниці між показниками обох груп не виявлено.



\*  $p=0,0013$

**Рис. 3.1.4.** Ураження когнітивних доменів при відсутності когнітивних порушень за загальним балом МоСА у пацієнтів групи А.



\*  $p=0,0233$

**Рис. 3.1.5.** Ураження когнітивних доменів при відсутності когнітивних порушень за загальним балом МоСА у пацієнтів групи В.

В підгрупі А2 частіше спостерігалися порушення пам'яті ( $p < 0,0001$ ), уваги ( $p = 0,0061$ ), виконавчих функцій ( $p = 0,0005$ ), розлади вербальної біглості, ( $p = 0,0080$ ) та абстрактного мислення ( $p = 0,0018$ ) порівняно з підгрупою А1. В підгрупі А3 порівняно з підгрупою А2 частіше були відмічені розлади вербальної біглості ( $p < 0,0001$ ), зниження уваги ( $p = 0,0055$ ) та порушення абстрактного мислення ( $p = 0,0144$ ), щодо пам'яті та виконавчих функцій – достовірної різниці не виявлено. Порівняно з групою В3, в групі А3 частіше відмічались розлади вербальної біглості ( $p = 0,0019$ ).

В підгрупі В2 частіше за порушення інших доменів зустрічались розлади абстрактного мислення ( $p < 0,0001$ ), крім того порушення АМ в В2 відмічалось частіше порівняно з підгрупою В1 ( $p = 0,0038$ ). В підгрупі В3 частіше за решту когнітивних доменів були присутні ураження пам'яті та ЗП/ВФ ( $p = 0,0337$  щодо обох). Достовірної різниці показників в підгрупі В3 порівняно з іншими підгрупами не виявлено. Порівняно з А2, в групі В2 достовірно частіше відмічались розлади абстрактного мислення ( $p = 0,0477$ ).

У відповідності з тривалістю захворювання усі пацієнти були розподілені на три підгрупи: АІ – пацієнти з РРРС з тривалістю захворювання до 10 років, ВІІ – пацієнти з прогресуючими формами РС з тривалістю захворювання до 10 років, АІІ – пацієнти з РРРС з тривалістю захворювання від 10 до 24 років, ВІІІ – пацієнти з прогресуючими формами РС з тривалістю захворювання від 10 до 24 років, АІІІ – пацієнти з РРРС з тривалістю захворювання більше 25 років та ВІІІІ – пацієнти з прогресуючими формами РС з тривалістю захворювання більше 25 років. Характеристики даних підгруп наведені в таблицях 3.1.6 та 3.1.7.

**Таблиця 3.1.6**

Когнітивні порушення різного ступеню тяжкості в залежності від тривалості захворювання в обох клінічних групах.

Тривалість захворювання	Ступінь тяжкості КП	Група А	Група В
	Відсутність КП	19 (32%)	3 (33%)

<10 років	Помірні КП	29 (49%)	5 (56%)
	Тяжкі КП	11 (19%)	1 (11%)
	P	0,0020	0,1353
10-24 роки	Відсутність КП	18 (43%)	6 (35%)
	Помірні КП	16 (43%)	7 (41%)
	Тяжкі КП	6 (14%)	4 (24%)
	P	0,0058	0,5392
≥25 років	Відсутність КП	3 (60%)	1 (20%)
	Помірні КП	2 (40%)	3 (60%)
	Тяжкі КП	0 (0%)	1 (20%)
	P	0,1225	0,3012

**Таблиця 3.1.7**

Характеристика розладів різних когнітивних доменів при тривалості захворювання <10 років в залежності від різних когнітивних порушень в обох клінічних групах.

	Когнітивні домени	Група А	Група В
Відсутність КП	Пам'ять	5 (26%)	3 (100%)
	Увага	5 (26%)	0 (0%)
	Виконавчі функції	7 (37%)	0 (0%)
	Вербальна біглисть	1 (5%)	1 (33%)
	Абстрактне мислення	4 (21%)	1 (33%)
	P	0,2245	0,0611
Помірні КП	Пам'ять	22 (76%)	4 (80%)
	Увага	9 (31%)	1 (20%)
	Виконавчі функції	21 (72%)	3 (60%)
	Вербальна біглисть	9 (31%)	2 (40%)

	Абстрактне мислення	17 (58%)	5 (100%)
	P	0,0002	0,0801
Тяжкі КП	Пам'ять	11 (100%)	1 (100%)
	Увага	9 (82%)	1 (100%)
	Виконавчі функції	11 (100%)	1 (100%)
	Вербальна біглисть	10 (91%)	0 (0%)
	Абстрактне мислення	10 (91%)	0 (0%)
	P	0,4374	0,2873

Отже, розлади в окремих когнітивних доменах були виявлені навіть при балі MoCA $\geq$ 26 в обох клінічних групах, а при тривалості захворювання менше 10-ти років переважали когнітивні порушення помірного ступеню тяжкості серед усіх хворих, що підкреслює гостроту проблеми когнітивних порушень при розсіяному склерозі.

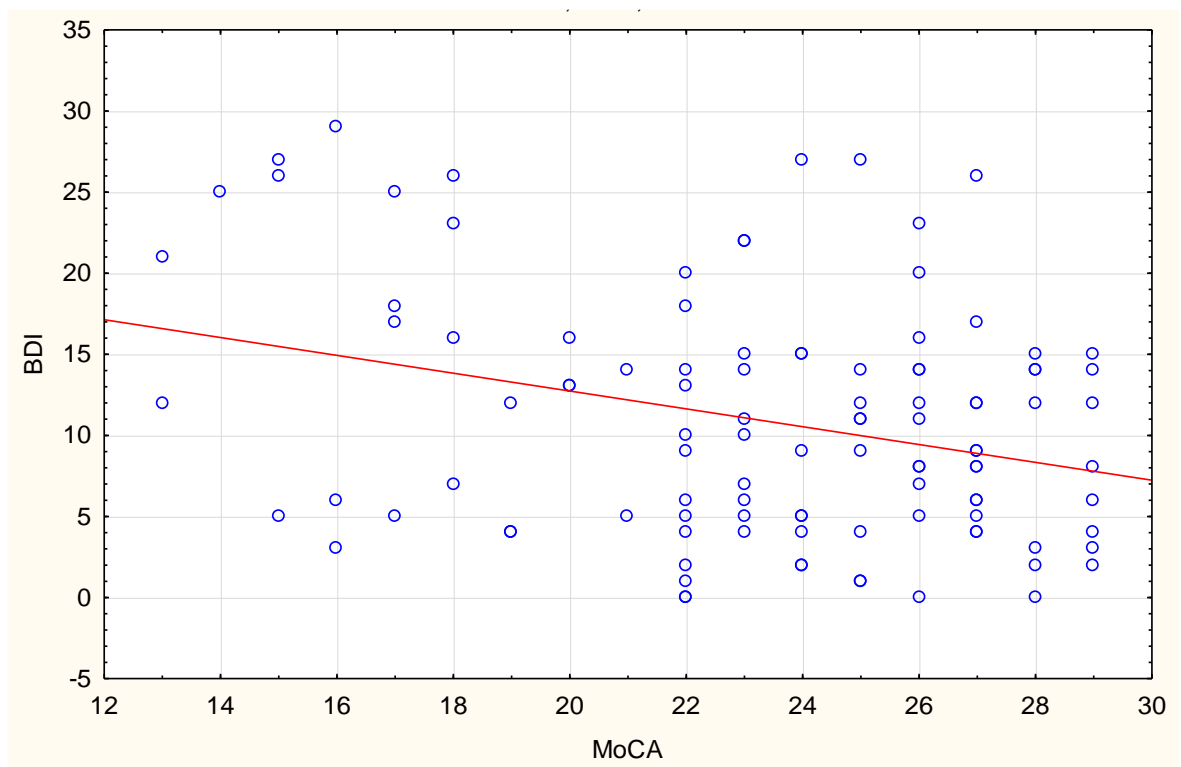
### **3.2 Фактори ризику виникнення/ прогресування когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз**

З метою вивчення характеру зв'язку між когнітивними порушеннями та демографічними даними (вік, стать, рівень освіти), характеристиками захворюваннями (тяжкості, типу перебігу та тривалості захворювання) та зовнішніми факторами (паління) у хворих на РС було проведено статистичний аналіз отриманих результатів нейропсихологічного обстеження та даних анамнезу життя.

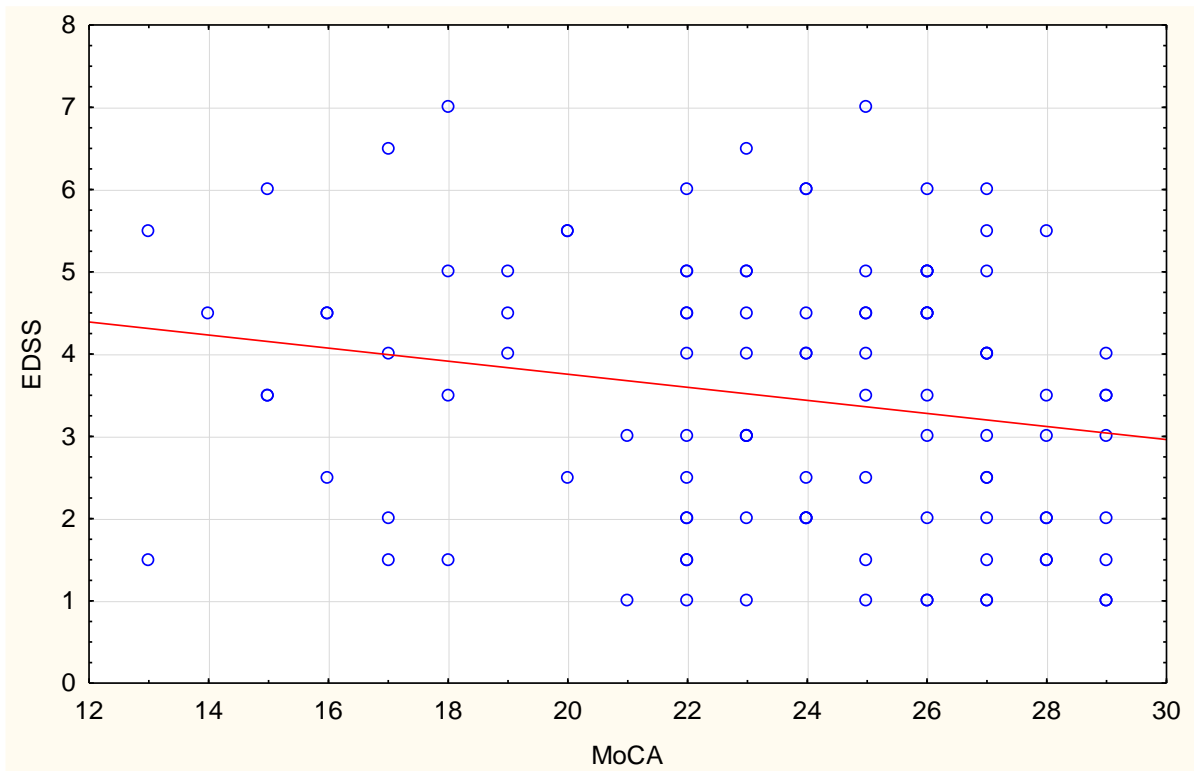
Мультифакторіальний аналіз було проведено з метою виділення основних факторів впливу на когнітивні порушення у хворих обох груп: вік, стать, тривалість захворювання, вік дебюту захворювання, кількість загострень, рівень освіти, сімейний стан, працевлаштованість, тютюнопаління, наявність хобі, бал EDSS, BDI, HAM-A, та PSQI. Згідно з отриманими результатами у пацієнтів з групи А на вираженість когнітивних порушень достовірно впливали: депресія (p=0,0070),

кількість загострень ( $p=0,0028$ ) та наявність вищої освіти ( $p=0,0279$ ); в той час, як в групі В – сімейний стан ( $p=0,0058$ ) та тютюнопаління ( $p=0,0428$ ).

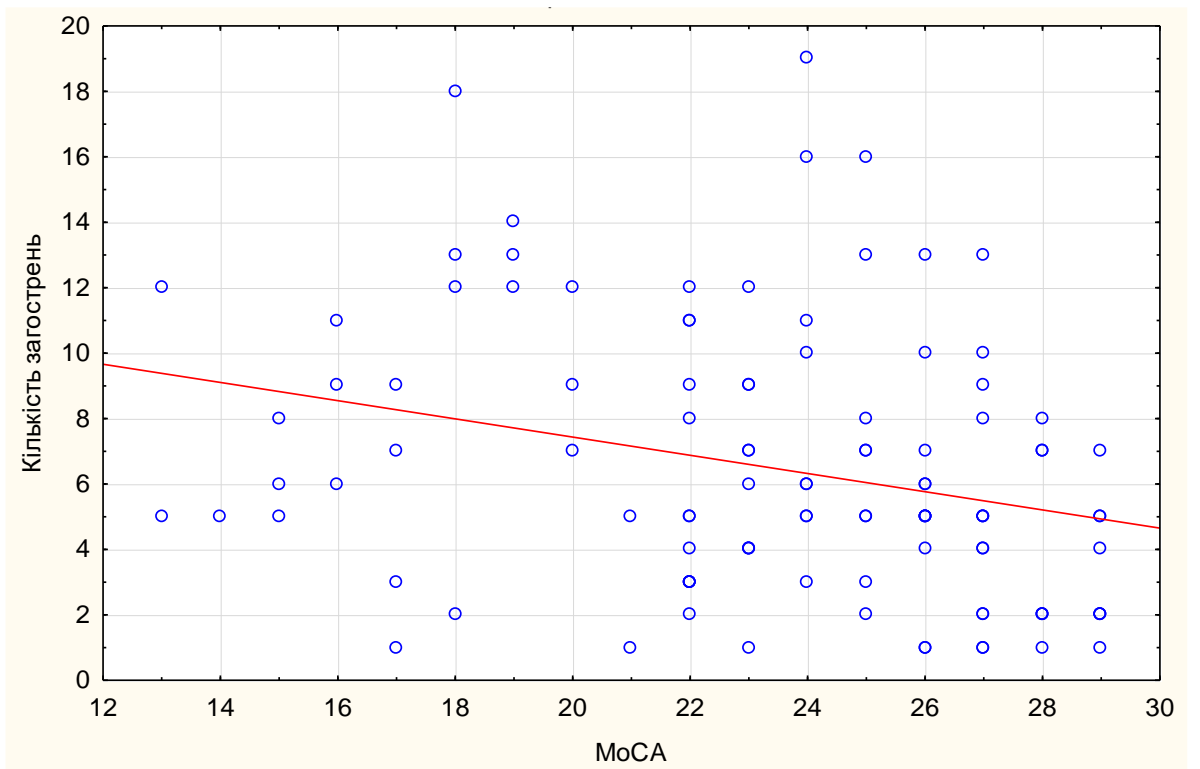
Серед обстежуваних пацієнтів в групі А було виявлено негативний кореляційний зв'язок між балом шкали МоСА та балом за шкалою Бека ( $r=-0,3$ ;  $p=0,0015$ ) (Рис. 3.2.1), балом EDSS ( $r=-0,19$ ;  $p=0,03995$ ) (Рис. 3.2.2) та з кількістю загострень ( $r=-0,27$ ;  $p=0,0039$ ) (Рис. 3.2.3). В той же час, не знайдено достовірного зв'язку між вираженістю когнітивних порушень у обстежених хворих та віком, тривалістю захворювання, віком дебюту, балом PSQI.



**Рис. 3.2.1.** Залежність між балом за шкалою BDI та балом за шкалою МоСА у пацієнтів з РРРС.



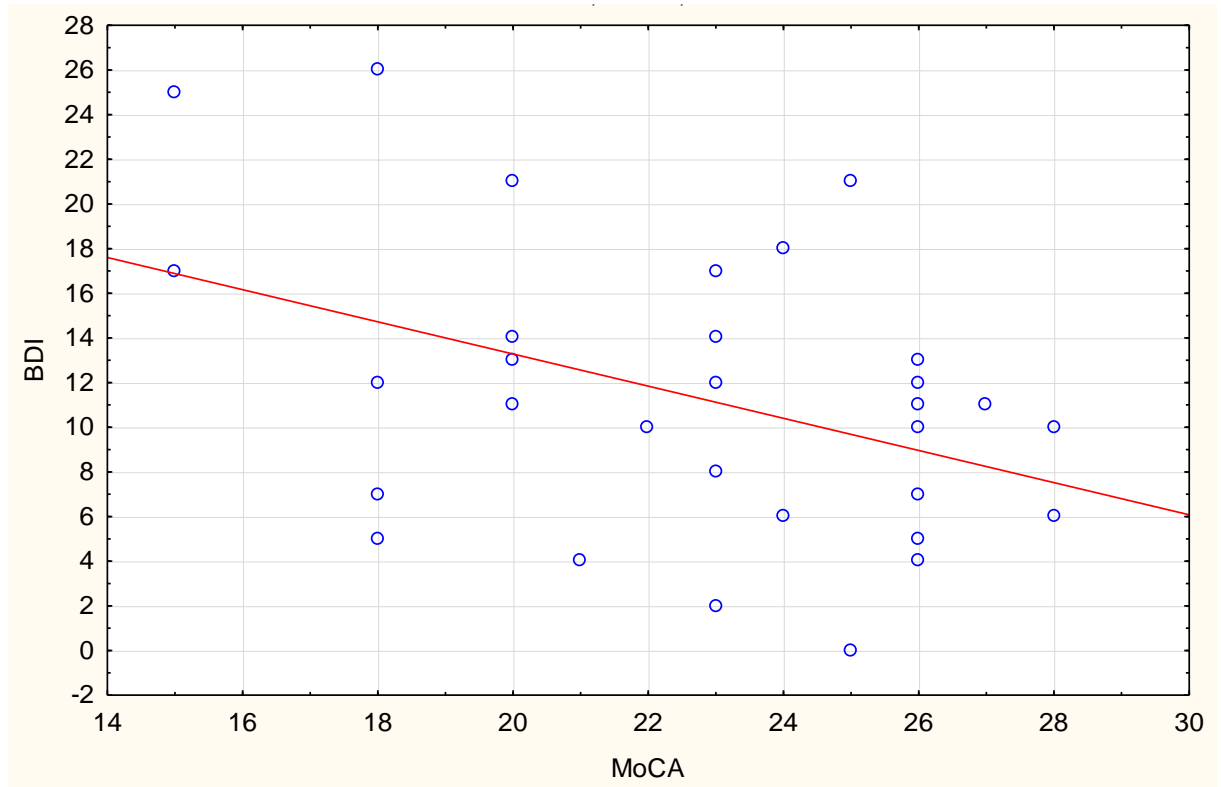
**Рис. 3.2.2.** Залежність між балом за шкалою МоСа та балом EDSS у пацієнтів з РРРС.



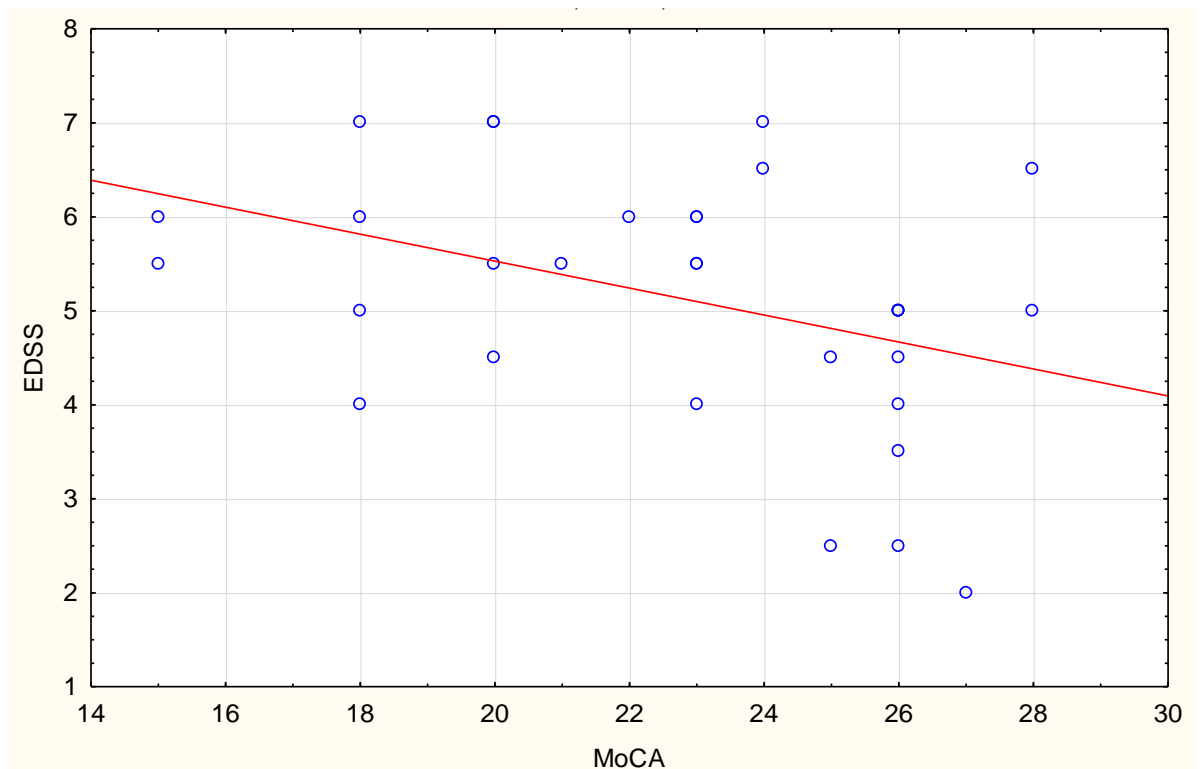
**Рис. 3.2.3.** Залежність між балом за шкалою МоСа та кількістю загострень у пацієнтів з РРРС.



Серед хворих групи В було виявлено негативний кореляційний зв'язок між балом шкали МоСА та балом за шкалою Бека ( $r=-0,41$ ;  $p=0,0211$ ) (Рис. 3.2.4) та балом EDSS ( $r=-0,39$ ;  $p=0,0283$ ) (Рис. 3.2.5). В той же час, не знайдено достовірного зв'язку між вираженістю когнітивних порушень у обстежених хворих та віком, тривалістю захворювання, кількістю загострень, віком дебюту та балом PSQI.

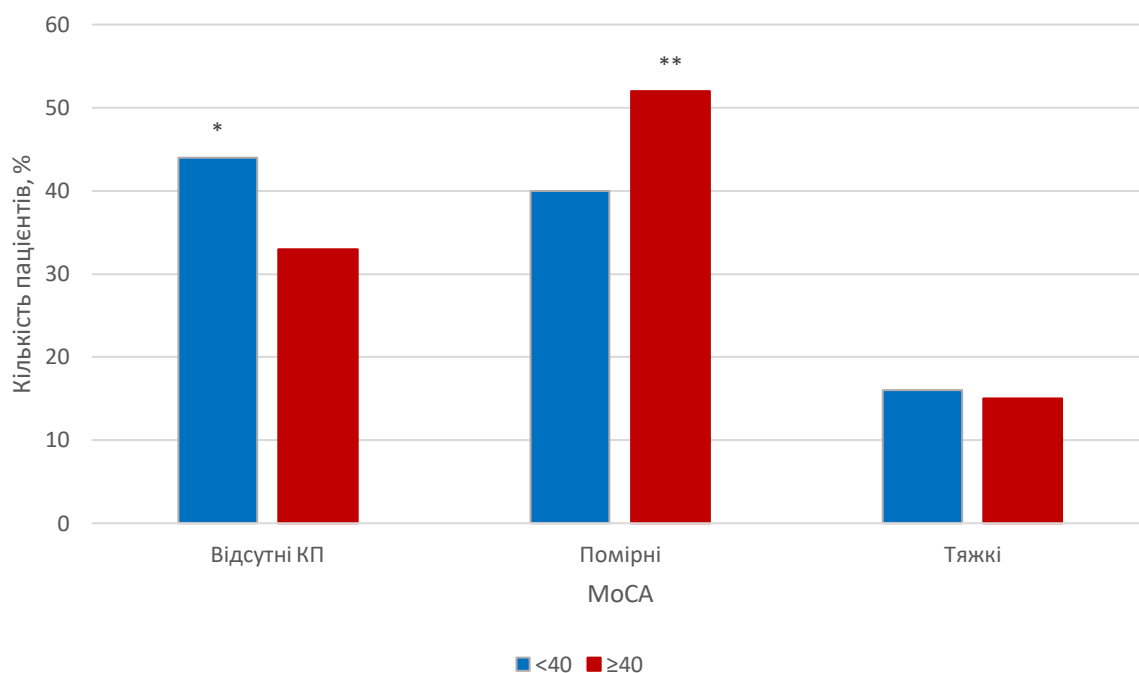


**Рис. 3.2.4.** Залежність між балом за шкалою BDI та балом за шкалою МоСА у пацієнтів з прогресуючими формами РС.



**Рис. 3.2.5.** Залежність між балом за шкалою MoCa та балом EDSS у пацієнтів з прогресуючими формами РС.

Також в даному дослідженні був проаналізований вплив віку на вираженість КП. За віком всі пацієнти розподілялися наступним чином: 59 хворих були віком <40 років, з яких 34 (58%) мали КП різного ступеня вираженості, 78 пацієнтів були  $\geq 40$  років, у 53 (68%) з яких були виявлені КП, достовірної різниці щодо наявності КП між віковими підгрупами не знайдено ( $p=0,2140$ ). В групі А з РРРС до 40 років було 48 пацієнтів, КП були у 27 (56%) з них, а 58 були старше 40 років, у 39 (67%) виявлені КП. В цій групі серед хворих молодше 40 років КП були відсутні достовірно частіше ( $p=0,0101$ ). Серед хворих з групи А старше 40: КП помірного ступеню (52%) зустрічались з більшою частотою, ніж КП тяжкого ступеню (15%) та їх відсутність (33%) ( $p=0,0002$ ) (Рис. 3.2.6).



\*  $p=0,0101$

\*\*  $p=0,0002$

**Рис. 3.2.6.** Вираженість когнітивних розладів залежно від віку в групі А.

Схожа картина була в групі В: 11 учасників були молодше 40 років, КП були наявні у 7 (64%), і 20 осіб мали вік старше 40 років, серед них у 14 (70%) були КП. Серед пацієнтів групи В до 40 років не спостерігалось тяжких КП ( $p=0,0064$ ). Достовірної різниці щодо частоти КП різного ступеня тяжкості серед пацієнтів з прогресуючим РС старше 40 років не спостерігалось ( $p=0,7408$ ).

Проведено кореляційний аналіз між даними шкали МоСА та віком пацієнтів. Серед усіх хворих не було виявлено зв'язку між віком та вираженістю КП ( $p=0,3747$ ). Такого зв'язку також не спостерігали у хворих з РРРС ( $p=0,7999$ ), так і у пацієнтів з прогресуючими формами РС ( $p=0,0639$ ).

Серед усіх учасників дослідження було 102 жінки, 63 (62%) з яких мали КП, та 35 чоловіків, у 24 (68%) з них виявлено КП, достовірної різниці в частоті виявлення когнітивного дефіциту не спостерігалось між представниками обох статей ( $p=0,4704$ ). В цілому, в обох клінічних підгрупах не виявлено достовірної різниці щодо тяжкості КП залежно від статі ( $p=0,4985$  (група А);  $p=0,8528$  (група В)). Стосовно окремих когнітивних доменів, в групі А достовірно частіше

спостерігалися розлади уваги ( $p=0,0397$ ) серед чоловіків. В групі В не виявлено залежності ураження окремих доменів від статі.

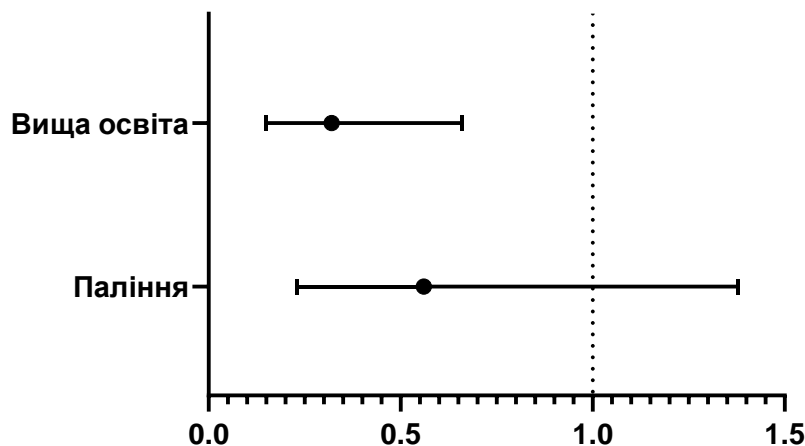
Середня тривалість РС у пацієнтів з групи А була  $10,23\pm 8,46$ , а в групі В –  $16,93\pm 12,21$ . Жодна з груп не продемонструвала взаємозв'язку між ступенем тяжкості КП та тривалістю захворювання (група А:  $p=0,8210$ ; група В:  $p=0,4503$ ).

Середній вік дебюту РС серед усіх учасників дослідження складав  $31,13\pm 9,45$ , даний показник не корелював із балом МоСА ( $p=0,4460$ ). У 11 ( $p=0,4228$ ) пацієнтів перші симптоми з'явилися до 18 років, а у 126 ( $p=0,1624$ ) – пізніше. Також вік дебюту не корелював із балом EDSS ( $p=0,1612$ ). В групі А дебют РС до 18-ти років був у 10 пацієнтів, від 18 до 25 включно – у 14, від 26 до 40 – у 62, у віці від 40 – у 20 учасників дослідження ( $p<0,0001$ ). Вік дебюту не корелював з балом МоСА в групі А. В той же час, був виявлений зворотній кореляційний зв'язок між віком дебюту та балом EDSS у пацієнтів до 25 років включно ( $r=-0,4$ ;  $p=0,0478$ ). В групі В до 18 років дебют був у 2х пацієнтів, з 18 до 25 – у 13, з 26 до 40 – у 10, від 40 років – у 6 хворих. В групі В не було виявлено достовірного взаємозв'язку між віком дебюту та балом МоСА, як і з балом EDSS.

Серед пацієнтів групи А 59 мали вищу освіту, 29 з них не мали КП, у 26 були КП помірного ступеню тяжкості та у 4 – тяжкого; а 47 учасників були без вищої освіти (11 не мали ознак КП, 27 мали помірного та 9 – тяжкого ступеню). В групі А КП були відсутні частіше у випускників вищих навчальних закладів ( $p=0,0066$ ). Щодо групи В, вища освіта була у 13 учасників (6 не мали КП, 7 мали помірні, тяжких КП не було виявлено), а 18 осіб не мали вищої освіти (4 були без КП, 12 – з помірними та 2 – з тяжкими). В даній групі не було виявлено достовірного взаємозв'язку між КП та наявністю вищої освіти, що можливо пояснити меншою кількістю обстежених пацієнтів.

Стосовно тютюнопаління, на момент дослідження з усіх пацієнтів палили 30, у решти 107 не було цієї звички. У 26% курців не було КП, у 40% були КП помірного та у 34% – КП тяжкого ступеню. Серед учасників-некурців КП не було у 39%, КП помірного ступеню були у 49% та тяжкого ступеню – у 12%. КП тяжкого ступеню були відмічені значно частіше серед курців ( $p=0,0061$ ). При наявності

звички тютюнопаління на час захворювання РС виявлено підвищений ризик появи КП (OR=0,56 (0,23-1,38)) (Рис. 3.2.7).



**Рис. 3.2.7.** Прогностична оцінка розвитку когнітивних порушень при наявності у пацієнтів вищої освіти або тютюнопаління.

Отже, достовірно на вираженість когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу впливали наявність депресії, кількість загострень та рівень освіти; а у хворих з прогресуючими формами РС – сімейний стан та тютюнопаління. Також в обох клінічних групах було виявлено негативний зв'язок між балом за шкалою МоСА та балами шкал BDI та EDSS, а в групі досліджуваних з рецидивуючо-ремітуючим РС також з кількістю загострень.

### **3.3 Взаємозв'язок між нейровізуалізаційними даними та показниками когнітивного статусу у пацієнтів з розсіяним склерозом**

Для визначення клініко-нейровізуалізаційних співвідношень у хворих на РС з когнітивними порушеннями були оцінені дані по локалізації вогнищ демієлінізації в головному мозку в двох групах, в учасників дослідження з контрольної групи патологічних змін в ГМ не було виявлено.

У хворих на РС вогнища демієлінізації мали різну локалізацію. Серед пацієнтів групи В достовірно частіше порівняно з групою А були присутні атрофія головного мозку ( $p=0,0008$ ) та вогнища в тім'яній ( $p=0,0109$ ), потиличній долі ( $p=0,0055$ ), перивентрикулярній зоні ( $p=0,0001$ ), при поєднаному ураженні лобної долі з церебральною атрофією ( $p=0,0021$ ), поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла ( $p=0,0327$ ), поєднаному ураженні тім'яної долі та мозолистого

тіла ( $p=0,0279$ ) і при поєднаному ураженні скроневої долі з церебральною атрофією ( $p=0,0066$ ) (див. Таб. 3.3.1).

**Таблиця 3.3.1**

Частота ураження різних ділянок головного мозку серед пацієнтів обох груп (n, %)

<b>Уражена ділянка головного мозку</b>	<b>Група А (n=106)</b>	<b>Група В (n=31)</b>	<b>P</b>
Лобна доля	73 (69)	24 (77)	0,3570
Скронева доля	54 (51)	18 (58)	0,4849
Тім'яна доля	41 (38)	20 (64)	0,0109
Потилична доля	3 (2)	5 (16)	0,0055
Мозолисте тіло	73 (69)	24 (77)	0,3570
Атрофія головного мозку	36 (34)	21 (68)	0,0008
Перивентрикулярна ділянка	99 (93)	28 (90)	0,0001
Мозочок	58 (55)	18 (58)	0,7415
Стовбур головного мозку	44 (41)	16 (51)	0,3186
Лобна доля + Атрофія головного мозку	27 (25)	17 (55)	0,0021
Лобна доля + Мозолисте тіло	42 (39)	19 (61)	0,0327
Скронева доля + Мозолисте тіло	44 (41)	16 (51)	0,3186
Тім'яна доля + Мозолисте тіло	32 (30)	16 (51)	0,0279
Скронева доля + Тім'яна доля	26 (24)	8 (26)	0,8848
Лобна доля + Скронева доля + Тім'яна доля	18 (17)	8 (26)	0,2704
Скронева доля + Атрофія головного мозку	17 (16)	12 (39)	0,0066
Тім'яна доля + Атрофія головного мозку	34 (32)	14 (45)	0,1205

В групі А при наявності вогнищ в ЛД зниження пам'яті частіше в А2 (84%) ( $p<0,0001$ ) та А3 (100%) ( $p<0,0001$ ) відмічалось частіше, ніж в А3 (28%); розлади уваги були виявлені частіше А3 (86%) порівняно з А2 (28%) і А1 (16%) ( $p<0,0001$ );

порушення ЗП/ВФ частіше були присутні в А2 (78%) ( $p=0,0379$ ) та А3 (100%) ( $p=0,0013$ ) порівняно з А1 (52%); вербальні розлади частіше зустрічались в А3 (93%) ( $p<0,0001$ ), ніж в А2 (22%) та А1 (12%); розлади АМ частіше відмічались в А2 (59%) ( $p=0,0009$ ) та А3 (86%) ( $p<0,0001$ ). При наявності вогнищ в СД розлади пам'яті зустрічались з більшою частотою в А2 (86%) ( $p=0,0002$ ) та А3 (100%) ( $p=0,0020$ ) в порівнянні з А1 (31%); зниження уваги частіше було виявлено в А3 (86%) ( $p=0,0100$ ) порівняно з А2 (25%) і А1 (31%); розлади ЗП/ВФ частіше відмічались в А3 (100%) ( $p=0,0144$ ) та А2 (82%) ( $p=0,0121$ ), ніж в А1 (47%); в А3 (86%) ( $p=0,0003$ ) розлади ВБ зустрічались з більшою частотою в порівнянні з А2 (32%) і А1 (5%); порушення АМ частіше відмічались в А3 (86%) ( $p=0,0026$ ) та А2 (61%) ( $p=0,0073$ ), ніж в А1 (21%). При вогнищевому ураженні ТД зниження пам'яті частіше відмічалось в А3 (100%) ( $p=0,0005$ ) та А2 (79%) ( $p=0,0066$ ) порівняно з А1 (37%); порушення уваги частіше були присутні в А3 (81%) ( $p=0,0099$ ), ніж в А2 (26%) та А1 (37%); порушення ЗП/ВФ відмічались з більшою частотою в А3 (100%) ( $p=0,0021$ ) і А2 (95%) ( $p=0,0007$ ) в порівнянні з А1 (46%); порушення ВБ частіше були виявлені в А3 (91%) ( $p=0,0114$ ) порівняно з А2 (37%) та А1 (8%); розлади АМ частіше були присутні в А3 (82%) ( $p=0,0167$ ), ніж в А2 (63%) та А1 (33%). За умови ураження МТ зниження пам'яті зустрічалось з більшою частотою в А2 (88%) ( $p<0,0001$ ) та А3 (100%) ( $p<0,0001$ ), ніж в А1 (33%); зниження уваги частіше відмічалось в А3 (80%) ( $p<0,0001$ ) порівняно з А2 (28%) та А1 (12%); розлади ЗП/ВФ були виявлені частіше в А3 (100%) ( $p=0,0020$ ) порівняно з А1 (54%); вербальні розлади зустрічались частіше в А3 (93%) ( $p<0,0001$ ) порівняно з А2 (28%) та А1 (4%); порушення АМ відмічались частіше в А3 (87%) ( $p<0,0001$ ) та А2 (60%) ( $p=0,0029$ ) в порівнянні з А1 (21%). При наявності ЦА розлади пам'яті були виявлені частіше А3 (100%) ( $p=0,0077$ ) та А2 (93%) ( $p=0,0079$ ) порівняно з А1 (37%); зниження уваги частіше відмічалось в А3 (89%) ( $p=0,0002$ ) порівняно з А2 (14%) та А1 (15%); порушення ЗП/ВФ зустрічались з більшою частотою А3 (100%) ( $p=0,0169$ ) в порівнянні з А1 (54%); ВБ відмічались частіше в А3 (89%) ( $p=0,0004$ ), ніж в А2 (14%); АМ зустрічались частіше в А3 (77%) ( $p=0,0090$ ) порівняно з А2 (50%) і А1 (15%). За умови поєднаного вогнищевого ураження ЛД та МТ розлади

пам'яті були виявлені частіше в А3 (100%) ( $p=0,0003$ ) і А2 (84%) ( $p=0,0002$ ), ніж в А1 (25%); зниження уваги відмічалось частіше в А3 (85%) ( $p<0,0001$ ) в порівнянні з А2 (36%) і А1 (6%); розлади ЗП/ВФ зустрічались частіше в А3 (100%) ( $p=0,0062$ ) порівняно з А1 (56%); вербальні розлади частіше були виявлені в А3 (92%) порівняно з А2 (20%) ( $p<0,0001$ ) і А1 (6%) ( $p<0,0001$ ); порушення АМ частіше зустрічались в А3 (85%) ( $p=0,0001$ ) та А2 (68%) ( $p=0,0003$ ), ніж в А1 (12%). При поєднанні ураження ЛД з ЦА зниження пам'яті відмічалось з більшою частотою в А3 (100%) ( $p=0,0048$ ) та А2 (90%) ( $p=0,0134$ ) порівняно з А1 (37%); розлади уваги були виявлені частіше в А3 (78%) ( $p=0,0077$ ), ніж в А2 (18%); порушення АМ були відмічені частіше в А3 (78%) в порівнянні А1 (12%) ( $p=0,0071$ ). При поєднаному ураженні СД і МТ зниження пам'яті частіше було виявлено в А3 (100%) ( $p=0,0018$ ) та А2 (91%) ( $p=0,0002$ ) в порівнянні з А1 (23%); порушення уваги відмічались з більшою частотою в А3 (83%) порівняно з А2 (27%) ( $p=0,0127$ ) та А1 (15%) ( $p=0,0043$ ); розлади ЗП/ВФ зустрічались з більшою частотою в А3 (100%), ніж в А1 (54%) ( $p=0,0442$ ); вербальні розлади відмічались частіше в А3 (83%) ( $p=0,0238$ ) порівняно з А2 (32%); порушення АМ зустрічались частіше в А3 (67%) ( $p=0,0067$ ) та А2 (64%) ( $p=0,0012$ ), ніж в А1 (7%). При поєднаному ураженні ТД і МТ розлади пам'яті зустрічалось з більшою частотою А3 (100%) ( $p=0,0021$ ) та А2 (85%) ( $p=0,0156$ ) в порівнянні з А1 (38%); порушення ЗП/ВФ були виявлені частіше в А3 (100%) ( $p=0,0054$ ) та А2 (100%) ( $p=0,0020$ ) порівняно з А1 (46%); порушення ВБ були виявлені частіше в А3 (90%) ( $p=0,0002$ ) порівняно з А2 (31%) і А1 (8%); порушення АМ частіше були присутні в А3 (80%) ( $p=0,0191$ ) та А2 (69%) ( $p=0,0499$ ), ніж в А1 (31%). При поєднаному ураженні СД і ТД зниження пам'яті частіше були присутні в А3 (100%) ( $p=0,0311$ ) та А2 (89%) ( $p=0,0180$ ) порівняно з А1 (38%); розлади ЗП/ВФ з більшою частотою були відмічені в А3 (100%) ( $p=0,0311$ ) та А2 (100%) ( $p=0,0032$ ) в порівнянні з А1 (38%); порушення ВБ зустрічались частіше в А3 (75%) порівняно з А2 (33%) і А1 (8%); розлади АМ частіше були виявлені в А2 (78%) ( $p=0,0301$ ), ніж в А1 (31%). При поєднаному ураженні ЛД, СД і ТД розлади пам'яті були виявлені частіше в А3 (100%) ( $p=0,0417$ ) порівняно з А2 (89%) і А1 (37%); порушення ЗП/ВФ були виявлені



частіше в А2 (100%) ( $p=0,0429$ ) порівняно з А1 (62%); розлади АМ частіше були присутні в А2 (78%) ( $p=0,0201$ ), ніж в А1 (12%). При поєднанні ураження СД з ЦА зниження уваги відмічалось в А3 (75%) ( $p=0,0440$ ) порівняно з А2 (14%); розлади ЗП/ВФ з більшою частотою були відмічені в А2 (100%) ( $p=0,0329$ ) в порівнянні з А1 (50%); вербальні розлади частіше були виявлені в А3 (75%) ( $p=0,0440$ ) в порівнянні з А2 (14%). При поєднаному ураженні ТД з ЦА зниження пам'яті з більшою частотою відмічалось в А3 (100%) ( $p=0,0135$ ) порівняно з А1 (50%); порушення уваги частіше зустрічалось в А3 (89%) ( $p=0,0027$ ) в порівнянні з А1 (50%); розлади ЗП/ВФ спостерігались частіше в А3 (100%) ( $p=0,0135$ ) порівняно з А1 (50%); розлади АМ частіше були присутні в А3 (78%), ніж в А2 (60%) та А1 (20%). При поєднаних ураженнях ЛД та СД розлади пам'яті зустрічались частіше в А3 (100%) та А2 (83%) ( $p=0,0025$ ); зниження уваги частіше відмічалось в А3 (86%) порівняно з А2 ( $p=0,0186$ ) (33%) і А1 (54%) ( $p=0,0156$ ); вербальні розлади зустрічались з більшою частотою в А3 (86%) порівняно з А2 (28%) ( $p=0,0088$ ) та А1 (9%) ( $p=0,0186$ ); розлади АМ частіше були присутні в А3 (71%) ( $p=0,0062$ ) та А2 (61%) ( $p=0,0058$ ), ніж в А1 (9%). При поєднаних ураженнях ЛД та ТД зниження пам'яті зустрічалось з більшою частотою в А3 (100%) ( $p=0,0006$ ) та А2 (78%) ( $p=0,0144$ ) порівняно з А1 (33%); порушення уваги частіше відмічались в А3 ( $p=0,0018$ ) (82%) і А2 (28%) ( $p=0,0016$ ), ніж в А1 (20%); розлади ЗП/ВФ спостерігались частіше в А3 (100%) ( $p=0,0168$ ) та А2 ( $p=0,0079$ ) (100%) порівняно з А1 (60%); вербальні розлади частіше були відмічені в А3 (90%) ( $p=0,0002$ ) порівняно з А2 (28%) та А1 (13%); порушення АМ зустрічались частіше в А3 (82%) ( $p=0,0018$ ) та А2 (64%) ( $p=0,0155$ ) порівняно з А1 (20%).

В групі В при локалізації вогнищ в ЛД розлади пам'яті достовірно частіше були присутні в підгрупі В3 (100%) порівняно з В1 (43%) та В2 (81%) ( $p=0,0467$ ). За ураження СД порушення ЗП/ВФ частіше відмічались в В2 (100%) та В3 (100%) порівняно з В1 (33%) ( $p=0,0058$ ); розлади абстрактного мислення зустрічались із більшою частотою в В3 (100%) порівняно з В2 (86%) та В1 (33%) ( $p=0,0290$ ). За ураження ТД зниження уваги зустрічалось частіше в В3 (67%), ніж в В2 (12%) ( $p=0,0170$ ). При вогнищевому ураженні МТ зниження уваги відмічалось частіше в

V3 (60%) порівняно з V2 (10%) ( $p=0,0118$ ); розлади ЗП/ВФ частіше були виявлені в V3 (100%) в порівнянні з V2 (80%) і V1 (33%) ( $p=0,0202$ ); зниження абстрактного мислення також частіше були відмічені в V3 (100%), ніж в V2 (80%) та V1 (10%) ( $p=0,0202$ ). При поєднаному ураженні СД та МТ порушення ЗП/ВФ зустрічались з більшою частотою в V3 (100%) порівняно з V2 (83%) і V1 (20%) ( $p=0,0150$ ).

### **Висновки до розділу 3**

1. В обох групах когнітивні порушення помірного ступеню зустрічались достовірно частіше ( $p<0,0001$ ).
2. В групі пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу достовірно частіше, порівняно з іншими доменами, страждали виконавчі функції ( $p<0,0001$ ). В групі хворих з прогресуючими типами перебігу достовірно частіше порівняно з іншими доменами, страждала пам'ять ( $p<0,0001$ ). При помірних когнітивних порушеннях розлади абстрактного мислення частіше зустрічались в групі з прогресуючими формами РС ( $p=0,0477$ ), а при когнітивних розладах тяжкого ступеню вербальні розлади з більшою частотою були виявлені серед хворих з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу порівняно з групою пацієнтів з прогресуючими формами РС ( $p=0,0019$ ).
3. В ході даного дослідження були виявлені ураження окремих когнітивних доменів при відсутності когнітивних порушень, тобто при  $MoCA \geq 26$ . У групі пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу РС страждали виконавчі функції, пам'ять, увага, абстрактне мислення та вербальна біглість, проте достовірно найчастіше були присутні розлади виконавчих функцій ( $p=0,0013$ ). Серед пацієнтів з прогресуючими формами РС на фоні відсутності когнітивних порушень згідно з балом MoCA були уражені пам'ять, виконавчі функції, абстрактне мислення та вербальна біглість, але розлади пам'яті зустрічались з більшою частотою ( $p=0,0233$ ).
4. Вираженість когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим РС достовірно залежала від: депресії ( $p=0,0070$ ), кількості

загострень ( $p=0,0028$ ) та наявності вищої освіти ( $p=0,0279$ ); в той час, у хворих на прогресуючі типи перебігу РС – від сімейного стану ( $p=0,0058$ ) та тютюнопаління ( $p=0,0428$ ). Серед обстежуваних пацієнтів рецидивуючо-ремітуючим типом було виявлено негативний кореляційний зв'язок між балом шкали MoCA та балом за шкалою Бека, балом EDSS та з кількістю загострень. А серед хворих з прогресуючими формами РС було виявлено негативний кореляційний зв'язок між балом шкали MoCA та балом за шкалою Бека та балом EDSS.

5. У відповідності з локалізацією вогнищ демієлінізації на МРТ в групі пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу зниження пам'яті було асоційоване з наявністю вогнищ в лобній, скроневій, тім'яній долях, мозолистому тілі, при атрофії головного мозку, поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла, поєднанні вогнищ в лобній долі та атрофії головного мозку, скроневої долі та мозолистого тіла, тім'яної долі та мозолистого тіла, скроневої та тім'яної долей, лобної, скроневої та тім'яної долей, лобної та скроневої долей, лобної та тім'яної долей, тім'яної долі та атрофії головного мозку.
6. Зниження уваги у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу було асоційоване з наявністю вогнищ в лобній, скроневій, тім'яній долях, мозолистому тілі, поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла, скроневої долі та мозолистого тіла, тім'яної долі і мозолистого тіла, комбінованого ураження лобної і скроневої долей, лобної і тім'яної долей, при наявності атрофії головного мозку як самостійно, так і в поєднанні з вогнищевим ураженням лобної або тім'яної долей.
7. Розлади виконавчих функцій серед хворих на рецидивуючо-ремітуючий РС були пов'язані з вогнищевим ураженням лобної, скроневої, тім'яної долей, мозолистого тіла, комбінованим ураженням лобної долі та мозолистого тіла, скроневої долі і мозолистого тіла, тім'яної долі та мозолистого тіла, скроневої і тім'яної долей, лобної та тім'яної долей, та

- з наявністю атрофії головного мозку самостійно та в комбінації зі скроневою або тім'яною долями.
8. В групі пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом РС вербальні розлади були асоційовані з вогнищами демієлінізації в лобній, скроневої, тім'яній долях, мозолистому тілі, комбінованому ураженні лобної, скроневої або тім'яної долі і мозолистого тіла, лобної долі зі скроневою або тім'яною долями, наявністю атрофії головного мозку окремо та в поєднанні зі скроневою долею.
  9. Порушення абстрактного мислення серед пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу було асоційоване з вогнищами в лобній, скроневої, тім'яній долях, мозолистому тілі, поєднаному ураженні мозолистого тіла та лобної, скроневої або тім'яної долей, комбінованого ураження лобної і скроневої долей, лобної і тім'яної долей, при поєднаному ураженні одночасно лобної, скроневої та тім'яної долей, при наявності атрофії головного мозку як самостійно, так і в поєднанні з вогнищевим ураженням лобної або тім'яної долей.
  10. В групі пацієнтів з прогресуючими формами РС розлади пам'яті були асоційовані з наявністю вогнищ в лобній долі; зниження уваги було пов'язане з локалізацією вогнищ в тім'яній долі та мозолистому тілі; наявність порушення зорово-просторової орієнтації та виконавчих функцій асоційована з присутністю вогнищ в скроневої долі, мозолистому тілі окремо та в поєднанні; порушення абстрактного були пов'язані з локалізацією вогнищ в скроневої, тім'яній долях та мозолистому тілі.

*Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

4. Корчак, О.О., Odintsova, T.A. Cognitive impairment and depression in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis depending on age and neuroimaging findings // Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg. 2021. 57. 119. <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00376-3> (Дисертант провела аналіз літератури,

збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

6. Одінцева Т.А. Особливості когнітивні порушень у хворих на розсіяний склероз в залежності від різних чинників ризику // Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2021. 18 (5): Р. 39-48. DOI: 10.26565/2312-5675-2021-18-03 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

7. Oksana O. Kopchak, Tetiana A. Odintsova, Oleksandr R. Pulyk. Cognitive Functions in Multiple Sclerosis Patients depending on Different Risk Factors Presence // Wiadomości Lekarskie. 2021. 10 (1): Р. 2444-2451. DOI: 10.36740/WLek202110115 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

## РОЗДІЛ IV

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОЕМОЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ ТА РОЗЛАДІВ СНУ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

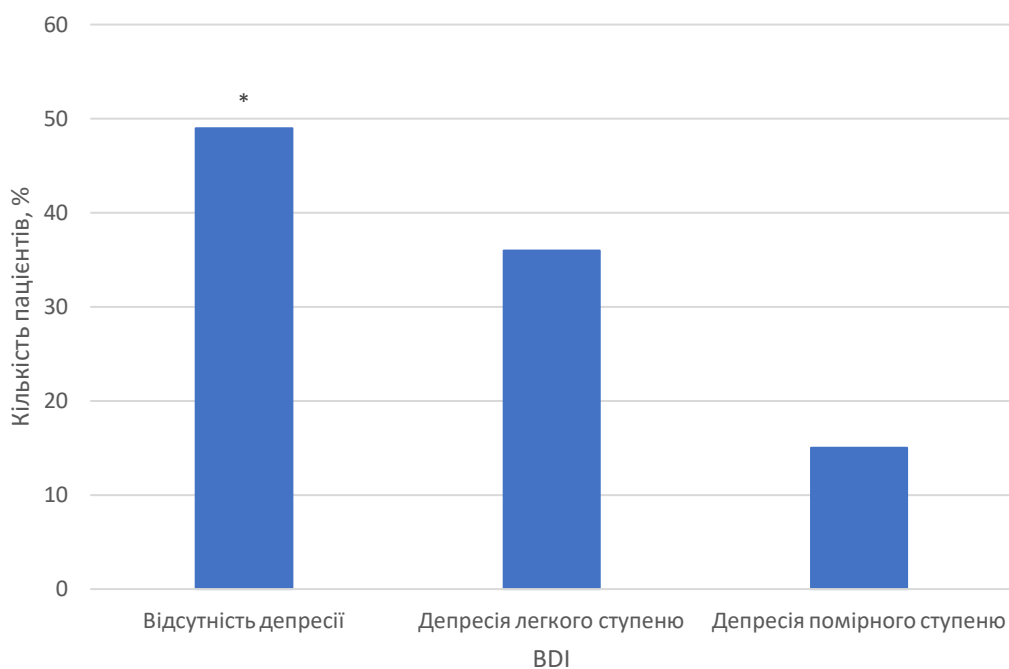
#### **4.1 Загальна характеристика психоемоційних порушень та розладів сну у хворих на розсіяний склероз**

Усі пацієнти були розподілені в залежності від типу перебігу захворювання: група А – пацієнти з ремітуючо-рецидивуючим (РРРС) (n=106; 81 жінка та 25 чоловіків віком від 22 до 67 років, середній вік:  $41,8 \pm 10,7$ , тривалість захворювання:  $10,3 \pm 8,5$  років) та група В – учасники дослідження з прогресуючими формами захворювання (n=31; 21 жінка та 10 чоловіків віком від 28 до 69 років, середній вік:  $47,2 \pm 13,6$ , тривалість захворювання:  $16,6 \pm 12,5$  років). Група контролю включала 20 практично здорових осіб (10 жінок, 10 чоловіків) віком від 22 до 55 років (середній вік  $38,2 \pm 8,1$ ), що не хворіли на РС.

Учасники дослідження мали такі скарги: пригнічений настрій, нав'язливі думки, страх майбутнього, постійне психологічне напруження, втрата інтересів, зниження пам'яті, зниження ефективності професійної діяльності, втома, зниження активності у побутових справах, розлади сну. Учасники групи контролю зазначених скарг не виказували (середній бал BDI –  $3,1 \pm 1,9$ ; середній бал HAM-A –  $5,6 \pm 2,1$ ; середній бал PSQI –  $6,5 \pm 3,1$ ).

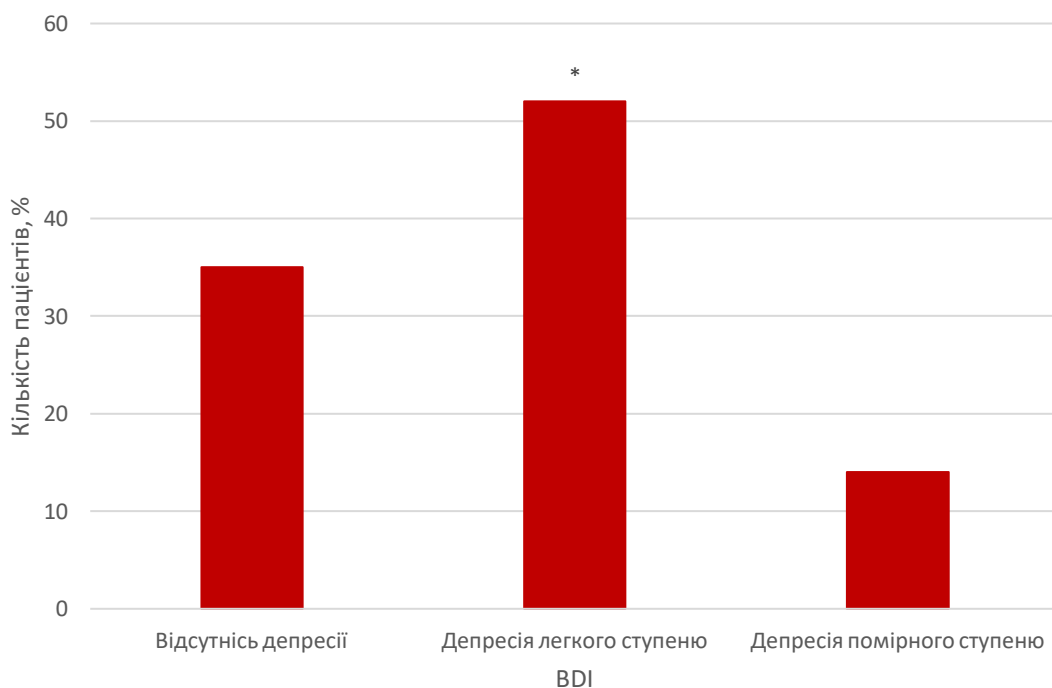
Відповідно до результатів обстеження за шкалою Бека, в групі А депресія була відсутня у 52 (49%) хворих, у 38 (36%) була депресія легкого ступеню та у 16 (15%) – помірного. Серед всіх обстежених переважали пацієнти без ознак депресії ( $p < 0,0001$ ) (Рис.4.1.1).

Серед пацієнтів групи В депресія була відсутня у 11 (35%) хворих, депресія легкого ступеню була виявлена у 16 (52%) пацієнтів та помірного ступеню – у 4 (13%). В даній групі переважно зустрічалась депресія легкого ступеню ( $p = 0,0051$ ) (Рис.4.1.2).



\*  $p < 0,0001$

**Рис. 4.1.1.** Частота наявності депресії різного ступеня тяжкості в групі А



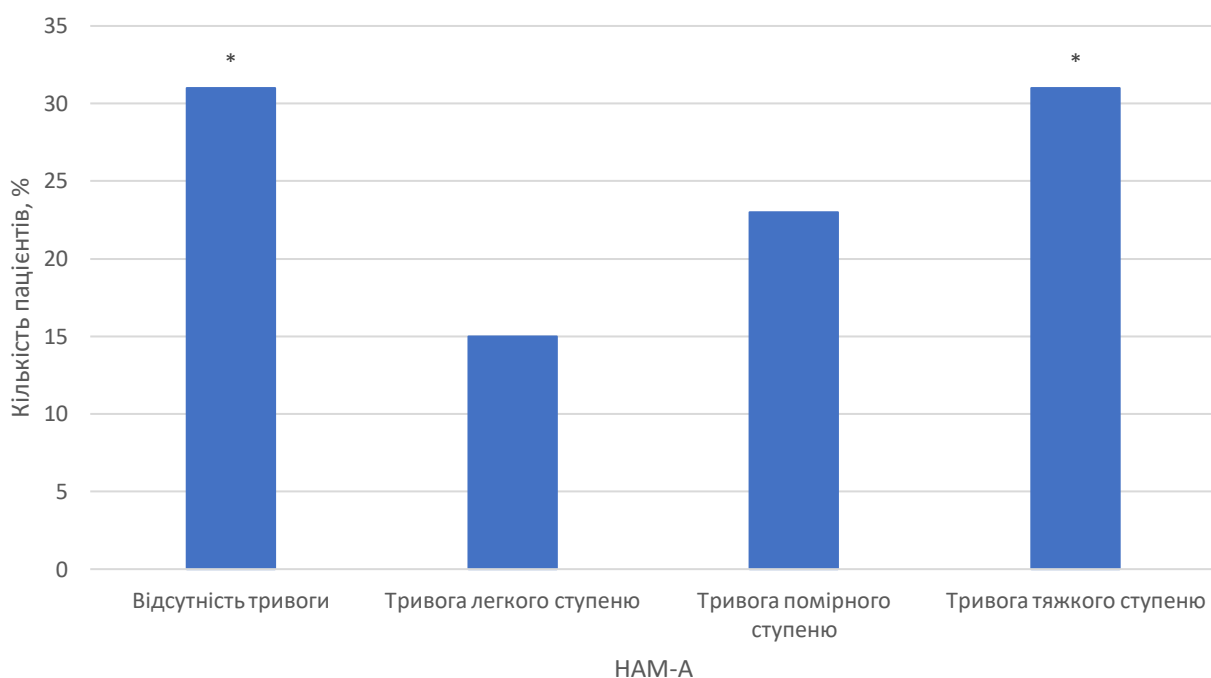
\*  $p = 0,0051$

**Рис. 4.1.2.** Частота наявності депресії різного ступеня тяжкості в групі В

Згідно з результатами обстеження за шкалою тривоги Гамільтона, в групі А у 33 (31%) пацієнтів була відсутня тривога, у 16 (15%) – легкого, у 24 (23%) – помірного та у 33 (31%) – тяжкого ступеню. Отже, в даній вибірці переважали хворі

без ознак тривоги та з тривогою тяжкого ступеню ( $p=0,0176$ ) (Рис. 4.1.3). Відсутність тривоги частіше відмічалась у пацієнтів без розладів сну ( $p=0,0036$ ), в той час як тривогу тяжкого ступеня частіше діагностували у хворих з розладами сну ( $p<0,0001$ ), без вищої освіти ( $p=0,0342$ ) та самотніх ( $p=0,0347$ ).

В групі В за результатами НАМ-А, тривога була відсутня у 7 (23%) пацієнтів, у 6 (19%) хворих була виявлена тривога легкого ступеню, у 8 (26%) – помірного ступеню та у 10 (32%) – тяжкого ступеню. Достовірної різниці між різними ступенями тяжкості тривоги не виявлено.



\*  $p=0,0176$

**Рис. 4.1.3.** Частота наявності тривоги різного ступеня тяжкості в групі А

Серед обстежених пацієнтів з РС в групі А розлади сну були присутні у 40% ( $n=42$ ), в групі В – у 55% ( $n=17$ ).

При детальному вивченні результатів опитування за допомогою PSQI, в групі А розлади сну найчастіше характеризувались труднощами засинання (25/60% пацієнтів), труднощі у підтриманні сну (23/55%), ранні пробудження (12/28%), неспокій та/або судомни нижніх кінцівок (17/40%), сонливість в денний час (11/26%), зниження продуктивності в денний час (22/52%) (Таб. 4.1.5). Згідно з результатами опитування за PSQI серед пацієнтів групи А були виявлені розлади



сну трьох ступенів тяжкості: легкого, помірного та важкого. Відсутність розладів сну відмічалась у 64 (60%) хворих, розлади сну легкого ступеню зустрічались у 18 (17%) пацієнтів, помірного – у 14 (13%) та важкого – у 10 (9%) учасників дослідження (таб. 4.1.4). В групі А достовірно найчастіше розлади сну були відсутні ( $p < 0,0001$ ).

Таблиця 4.1.4

	Відсутність розладів сну	Розлади сну легкого ступеню	Розлади сну помірного ступеню	Розлади сну важкого ступеню
Група А	64 (60%)	18 (17%)	14 (13%)	10 (9%)
Група В	14 (45%)	12 (39%)	3 (10%)	2 (6%)
P	0,1323	0,0101	0,6226	0,6054

Серед пацієнтів групи В розлади сну мали наступні характеристики: труднощі засинання (14/82%), труднощами у підтриманні сну (12/70%), неспокій та/або судомні нижніх кінцівок (11/65%), зниження продуктивності в денний час (10/59%), ранні пробудження (6/35%), сонливість в денний час (4/23%) та нічні жахи (3/18%) (Таб. 4.1.5). В групі В розлади сну були відсутні у 14 (45%) пацієнтів, легкі були наявні у 12 (39%) учасників дослідження, помірні – у 3 (10%) та важкі у 2 (6%) хворих. В групі В також достовірно частіше розлади сну були відсутні ( $p = 0,0002$ ).

Таблиця 4.1.5

	Труднощі засинання	Труднощі у підтриманні сну	Ранні пробудження	Неспокій та/або судомні нижніх кінцівок	Сонливість в денний час	Зниження продуктивності в денний час	Нічні жахи
Група А	25 (60%)	23 (55%)	12 (28%)	17 (40%)	11 (26%)	22 (52%)	0 (0%)
Група В	14 (82%)	12 (70%)	6 (35%)	11 (65%)	4 (23%)	10 (59%)	3 (18%)

P	0,0934	0,2624	0,6115	0,0914	0,8316	0,6528	0,0052
---	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Міхурові розлади (ніктурія, енурез), дихальні розлади асоційовані зі сном (синдром апное уві сні) або епізоди дезорієнтації в нічний час не турбували жодного пацієнта.

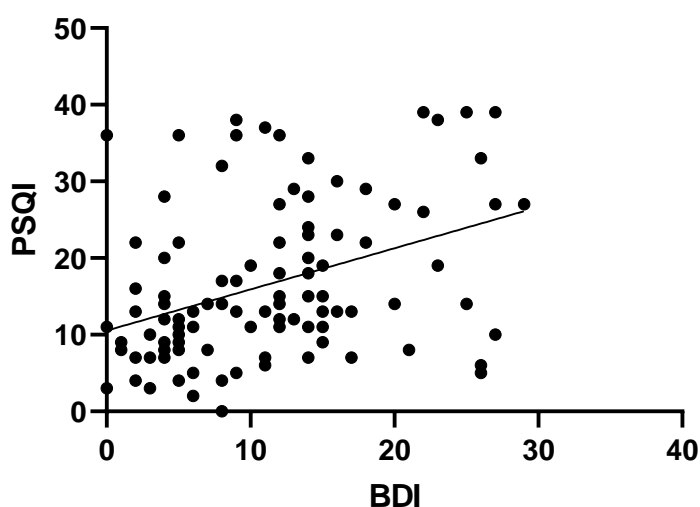
#### **4.2 Вираженість психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз в залежності від різних факторів ризику**

Мультифакторіальний аналіз було проведено з метою виділення основних чинників, що впливають на психоемоційні розлади у хворих з РППС: вік, стать, тривалість захворювання, дебют захворювання, кількість загострень, рівень освіти, сімейний стан, тютюнопаління, наявність хобі, бал EDSS, BDI (лише для перевірки впливу на вираженість тривожності), HAM-A (лише для перевірки впливу на вираженість депресії), MoCA та PSQI. Згідно з отриманими результатами у пацієнтів з РППС на вираженість депресії достовірно впливали: когнітивні порушення ( $p=0,0070$ ), тривога ( $p=0,0107$ ), розлади сну ( $p=0,0291$ ), бал EDSS ( $p=0,0379$ ); в той час, як на вираженість тривоги – наявність розладів сну ( $p=0,0033$ ), депресії ( $p=0,0107$ ). За результатами мультифакторіального аналізу у пацієнтів з прогресуючими формами РС сімейний стан ( $p=0,0058$ ) та тютюнопаління ( $p=0,0428$ ) впливали на вираженість депресії; водночас на вираженість тривоги впливали наявність розладів сну ( $p=0,0011$ ) та відсутність хобі ( $p=0,0388$ ). Згідно з результатами мультифакторіального аналізу у пацієнтів групи А на ступінь вираженості розладів сну достовірно впливали наявність тривоги ( $p=0,0033$ ) та депресії ( $p=0,0291$ ); в групі В вираженість розладів сну залежала від наявності тривоги ( $p=0,0351$ ) та відсутності хобі ( $p=0,0279$ ).

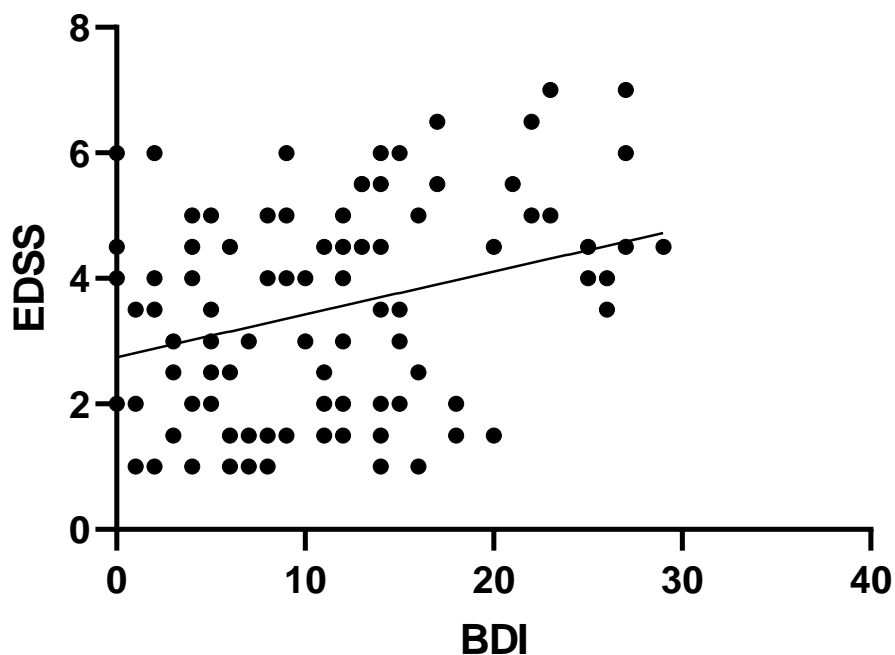
В групі А виявлено позитивний кореляційний зв'язок між балом за шкалою депресії Бека та балом за шкалою тривоги Гамільтона ( $r=0,44$ ;  $p<0,0001$ ), балом за PSQI ( $r=0,38$ ;  $p<0,0001$ ) (Рис. 4.2.1), балом EDSS ( $r=0,31$ ;  $p=0,0012$ ) (Рис. 4.2.2), кількістю загострень ( $r=0,22$ ;  $p=0,0228$ ) та негативний кореляційний зв'язок між балом за шкалою Бека та балом за шкалою MoCA ( $r=-0,3$ ;  $p=0,0015$ ) (Рис. 4.2.3). Отже, у пацієнтів з РППС тяжкість депресії достовірно позитивно корелювала з

тяжкістю тривоги, вираженістю розладів сну, тяжкістю інвалідизації, кількістю загострень та негативно – зі ступенем тяжкості когнітивних розладів. В той же час, не знайдено достовірного зв'язку між вираженістю депресії у обстежених хворих та віком, тривалістю захворювання, віком дебюту. Відсутність депресії достовірно частіше зустрічалась серед пацієнтів без розладів сну ( $p=0,0012$ ), в той час як депресія помірного ступеню частіше зустрічалась у пацієнтів, що страждали від розладів сну ( $p=0,0337$ ). Серед безробітних пацієнтів з РРРС частіше була присутня депресія помірного ступеню, ніж у працевлаштованих ( $p=0,0033$ ). В ході дослідження було встановлено позитивний вплив інтелектуальних або розвиваючих дрібну моторику кистей та спортивних хобі пацієнтів на вираженість їх психоемоційних розладів. Зокрема, серед учасників з наявністю таких хобі достовірно рідше спостерігалися депресія легкого ( $p=0,0299$ ) та помірного ступеню ( $p=0,0367$ ).

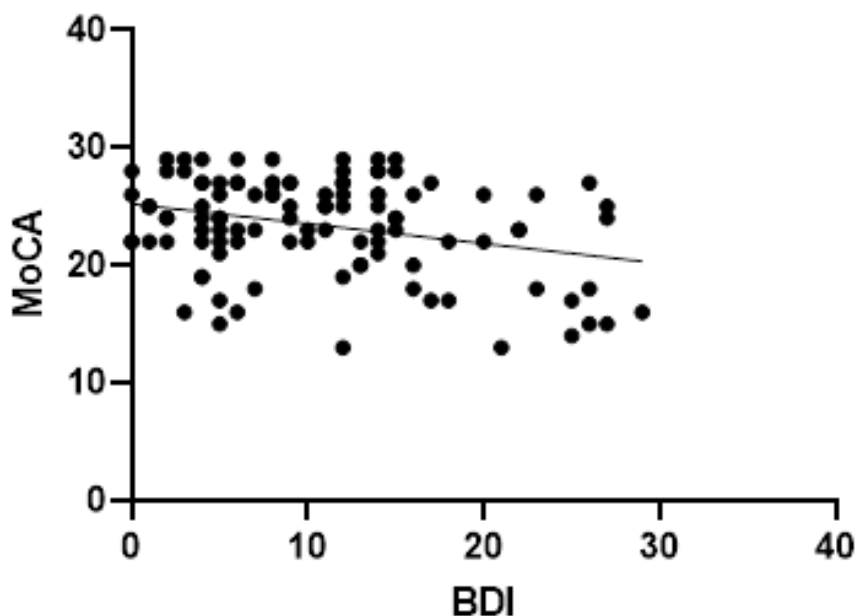
Водночас, в групі В ми відмітили позитивний кореляційний зв'язок між балом BDI та балом HAM-A ( $r=0,38$ ;  $p=0,0346$ ) (Рис. 4.2.4), балом EDSS ( $r=0,36$ ;  $p=0,0445$ ) (Рис. 4.2.5), віком ( $r=0,43$ ;  $p=0,0140$ ) (Рис. 4.2.6) та негативний кореляційний зв'язок між балом за шкалою BDI та балом за шкалою MoCA ( $r=-0,41$ ;  $p=0,0211$ ) (Рис. 4.2.7). Але, не виявлено достовірного зв'язку між вираженістю депресії у обстежених хворих та балом за PSQI, тривалістю захворювання, віком дебюту, кількістю загострень.



**Рис. 4.2.1.** Залежність між ступенем вираженості депресії та ступенем вираженості розладів сну у пацієнтів з РППС.



**Рис. 4.2.2.** Залежність між балом за шкалою BDI та балом EDSS серед учасників групи А.



**Рис. 4.2.3.** Залежність між балом за шкалою BDI та балом за шкалою MoCa у пацієнтів з РППС.

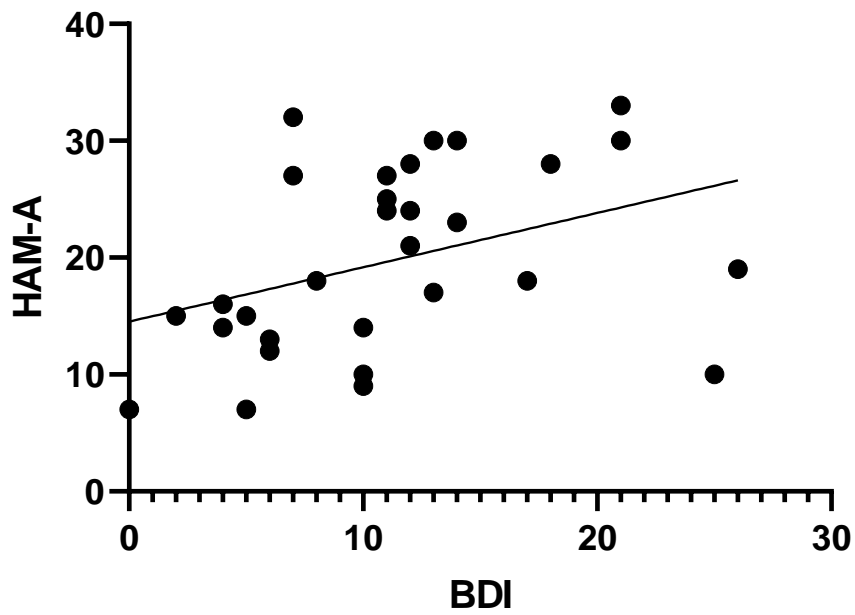


Рис. 4.2.4. Залежність між балом за шкалою BDI та балом HAM-A серед учасників групи В.

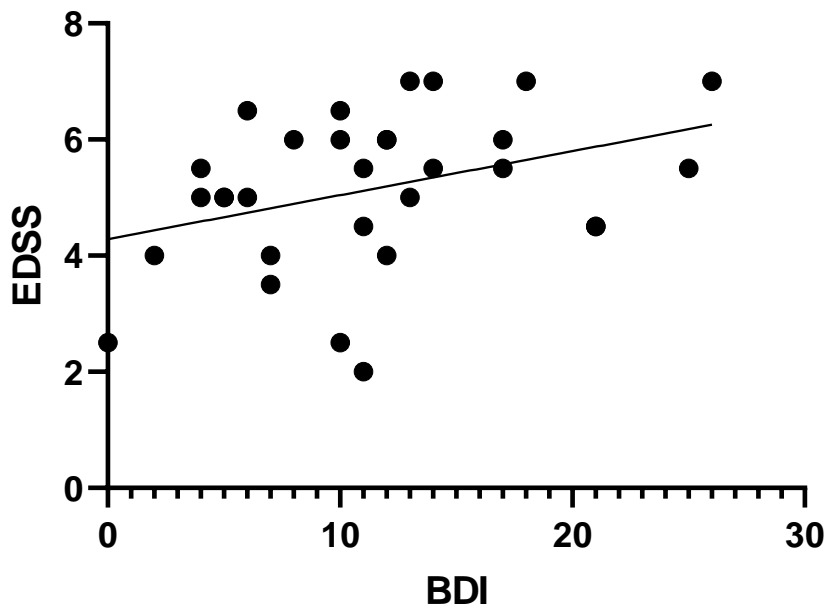


Рис. 4.2.5. Залежність між балом за шкалою BDI та балом EDSS серед учасників групи В.

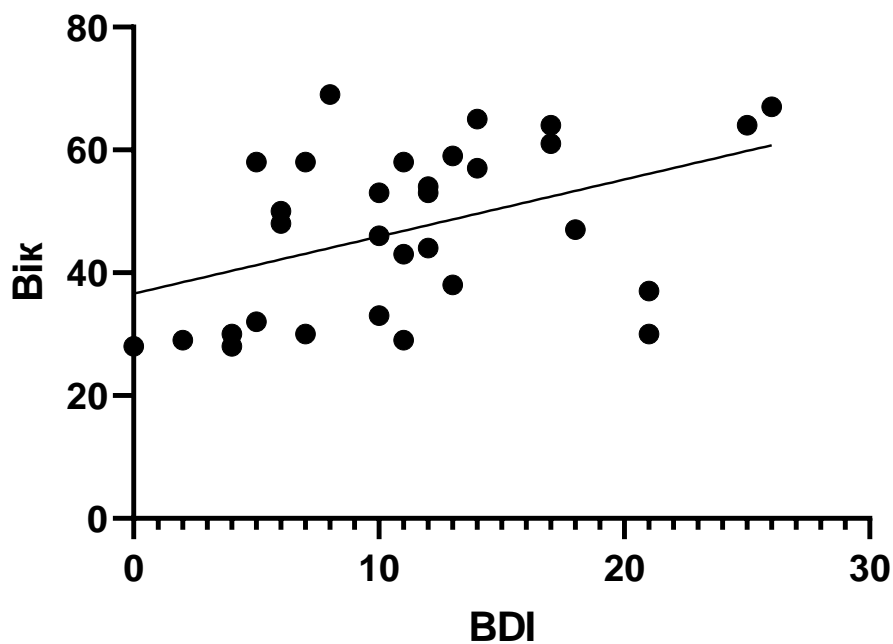


Рис. 4.2.6. Залежність між балом за шкалою BDI та віком серед пацієнтів групи В.

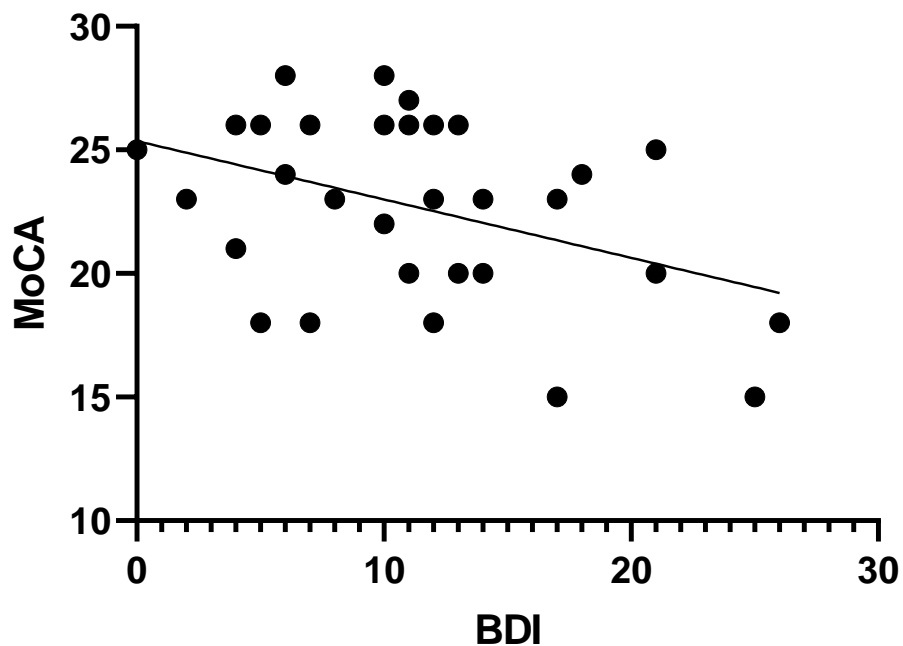
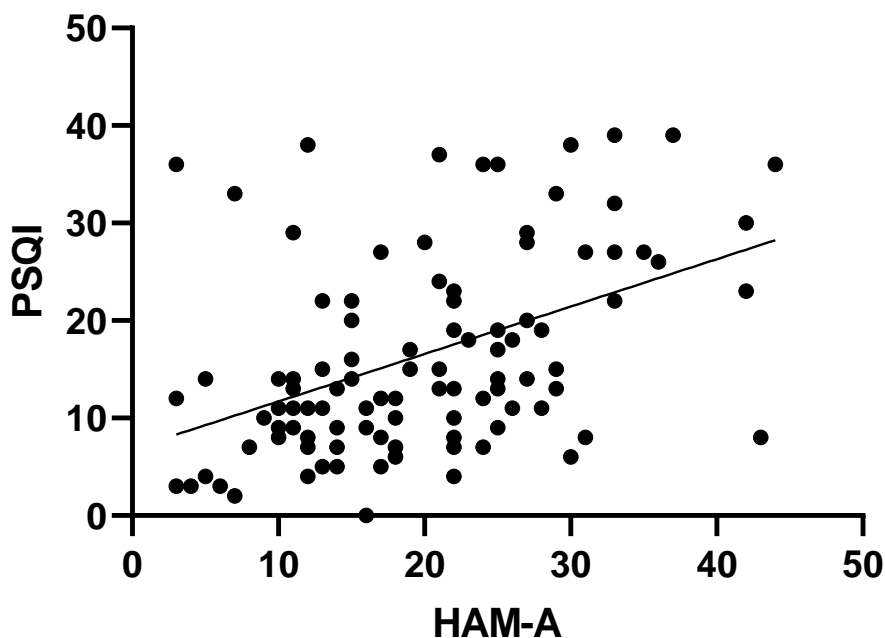


Рис. 4.2.7. Залежність між балом за шкалою BDI та балом за шкалою MoCa у пацієнтів групи В.

Серед обстежених пацієнтів з групи А позитивний кореляційний зв'язок встановлено між ступенем вираженості тривоги та тяжкістю розладів сну ( $r=0,44$ ;  $p<0,0001$ ) (Рис. 4.2.8), вираженістю депресії ( $r=0,44$ ;  $p<0,0001$ ) та тяжкістю

інвалідизації за EDSS ( $r=0,24$ ;  $p=0,0130$ ) (Рис. 4.2.9). Відсутність тривоги частіше відмічалась у пацієнтів без розладів сну ( $p=0,0036$ ), а тривога тяжкого ступеня частіше зустрічалась у хворих з розладами сну ( $p<0,0001$ ), без вищої освіти ( $p=0,0342$ ) та неодружених ( $p=0,0347$ ). В той же час, не виявлено достовірного взаємозв'язку між тяжкістю тривоги у хворих та вираженістю когнітивних порушень, віком, статтю, тривалістю захворювання, віком дебюту та кількістю загострень.

У пацієнтів групи В позитивний кореляційний зв'язок виявлено між ступенем вираженості тривоги та балом шкали депресії Бека ( $r=0,38$ ;  $p=0,0346$ ) (Рис. 4.2.4) та балом за PSQI ( $r=0,56$ ;  $p=0,0011$ ) (Рис. 4.2.10). В той же час, не виявлено достовірного зв'язку між вираженістю тривоги у хворих групи В та балом EDSS, балом за шкалою MoCA, віком, тривалістю захворювання, віком дебюту, кількістю загострень. Відсутність тривоги частіше була виявлена у пацієнтів без розладів сну ( $p=0,0143$ ), в той час як, тяжка тривога частіше зустрічалась серед хворих, що страждали від розладів сну ( $p=0,0066$ ).



**Рис. 4.2.8.** Залежність між балом за шкалою HAM-A та балом за PSQI у пацієнтів з PPPC.

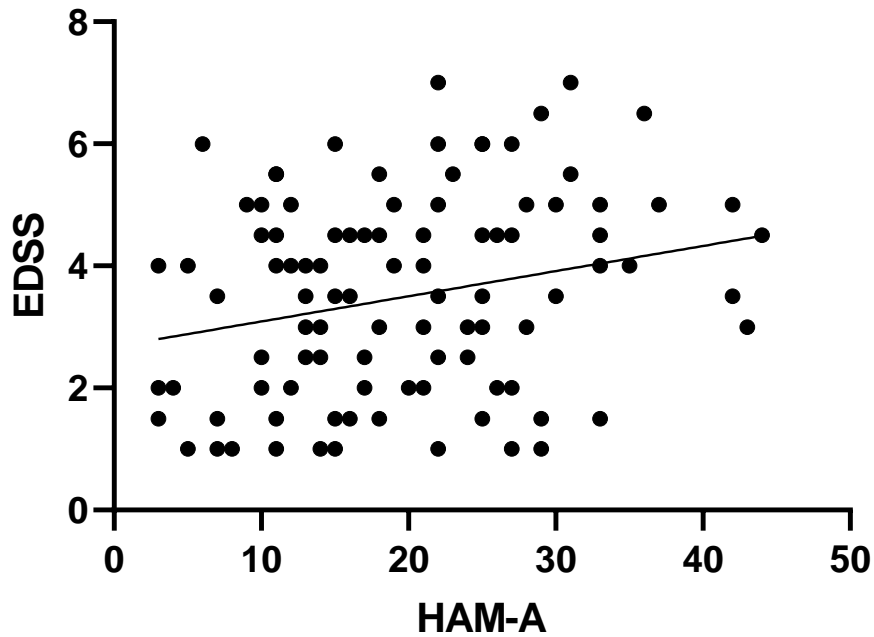


Рис. 4.2.9. Залежність між за шкалою HAM-A та балом EDSS серед учасників з PPPC.

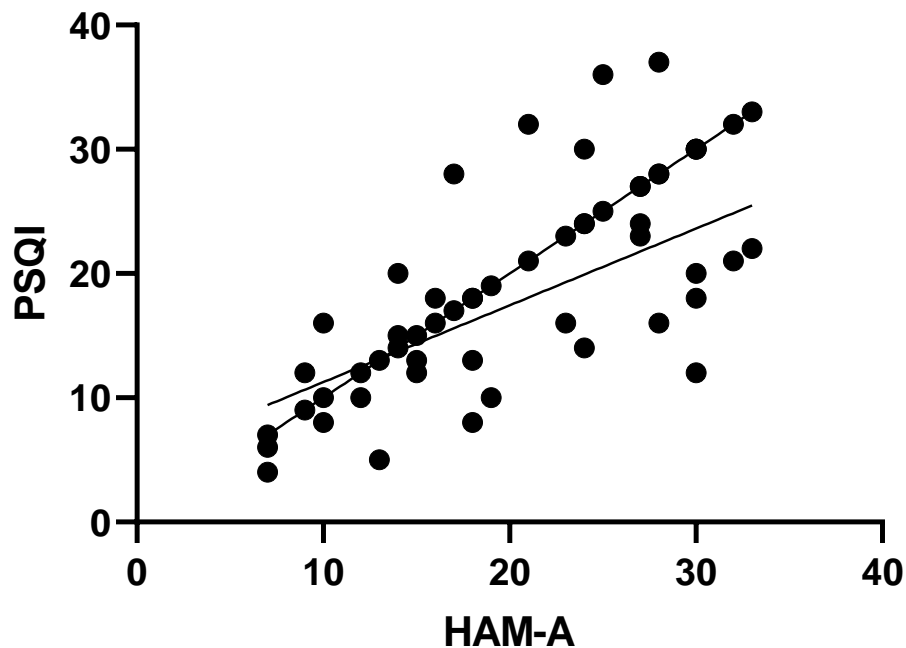


Рис. 4.2.10. Залежність між балом за шкалою HAM-A та балом за PSQI у пацієнтів з прогресуючими формами РС.

В групі А депресія помірного ступеню частіше зустрічалась за наявності атрофії головного мозку ( $p=0,0296$ ), при поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла ( $p=0,0119$ ). При комбінованому ураженні скроневої долі та



мозолистого тіла з більшою частотою зустрічалась тривога легкого ступеню ( $p=0,0315$ ). Тривога помірного ступеню частіше відмічалась при поєднаному ураженні лобної та тім'яної долей ( $p=0,0183$ ). В групі В не було виявлено закономірностей між локалізацією вогнищ в головному мозку та ступенем вираженості психоемоційних розладів.

В ході статистичної обробки даних серед учасників групи А ми виявили прямий зв'язок між балом опитувальника PSQI та балом шкали HAM-A ( $r=0,44$ ;  $p<0,0001$ ) (Рис. 4.2.11), балом за шкалою BDI ( $r=0,38$ ;  $p<0,0001$ ) (Рис. 4.2.12), віком ( $r=0,3$ ;  $p=0,0016$ ) (Рис. 4.2.13), кількістю загострень ( $r=0,25$ ;  $p=0,0098$ ) (Рис. 5.2.14), ступенем інвалідизації за EDSS ( $r=0,22$ ;  $p=0,0201$ ) (Рис. 4.2.15). Водночас, не знайдено достовірного зв'язку між вираженістю розладів сну у обстежених хворих та балом MoCA, тривалістю захворювання та віком дебюту. Відсутність розладів сну достовірно частіше зустрічалась серед хворих, які не страждали від тривоги, ( $p=0,0036$ ), а розлади сну легкого ступеню ( $p=0,0141$ ) частіше були виявлені у пацієнтів з тривогою. Розлади сну частіше зустрічались в учасників дослідження без депресії ( $p=0,0012$ ), а помірного ступеню – серед хворих, що страждали від депресії ( $p=0,0052$ ). У хворих з вищою освітою розлади сну частіше були відсутні ( $p=0,0195$ ), в той же час, у пацієнтів без вищої освіти з більшою частотою відмічались розлади сну помірного ступеню ( $p=0,0008$ ). Серед самотніх пацієнтів достовірно частіше зустрічались розлади сну помірного ступеню тяжкості порівняно з одруженими ( $p=0,0090$ ). Також розлади сну помірного ступеню з більшою частотою зустрічались серед безробітних хворих ( $p=0,0423$ ), ніж у працевлаштованих. Наявність хобі та стать пацієнтів не впливали на частоту появи розладів сну різних ступенів тяжкості в даній групі.

В групі А ми не змогли виділити ділянки головного мозку, ураження яких пов'язане з наявністю розладів сну, але виявили, що при наявності вогнищ в деяких ділянках достовірно частіше були присутні легкі розлади сну. При ізольованому ураженні лобної долі частіше відмічались розлади сну легкого та помірного ступеню порівняно з тяжким ( $p=0,0321$ ). У випадку поєднаного ураження лобної

долі та мозолистого тіла розлади сну легкого ступеню зустрічались частіше в порівнянні з помірною та важкою ступеню ( $p=0,0335$ ).

Згідно з результатами мультифакторіального аналізу у пацієнтів групи А на ступінь вираженості розладів сну достовірно впливали наявність тривоги ( $p=0,0033$ ) та депресії ( $p=0,0291$ ); в групі В на вираженість розладів сну достовірно впливали наявність тривоги ( $p=0,0208$ ) та хобі ( $p=0,0388$ ). В ході аналізу даних ми виявили прямий зв'язок між розладами сну та наявністю тривоги ( $r=0,56$ ;  $p=0,0011$ ) (Рис. 4.2.16). В той же час не було виявлено зв'язку між розладами сну та балами за шкалою BDI, балами EDSS, віком, тривалістю захворювання, віком дебюту, кількістю загострень та балами за шкалою MoCA. За відсутності тривоги у пацієнтів даної групи частіше були відсутні розлади сну ( $p=0,0143$ ). Наявність депресії, когнітивних порушень, хобі, рівень освіти, сімейний стан та працевлаштованість пацієнтів не впливали на вираженість розладів сну в даній групі.

В групі В за умови ураження лобної долі з більшою частотою відмічались розлади сну легкого ступеню, ніж важкого та помірною ( $p=0,0025$ ). Також розлади сну легкого ступеню частіше зустрічались при ураженні тім'яної долі ( $p=0,0003$ ), мозолистого тіла ( $p=0,0100$ ), наявності атрофії головного мозку ( $p<0,0001$ ), одночасному ураженню лобної долі та мозолистого тіла ( $p=0,0220$ ) та при поєднаному ураженню лобної долі та атрофії головного мозку ( $p=0,0008$ ).

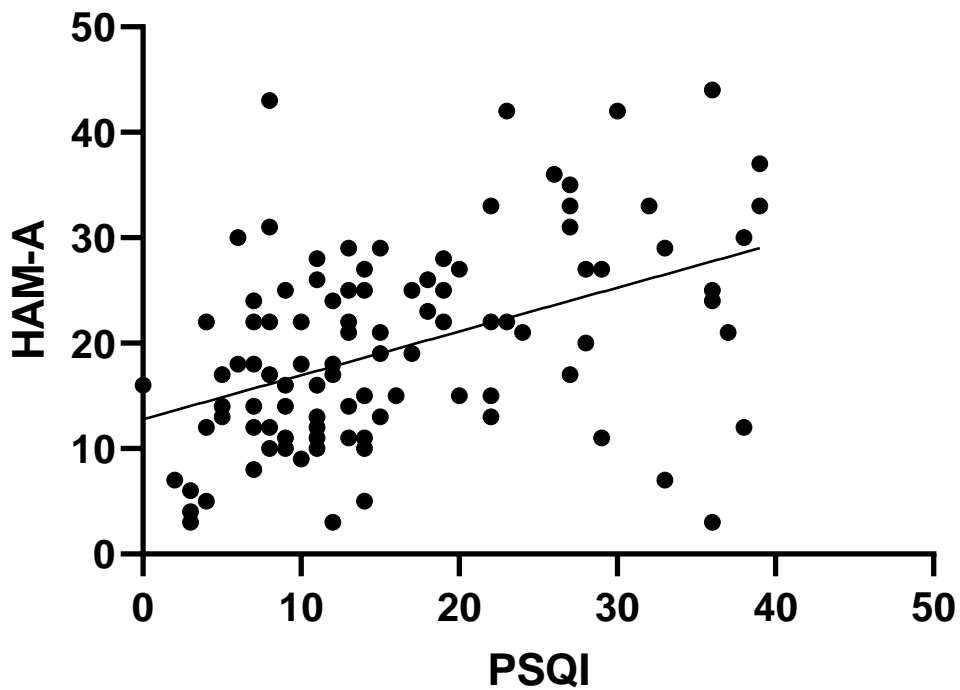


Рис. 4.2.11. Залежність між балом за шкалою PSQI та балом за HAM-A у пацієнтів з РРРС.

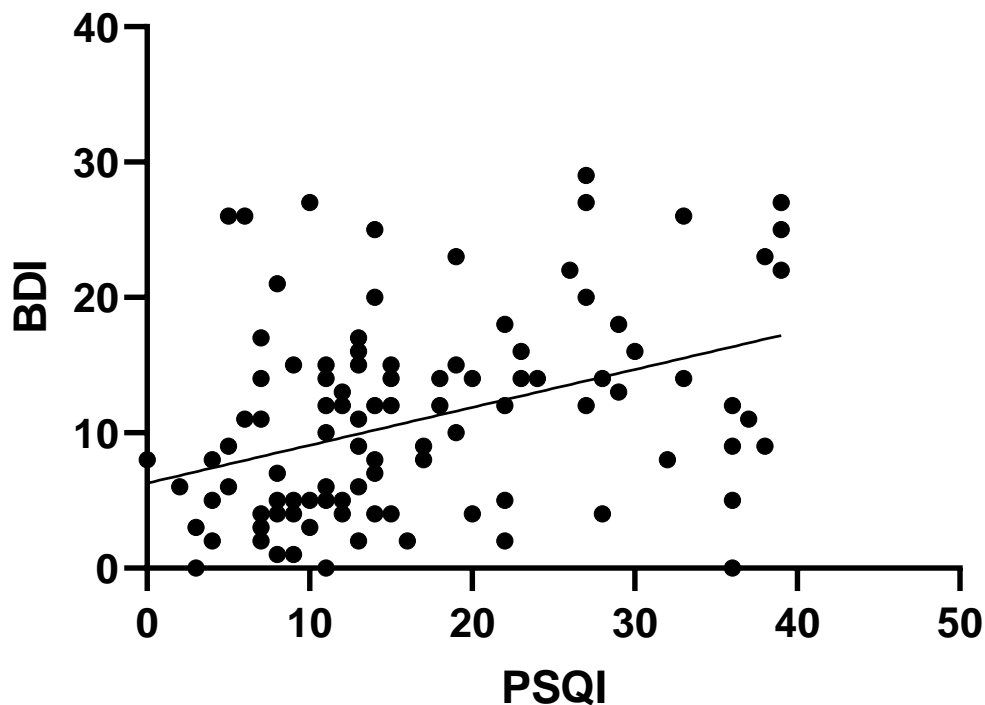


Рис. 4.2.12. Залежність між балом за шкалою PSQI та балом за BDI у пацієнтів з РРРС.

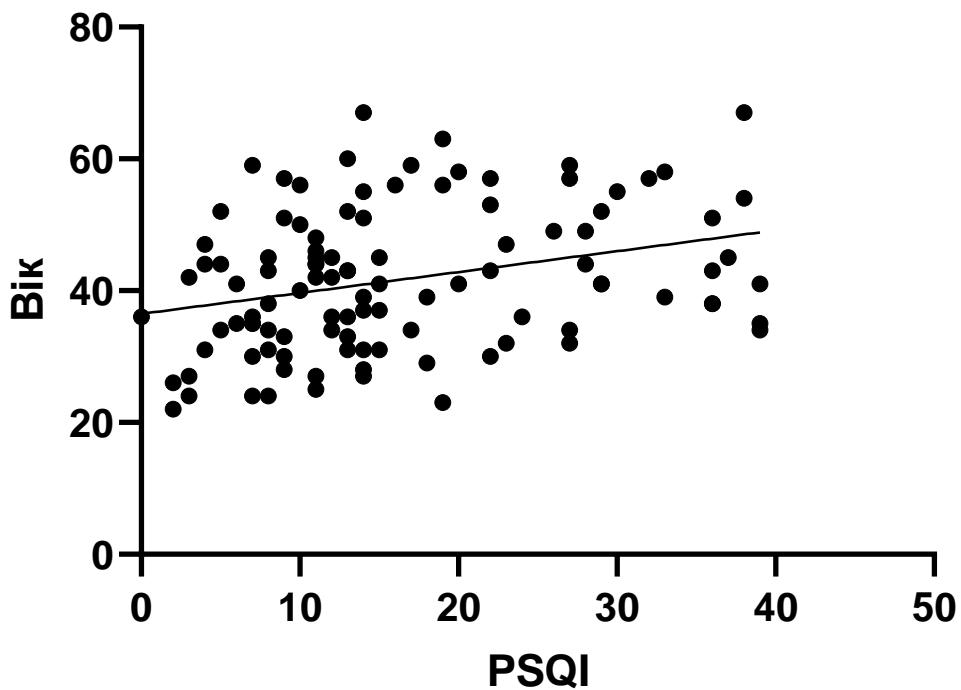


Рис. 4.2.13. Залежність між балом за шкалою PSQI та віком пацієнтів з РРРС.

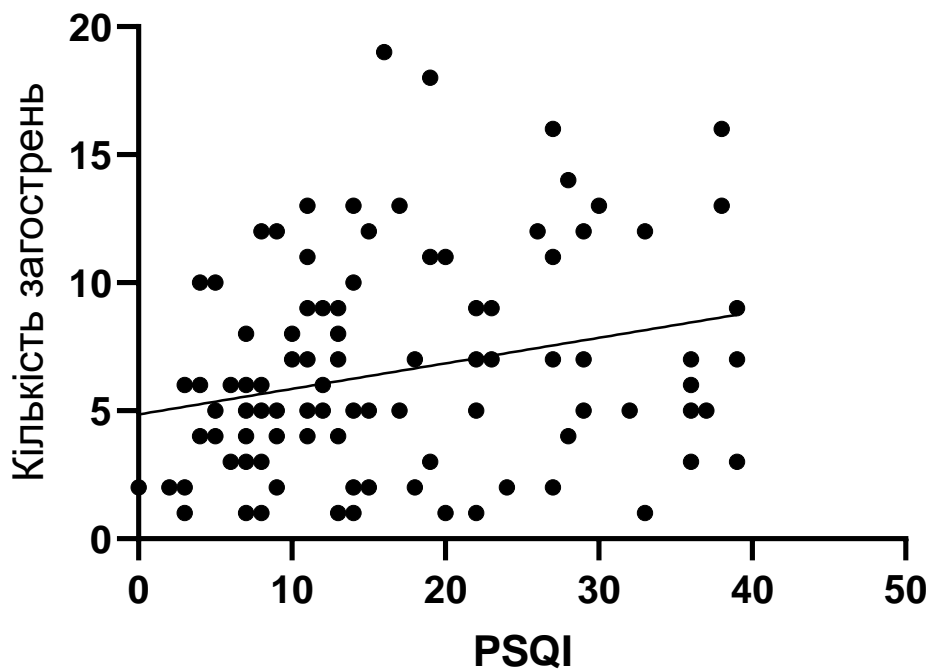


Рис. 4.2.14. Залежність між балом за шкалою PSQI та віком пацієнтів з РРРС.

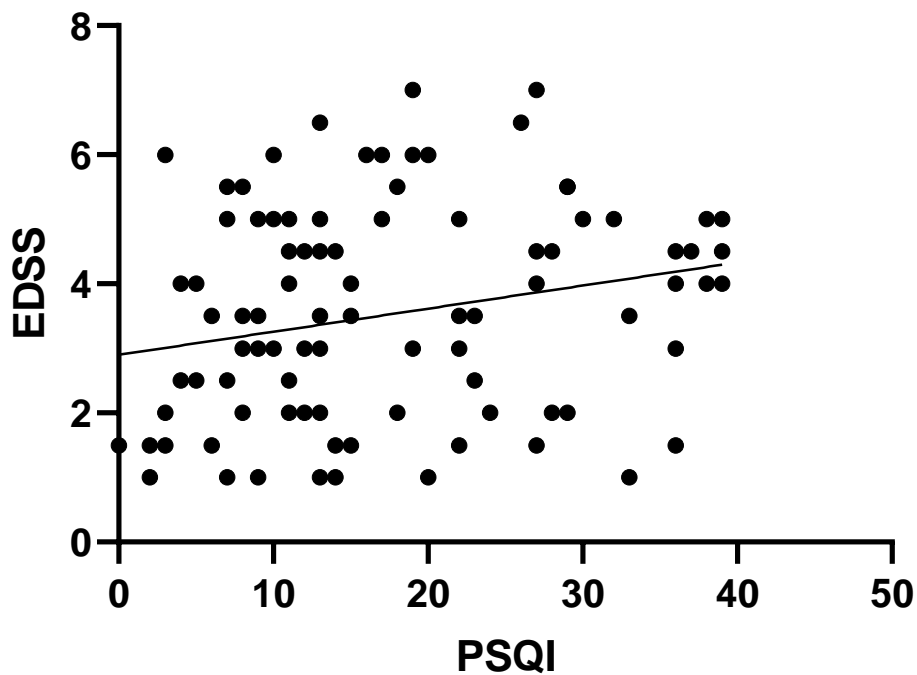


Рис. 4.2.15. Залежність між балом за шкалою PSQI та балом EDSS у пацієнтів з PPPC.

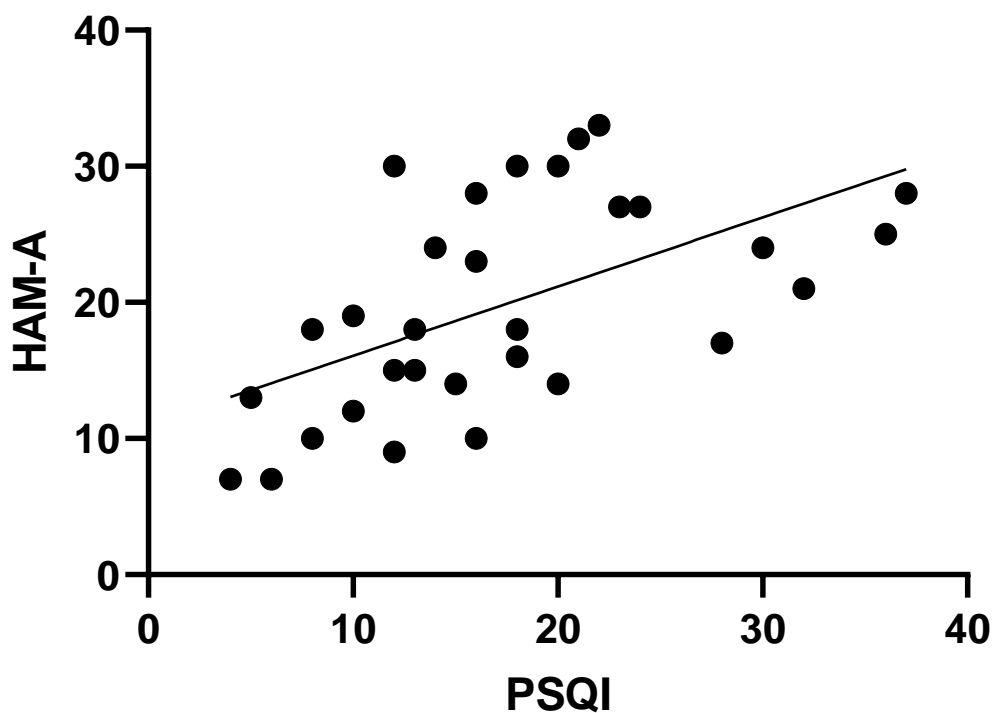


Рис. 4.2.16. Залежність між балом за шкалою PSQI та балом HAM-A серед пацієнтів групи В.

## Висновки до розділу 4

1. Серед хворих з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу РС депресія частіше була відсутня ( $p < 0,0001$ ), а в групі з прогресуючими формами РС переважала депресія легкого ступеню ( $p = 0,0051$ ). В групі з рецидивуючо-ремітуючим типом на вираженість депресії впливали когнітивні порушення ( $p = 0,0070$ ), тривога ( $p = 0,0107$ ), розлади сну ( $p = 0,0291$ ), бал EDSS ( $p = 0,0379$ ); а у пацієнтів з прогресуючими формами РС сімейний стан ( $p = 0,0058$ ) та тютюнопаління ( $p = 0,0428$ ) впливали на вираженість депресії.
2. У пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу частіше була відмічена відсутність тривоги ( $p = 0,0176$ ), а в групі з прогресуючими формами РС достовірної різниці не було в ступенях тяжкості. В групі хворих з рецидивуючо-ремітуючим типом на вираженість тривоги – наявність розладів сну ( $p = 0,0033$ ), депресії ( $p = 0,0107$ ). В той час як, у пацієнтів з прогресуючими формами РС на вираженість тривоги впливали наявність розладів сну ( $p = 0,0208$ ) та відсутність хобі ( $p = 0,0388$ ).
3. В групі А депресія помірного ступеню частіше зустрічалась за наявності атрофії головного мозку ( $p = 0,0296$ ), при поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла ( $p = 0,0119$ ). При комбінованому ураженні скроневої долі та мозолистого тіла з більшою частотою зустрічалась тривога легкого ступеню ( $p = 0,0315$ ). Тривога помірного ступеню частіше відмічалась при поєднаному ураженні лобної та тім'яної долей ( $p = 0,0183$ ). В групі В не було виявлено закономірностей між локалізацією вогнищ в головному мозку та ступенем вираженості психоемоційних розладів.
4. Розлади сну при РС не являються одним із основних симптомів (в групі з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу вони були присутні у 40% хворих, а серед пацієнтів з прогресуючими типами – у 55%), частіше вони асоційовані з наявністю тривоги чи навіть є її похідними.
5. У пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу РС тяжкість розладів сну достовірно була асоційована з тривогою ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,0001$ ),

депресією ( $r=0,38$ ;  $p<0,0001$ ), віком ( $r=0,3$ ;  $p=0,0016$ ), кількістю загострень ( $r=0,25$ ;  $p=0,0098$ ) та ступенем інвалідизації ( $r=0,22$ ;  $p=0,0201$ ), а в групі з прогресуючими типами перебігу вираженість розладів сну залежала від наявності тривоги ( $p=0,0208$ ) та відсутності хобі ( $p=0,0388$ ).

6. В групі з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу розлади сну легкого ступеню частіше зустрічались при ізольованому ураженні лобної долі ( $p=0,0321$ ) та поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла ( $p=0,0335$ ). В групі з прогресуючими формами РС розлади сну легкого ступеню були пов'язані з наявністю вогнищ в лобній ( $p=0,0025$ ), тім'яній ( $p=0,0003$ ) долях, мозолистому тілі ( $p=0,0100$ ), атрофією головного мозку ( $p<0,0001$ ), одночасним ураженням лобної долі та мозолистого тіла ( $p=0,0220$ ) та поєднаним ураженням лобної долі з атрофією головного мозку ( $p=0,0008$ ).

*Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

3. Tetiana A. Odintsova, Oksana O. Kopchak. Sleep Disorders in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients // Wiadomości Lekarskie. 2021. 74(2): P.257-262. DOI:10.36740/WLek202102115 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

4. Kopchak, O.O., Odintsova, T.A. Cognitive impairment and depression in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis depending on age and neuroimaging findings // Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg. 2021. 57. 119. <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00376-3> (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

5. Одінцова Т.А., Копчак О.О. Оцінка впливу різних факторів ризику на тяжкість психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз // Міжнародний неврологічний журнал. 2021. 17 (5): P. 34-38. DOI: 10.22141/2224-

0713.17.5.2021.238520 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).



## РОЗДІЛ V

### ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ СНУ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Враховуючи, що лікування розладів сну, зазвичай, полягає у призначенні бензодіазепінів та селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну, які окрім снодійного ефекту мають також і ряд побічних ефектів (швидка втома, сонливість в денний час, зниження когнітивних показників), в ході даної роботи ми звернули увагу на препарат рослинного походження. З цією метою ми обрали комбінований препарат кризину та мелатоніну (КПКМ), компоненти якого містяться у двох блістерах Релакс (кризин) та Сон (мелатонін). Капсула Релакс містить комплекс фітофлавоноїдів (кризину), який через ГАМК рецептори призводить до потужного анксиолітичного ефекту. Капсула Сон – нейrogормон мелатонін – стимулятор MT1 и MT2 рецепторів, що сприяє відновленню циркадного ритму і встановленню ефективного здорового сну. Потужний анксиолітичний ефект КПКМ забезпечується завдяки інноваційній методиці екстракції фітофлавоноїдів з максимальною концентрацією фракції кризину. Саме флавоноїд кризин забезпечує дозозалежну модуляцію ГАМК-рецепторів та швидке зниження рівню тривоги, подібно до дії бензодіазепінів, при цьому не викликаючи звикання та залежності, не вступає у взаємодію з іншими препаратами [242].

Ми проаналізували ефективність КПКМ у лікуванні розладів сну інсомнії асоційованої з тривогою у хворих на РС на підставі комплексного клініко-неврологічного обстеження та психологічних опитувальників. З даною метою було обстежено 40 пацієнтів з РС та розладами сну, які були розподілені на дві групи – основну та контрольну.

Пацієнтам першої групи (20 пацієнтів; середній вік  $43,7 \pm 8,9$  років; середня тривалість захворювання  $11,3 \pm 7,6$  років) протягом одного місяця призначався КПКМ за наступною схемою: 1 капсула Релакс ввечері натще та 1 капсула Сон за одну годину перед сном. Пацієнти контрольної групи (20 пацієнтів; середній вік  $50,1 \pm 10,04$ ; середня тривалість захворювання  $19,6 \pm 9,8$ ) не приймали симптоматичної терапії з метою корекції якості сну. Перед початком курсу лікування КПКМ та після усіх учасників дослідження було обстежено з

використанням наступних шкал: Пітсбурзький опитувальник на визначення індексу якості сну (The Pittsburgh Sleep Quality Index / PSQI), шкала тривоги Гамільтона (Hamilton Anxiety Rating Scale / HAM-A) та Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA). Також для оцінки терапевтичного впливу на загальне самопочуття пацієнтів оцінювали вираженість фізичної та ментальної втоми з використанням модифікованої шкали оцінки втоми (Modified Fatigue Impact Scale / MFIS) та шкали астеничного стану (ШАС).

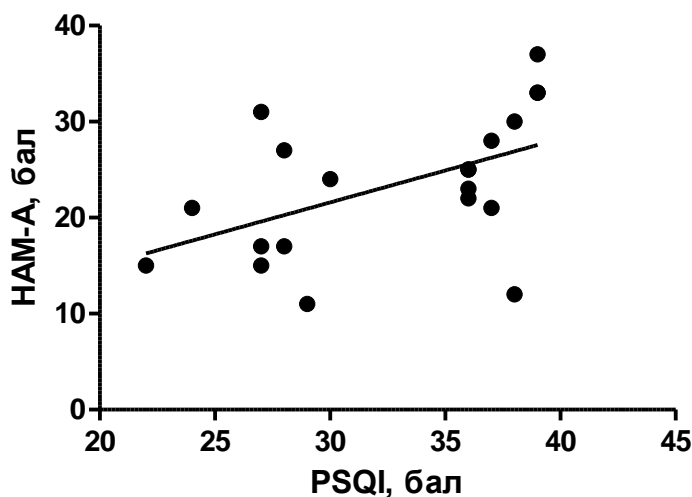
Хворі обох груп скаржились на безсоння: труднощі із засинанням, наявність неспокійних нав'язливих думок, що не дають заснути, відчуття внутрішнього напруження, переривчастий сон, неможливість розслабитися та “відключити мозок”, наявність тривожності, стан розбитості зранку та на протязі дня, перепади настрою, підвищена дратівливість, відчуття втоми, швидке виснаження, брак енергії під час звичайного навантаження, що перешкоджало повсякденній активності даних пацієнтів, виражена загальна слабкість, зниження пам'яті, труднощі у підборі слів при розмові, зниження концентрації уваги.

В основній групі середній бал за шкалою EDSS серед обстежених пацієнтів становив  $4,6 \pm 1,5$ . Легкий ступінь інвалідизації за EDSS (1-3,5 балів) виявлено у 5 (25%) пацієнтів, середній ступінь інвалідизації за EDSS (4-6 балів) – у 15 (75%). В контрольній групі середній бал за шкалою EDSS був  $5,0 \pm 0,9$ . Інвалідизацію легкого ступеню згідно з EDSS (1-3,5 балів) було виявлено у 2 (10%) пацієнтів, інвалідизацію середнього ступеню згідно з EDSS (4-6 балів) – у 15 (75%) та тяжкого ( $\geq 6,5$  балів) – 3 (15%).

Розлади сну по тривожному типу були виявлені в усіх обстежених пацієнтів (100%). Згідно з результатами опитувальника PSQI, виділяли розлади сну легкого, помірного та тяжкого ступеню. Розлади легкого ступеню до лікування було виявлено у 2 (10%) пацієнтів, помірного – у 7 (35%), тяжкого – у 11 (55%) хворих. Відповідно до даних опитувальника HAM-A, легка тривога відмічалась у 6 (30%), помірна – у 5 (25%), тяжка – у 9 (45%) хворих перед початком симптоматичної терапії. Згідно з показниками шкали MoCA, у 5 (25%) пацієнтів не виявлено когнітивних порушень, помірні когнітивні порушення діагностовано у 12

обстежених (60%), виражені — у 3-х хворих (15%). За результатами шкали MFIS, втому легкого ступеню виявлено у 2 (10%) пацієнтів, помірного – у 7 (35%), вираженого – у 9 (45%) та значно вираженого – у 2 (10%) хворих. Відповідно до даних ШАС, астенії не відмічено у 1 пацієнта (5%), астенію слабкого ступеню виявлено у 3 (15%), помірного — у 11 (55%) і вираженого — у 5 (25%).

В ході дослідження було проведено кореляційний аналіз між балами опитувальника PSQI, та шкал HAM-A, MoCA, ШАС та MFIS перед початком лікування. Виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між: даними шкали тривоги Гамільтона та балами Пітсбурзького опитувальника на визначення індексу якості сну як в основній групі ( $r=0,51$ ;  $p=0,02$ ) (рис. 5.1) так і в контрольній ( $r=0,56$ ;  $p=0,009$ ), показниками шкали тривоги Гамільтона та балами ШАС як в основній ( $r=0,83$ ;  $p<0,0001$ ) так і в контрольній ( $r=0,88$ ;  $p<0,0001$ ) групах. Отже, чим вищим був ступінь вираженості тривоги у хворих на РС, тим більш виражені вони мали розлади сну та рівень астенії. Водночас, в обох групах не встановлено достовірного зв'язку між балом за шкалою HAM-A та даними оцінки когнітивних показників за шкалою MoCA ( $p>0,05$ ), а також балом за шкалою MFIS.

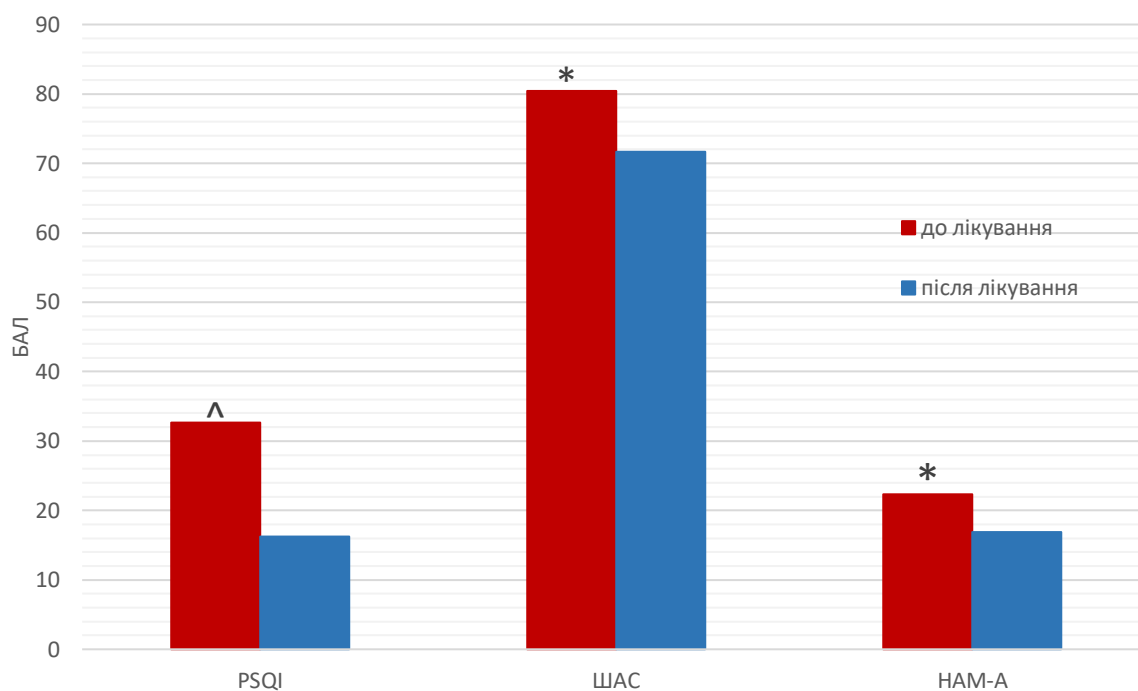


**Рис. 5.1.** Залежність між показниками шкали тривоги Гамільтона та балом за Пітсбурзьким опитувальником на визначення індексу якості сну у хворих основної групи.

Після курсу лікування в учасників дослідження основної групи спостерігалась позитивна динаміка в загальному самопочутті у вигляді зменшення

скарг на труднощі у засинанні, відсутності неспокійних нав'язливих думок, зниження ступеню тривоги та відчуття розслабленості. Учасники дослідження відмітили покращення якості сну у вигляді зменшення часу потрібного для засинання та міцний сон вже на 7-й день після початку терапії, покращення настрою, зниження або відсутність тривоги, зниження ступеню вираженості втоми, відчуття появи додаткової енергії. У 14 (70%) сон повністю нормалізувався у вигляді скорочення часу засинання, відсутності нав'язливих думок перед сном, відсутності розбитості в ранковий та денний час, зменшення втоми та загальної слабкості, відчуття збільшення енергії та покращення настрою. Проте, у більшості пацієнтів продовжували турбувати скарги на втомлюваність, зниження пам'яті та концентрації уваги. У пацієнтів контрольної групи не відмічалось позитивної динаміки, їх продовжували турбувати інсомнія та тривога.

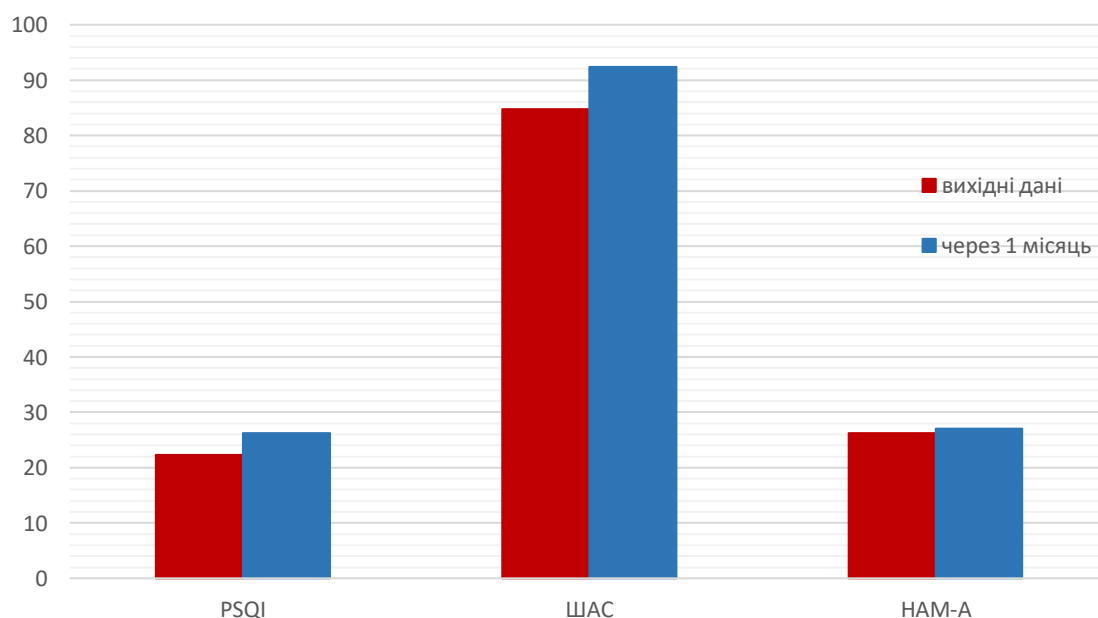
Відповідно до показників опитувальника PSQI, у обстежених хворих після курсу лікування КПКМ спостерігалось достовірне зниження балу з  $32,65 \pm 1,265$  до  $16,25 \pm 1,14$  ( $p < 0,0001$ ) (рис. 5.2), в той час як у контрольній групі було навпаки було відмічено підвищення балу за шкалою PSQI з  $22,35 \pm 4,75$  до  $26,25 \pm 3,45$  (рис. 5.3). Нормальний сон відмічався у 14 (70%) учасників дослідження, розлади сну легкого ступеню виявлено у 6 (30%) обстежених (рис. 5.4), а в контрольній групі у 10 (50%) були розлади сну легкого ступеню, у 8 (40%) – помірного та у 2 (10%) – тяжкого (рис. 5.5). Таким чином, у хворих основної групи виявлено достовірне покращення якості сну у вигляді зменшення частоти розладів сну помірного та вираженого ступенів.



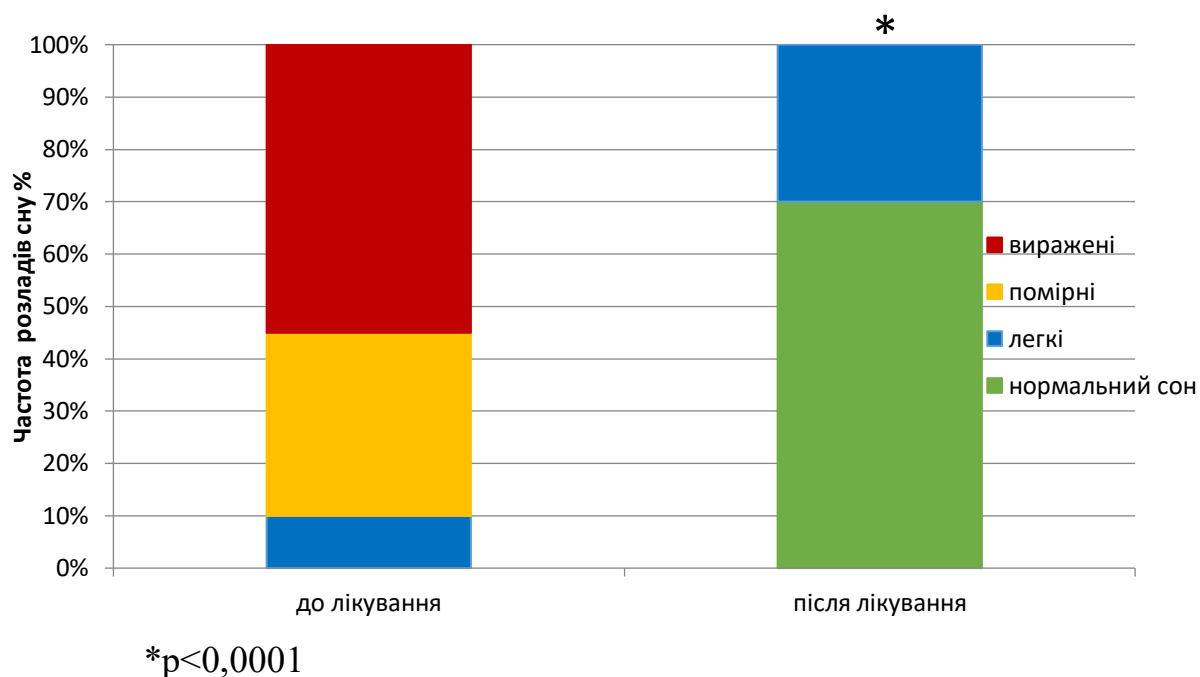
<sup>Λ</sup>p<0,0001

<sup>\*</sup>p<0,05

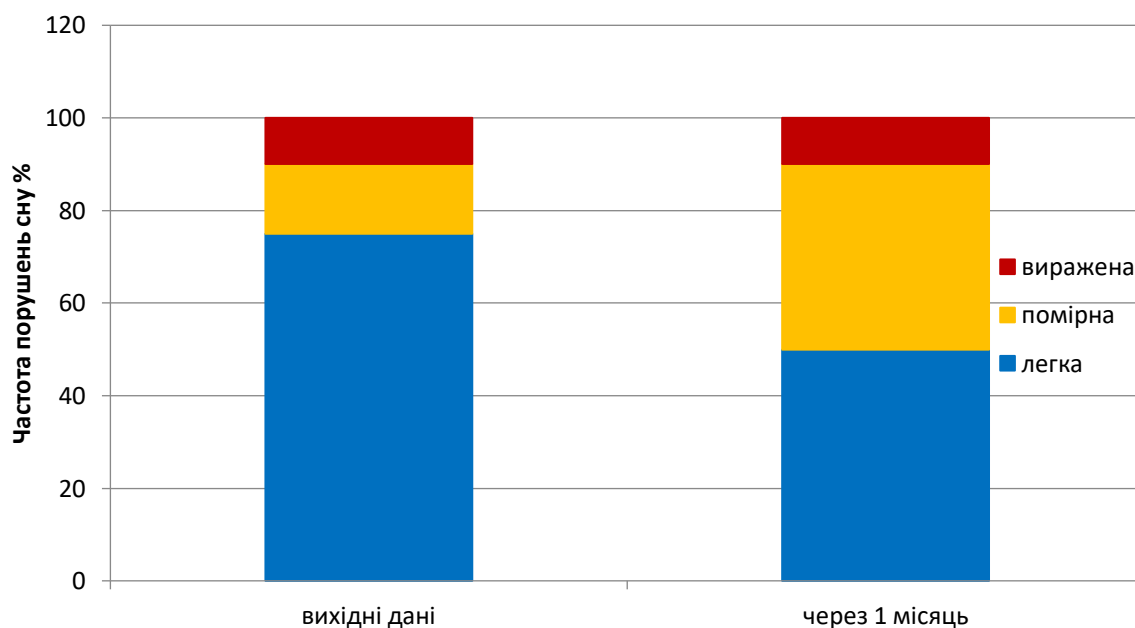
**Рис. 5.2.** Динаміка балів за Піттсбурзьким опитувальником на визначення індексу якості сну (PSQI), шкалою тривоги Гамільтона (HAM-A) та шкалою астеничного стану (ШАС) до та після лікування пацієнтів основної групи КПКМ.



**Рис. 5.3.** Динаміка балів за Піттсбурзьким опитувальником на визначення індексу якості сну (PSQI), шкалою тривоги Гамільтона (HAM-A) та шкалою астеничного стану (ШАС) пацієнтів контрольної групи без симптоматичної терапії.



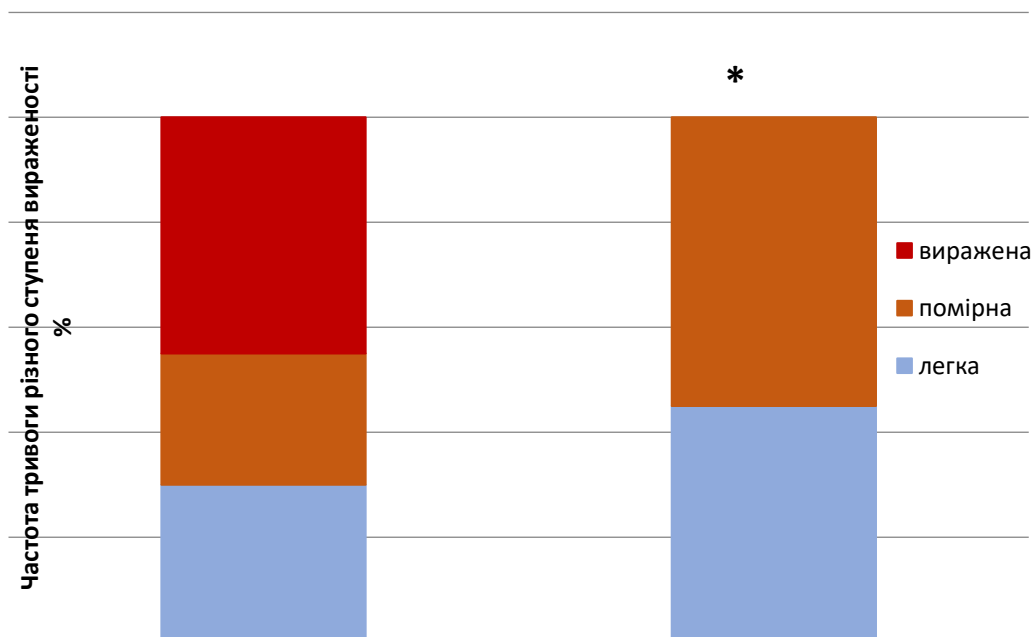
**Рис. 5.4.** Динаміка ступеня тяжкості розладів сну в основній групі на тлі лікування відповідно до даних Піттсбурзького опитувальника на визначення індексу якості сну (PSQI).



**Рис. 5.5.** Динаміка ступеня тяжкості розладів сну в контрольній групі відповідно до даних Піттсбурзького опитувальника на визначення індексу якості сну (PSQI).

Після пройденого курсу лікування у хворих основної групи достовірно знизився рівень тривоги з  $23,35 \pm 7,36$  до  $16,9 \pm 7,16$  ( $p=0,0027$ ) (рис. 5.2): згідно з

результатами дослідження за шкалою Гамільтона тривога легкого ступеню відмічалась у 9 (45%) та помірного – у 11 (55%) (рис. 5.4).



\* $p < 0,05$

**Рис. 5.6.** Динаміка вираженості тривоги серед хворих основної групи за даними шкали тривоги Гамільтона на тлі лікування.

На тлі симптоматичної терапії в учасників дослідження основної групи також достовірно знизився ступінь вираженості астенії ( $p=0,01$ ): покращились показники за опитувальником ШАС з  $83,35 \pm 18,92$  до  $68,40 \pm 16,61$ . Після проведеного курсу лікування динаміка вираженості астенії була наступною: у 3х хворих (15%) – відсутня астенія, у 6 (30%) – слабка астенія, у 10 (50%) – помірна астенія та у 1го (5%) – виражена астенія.

Слід зазначити, що КПКМ на протязі усього періоду лікування переносився добре, без побічних ефектів.

На фоні лікування в учасників дослідження не виявлено достовірної динаміки показників втоми згідно з результатами шкали MFIS (з  $43,70 \pm 3,90$  до  $39,50 \pm 3,23$ ;  $p > 0,05$ ), що, на нашу думку, обумовлено складними патофізіологічними передумовами виникнення даного прояву: локалізацією вогнищ демієлінізації у перивентрикулярно-субкортикальних ділянках півкуль головного мозку,

перивентрикулярно-субкортикальній ділянці у поєднанні з мозолистим тілом або лобними долями чи стовбуром головного мозку, наявності атрофії головного мозку, що призводить до дисфункції численних провідних шляхів, порушення зв'язків кори півкуль великого мозку з підкірковими структурами, ретикулярною формацією стовбура мозку, відповідальних за активацію кори, реалізацію моторної функції, поведінкову мотивацію, енергетичне та емоційне забезпечення, а також дисбалансом прооксидантно-антиоксидантної рівноваги [243].

В результаті лікування не відмічено достовірних змін в когнітивному статусі відповідно до шкали MoCA (з  $22,95 \pm 0,82$  до  $22,70 \pm 0,79$ ,  $p > 0,05$ ), оскільки виникнення та ступінь вираженості когнітивних порушень за умови РС тісно пов'язані з наявністю запальних явищ в нервовій системі, накопиченням нейродегенеративних та вогнищевих змін в головному мозку, пов'язаних із демієлінізаційним процесом [244].

## **Висновки до розділу 5**

1. Враховуючи отримані результати, застосування комбінованого препарату кризину та мелатоніну виявилось ефективним у лікуванні пацієнтів з РС за умови поєднання порушення сну та тривоги, сприяло нормалізації сну та зменшенню проявів тривоги та астенії, а відтак покращувало якість їх життя.
2. Зважаючи на гарний профіль безпеки, добру переносимість, відсутність міорелаксуючого ефекту та залежності, комбінований препарат кризину та мелатоніну може бути рекомендованим для застосування у лікуванні пацієнтів з коморбідністю тривоги та інсомнії.

*Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

2. Копчак О.О., Одінцева Т.А., Кобись Т.О. Досвід застосування препарату Валео-Дорм Дуо у лікуванні асоційованих з тривогою порушень сну у пацієнтів з розсіяним склерозом // 2020. 13. С.63-70. DOI: 10.26565/2312-5675-2020-



13-09 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавторами узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

**РОЗДІЛ VI**

**ПРОГНОСТИЧНА ОЦІНКА РОЗВИТКУ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ПСИХО-ЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЛОКАЛІЗАЦІЇ ВОГНИЩ ДЕМІЄЛІНІЗАЦІЇ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ**

Для визначення клініко-нейровізуалізаційних співвідношень у хворих на РС з когнітивними порушеннями, депресією, тривогою та розладами сну були оцінені дані по локалізації вогнищ демієлінізації в головному мозку в двох групах. В групі А когнітивні порушення були присутні у 62% (n=66), депресія – у 51% (n=54), тривога – у 69% (n=73) та розлади сну – у 38% (n=41). А в групі В когнітивні порушення були відмічені у 68% (n=21), депресія – у 45% (n=14), тривога – у 77% (n=24) та розлади сну – у 55% (n=17).

У обстежених пацієнтів була різна локалізація вогнищ демієлінізації. Серед пацієнтів групи В, порівняно з групою А, достовірно частіше були присутні атрофія головного мозку (p=0,0008) та вогнища в тім'яній (p=0,0109), потиличній долі (p=0,0055), перивентрикулярній зоні (p=0,0001), при поєднаному ураженні лобної долі з церебральною атрофією (p=0,0021), поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла (p=0,0327), поєднаному ураженні тім'яної долі та мозолистого тіла (p=0,0279) і при поєднаному ураженні скроневої долі з церебральною атрофією (p=0,0066) (див. таб. 6.1).

**Таблиця 6.1**

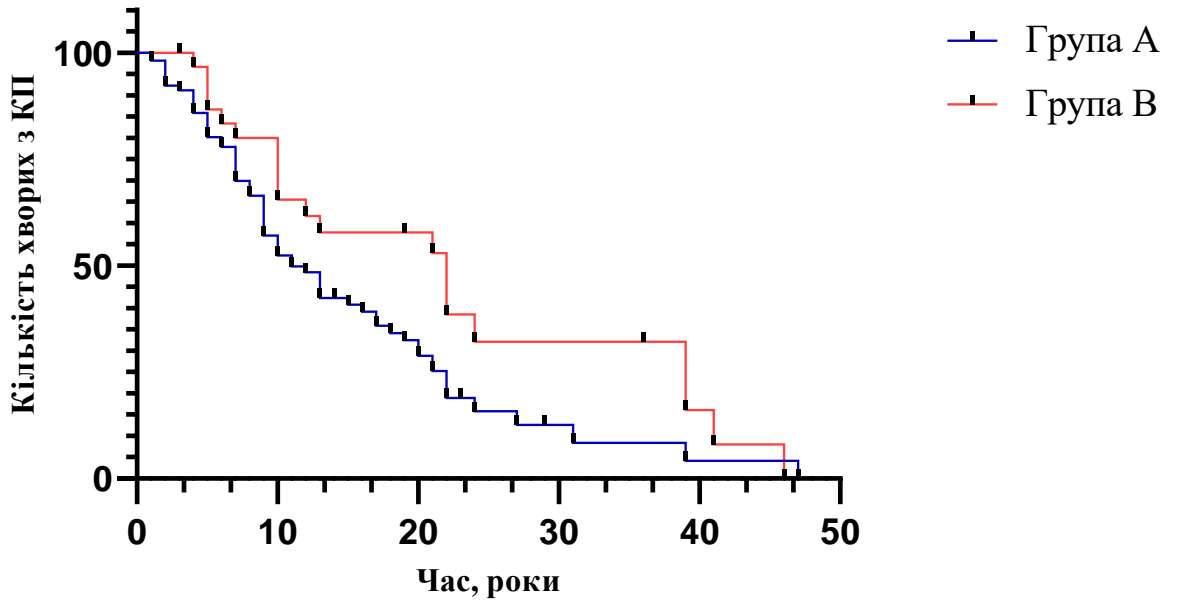
Частота ураження процесами демієлінізації різних ділянок головного мозку серед пацієнтів обох груп (n, %)

Уражена ділянка головного мозку	Група А (n=106)	Група В (n=31)	P
Лобна доля	73 (69)	24 (77)	0,3570
Скронева доля	54 (51)	18 (58)	0,4849
Тім'яна доля	41 (38)	20 (64)	0,0109
Потилична доля	3 (2)	5 (16)	0,0055

Мозолисте тіло	73 (69)	24 (77)	0,3570
Атрофія головного мозку	36 (34)	21 (68)	0,0008
Перивентрикулярна ділянка	99 (93)	28 (90)	0,0001
Мозочок	58 (55)	18 (58)	0,7415
Стовбур головного мозку	44 (41)	16 (51)	0,3186
Лобна доля + Атрофія головного мозку	27 (25)	17 (55)	0,0021
Лобна доля + Мозолисте тіло	42 (39)	19 (61)	0,0327
Скронева доля + Мозолисте тіло	44 (41)	16 (51)	0,3186
Тім'яна доля + Мозолисте тіло	32 (30)	16 (51)	0,0279
Скронева доля + Тім'яна доля	26 (24)	8 (26)	0,8848
Лобна доля + Скронева доля + Тім'яна доля	18 (17)	8 (26)	0,2704
Скронева доля + Атрофія головного мозку	17 (16)	12 (39)	0,0066
Тім'яна доля + Атрофія головного мозку	34 (32)	14 (45)	0,1205

Для прогностичної оцінки розвитку когнітивних порушень, депресії, тривоги та розладів сну при наявності вогнищ демієлінізації головного мозку певної локалізації визначали відносний ризик їх появи за допомогою методу оцінки ризику за показником відношення шансів (OR) з довірчим інтервалом 95% та методу Каплана-Майєра.

В ході дослідження було виявлено, що при прогресуючих формах РС у була достовірно вищою ймовірність виникнення когнітивних порушень, ніж при рецидивуючо-ремітуючому типі перебігу ( $p=0,0361$ ) (Рис 6.1).



**Рис. 6.1.** Вірогідність розвитку когнітивних порушень серед хворих обох груп.

Під час проведення оцінки ризику за показником відношення шансів, в групі А тенденція розвитку когнітивних порушень була вищою в 2,08 рази при наявності вогнищ в мозолистому тілі (OR=2,08 (0,89-4,86),  $p=0,0867$ ), в 2,04 рази при поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла (OR=2,04 (0,92-4,53),  $p=0,0793$ ), в 1,73 рази при поєднанні атрофії головного мозку з локалізацією вогнищ в лобній долі (OR=1,73 (0,68-3,35),  $p=0,2435$ ) та в 1,61 раз при поєднаному ураженні лобної та скроневої долей (OR=1,61 (0,68-3,78),  $p=0,2741$ )).

В групі В потенційний ризик розвитку когнітивних порушень був вищим в 4,5 рази при поєднаному ураженні скроневої та потиличної долей (OR=4,5 (0,47-42,97),  $p=0,1652$ ), в 2,5 рази при наявності вогнищ демієлінізації в потиличній долі (OR=2,5 (0,53-11,89),  $p=0,2438$ ), в 2 рази при поєднаному ураженні лобної та скроневої долей (OR=2,0 (0,43-9,26),  $p=0,3719$ ), в 2 рази при поєднаному ураженні лобної та тім'яної долей (OR=2,0 (0,43-9,26),  $p=0,3719$ ), та в 1,82 рази при демієлінізації в лобній долі (OR=1,82 (0,32-10,34),  $p=0,4954$ ). Отже, в обох групах пацієнтів не спостерігалось достовірного впливу певної локалізації вогнищ ураження на ризик виникнення КП.

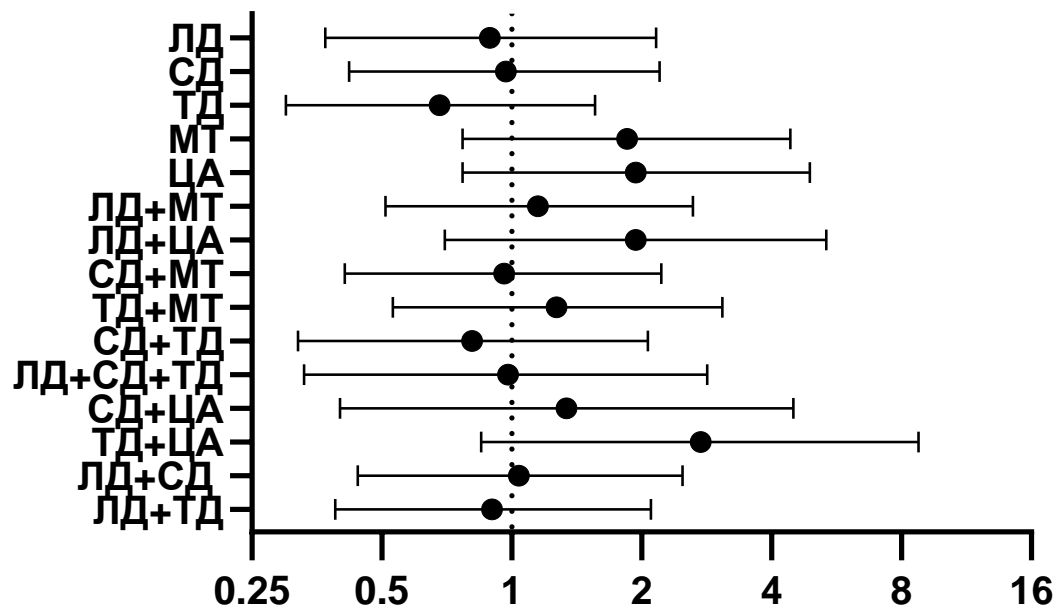
Також був оцінений ризик розвитку уражень окремих когнітивних доменів в обох групах. В групі А прогностична оцінка розвитку зниження пам'яті достовірно залежала від наявності атрофії головного мозку в поєднанні з ураженням тім'яної долі (OR=2,74 (0,85-8,77),  $p < 0,0001$ ). Поєднання атрофії головного мозку з ураженням лобної долі (OR=1,94 (0,7-5,36),  $p=0,1961$ ), ураження скроневої долі в поєднанні з церебральною атрофією (OR=1,34 (0,4-4,5),  $p=0,6336$ ), наявність атрофії головного мозку (OR=1,94 (0,77-4,91),  $p=0,1554$ ) та ураження мозолистого тіла (OR=1,85 (0,77-4,42),  $p=0,1651$ ) формували тенденцію до підвищеного ризику зниження пам'яті серед учасників дослідження (Рис. 6.2). Вірогідність розвитку зниження пам'яті була достовірно вищою при наявності комбінації вогнищевого ураження тім'яної долі та наявності атрофії головного мозку ( $p=0,0029$ ) (Рис. 6.3).

Тенденція до підвищеного ризику зниження уваги у хворих групи А була відмічена при ураженні тім'яної долі (OR=2,23 (0,97-5,09),  $p=0,0559$ ), поєднаному ураженні скроневої та тім'яної долей (OR=2,18 (0,87-5,45),  $p=0,1308$ ), одночасному ураженні лобної, скроневої та тім'яної долей (OR=2,0 (0,73-5,48),  $p=0,1732$ ) та поєднанні мозкової атрофії з демієлінізацією в тім'яній долі (OR=1,93 (0,76-4,86),  $p=0,1627$ ).

В групі А статистично значима прогностична оцінка ризику розладів виконавчих функцій / зорово-просторової орієнтації виявлена лише при наявності вогнищ в лобній та тім'яній долях (OR=3,68 (1,36-10,0),  $p=0,0080$ ). Вищі шанси розвитку порушень виконавчих функцій відмічались при наявності вогнищ у лобній, скроневої та тім'яній долях (OR=2,67 (0,72-9,9),  $p=0,1313$ ), поєднаному ураженні лобної та скроневої долей (OR=2,3 (0,88-6,01),  $p=0,0840$ ), поєднаному ураженні тім'яної долі та мозолистого тіла (OR=2,3 (0,88-6,01),  $p=0,0840$ ) та демієлінізації мозолистого тіла (OR=1,98 (0,82-4,76),  $p=0,1238$ ) (Рис. 6.4).

Серед пацієнтів групи А при одночасному ураженні лобної та тім'яної долі (OR=1,92 (0,6-4,45),  $p=0,1248$ ), вогнищах в тім'яній долі та мозолистому тілі (OR=1,71 (0,73-4,01),  $p=0,2161$ ), ураженні мозолистого тіла (OR=1,53 (0,6-3,89),  $p=0,3699$ ) та лобної долі (OR=1,38 (0,56-3,44),  $p=0,5346$ ) формували тенденцію до підвищеного ризику зниження вербальної біглості серед учасників дослідження.

В групі А ризик розвитку розладів абстрактного мислення вищий за наявності вогнищ демієлінізації в мозолистому тілі (OR=1,86 (0,79-4,34), p=0,1504), поєднаному ураженні тім'яної доли та мозолистого тіла (OR=1,87 (0,83-4,21), p=0,1310), одночасному ураженні лобної доли та мозолистого тіла (OR=1,85 (0,85-3,99), p=0,1181) та вогнища в тім'яній долі (OR=1,58 (0,73-3,41), p=0,2404).



ЛД – лобна доля, СД – скронева доля, ТД – тім'яна доля, МТ – мозолисте тіло, ЦА – церебральна атрофія

**Рис. 6.2** Прогностична оцінка ризику розвитку порушень пам'яті у хворих на рецидивуючо-ремітуючий РС в залежності від локалізації вогнищ демієлінізації (оцінка відношення шансів та довірчий інтервал 95% – OR(95%CI).

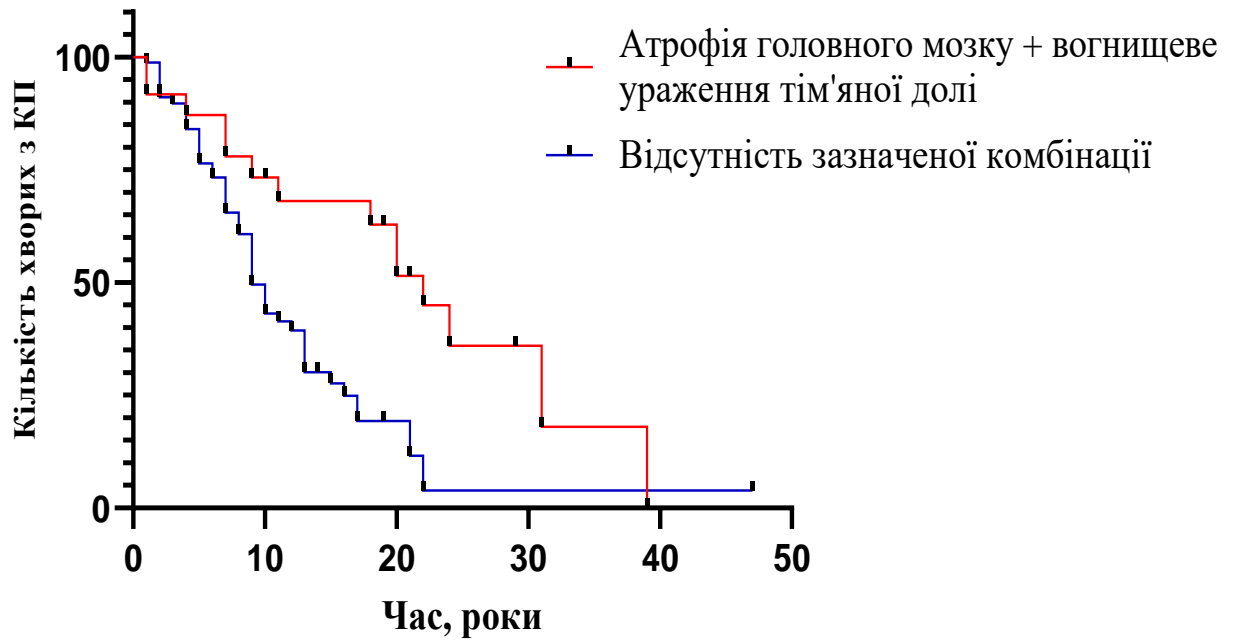
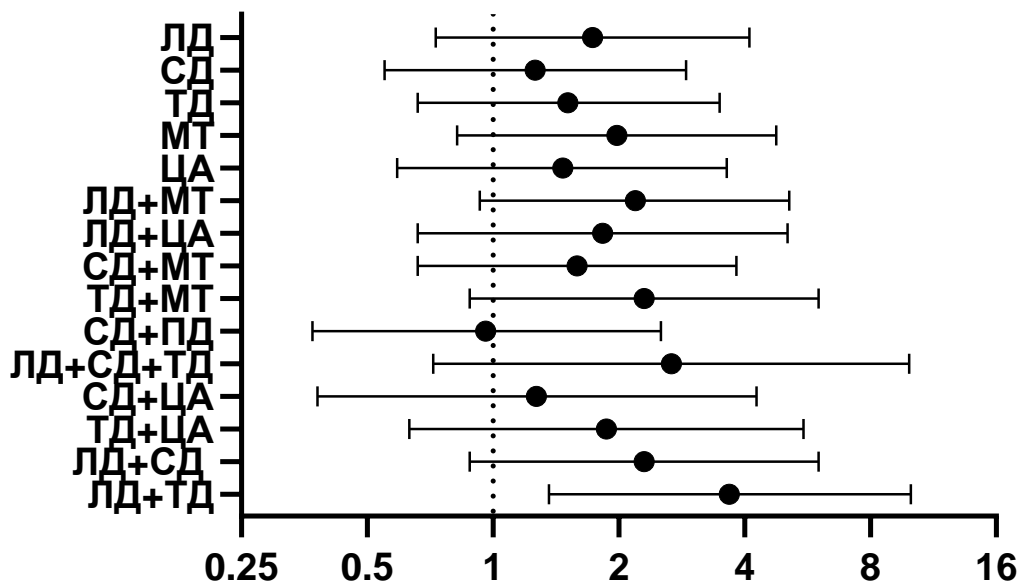


Рис. 6.3. Вірогідність розвитку порушень пам'яті серед хворих з РРРС.



ЛД – лобна доля, СД – скронева доля, ТД – тім'яна доля, МТ – мозолисте тіло, ЦА – церебральна атрофія

Рис. 6.4 Прогностична оцінка ризику розвитку порушень виконавчих функцій у хворих на рецидивуючо-ремітуючий РС в залежності від локалізації

вогнищ демієлінізації (оцінка відношення шансів та довірчий інтервал 95% – OR(95%CI).

В групі В розвиток порушень пам'яті достовірно залежав від наявності поєданого ураження скроневої долі та мозолистого тіла (OR=17,33 (2,92-103,02),  $p=0,0006$ ) та наявності вогнищ в тім'яній долі (OR=7,5 (1,14-49,26),  $p=0,0239$ ). Тенденція до розвитку розладів пам'яті відмічалась при ураженні скроневої і тім'яної долей (OR=2,47 (0,25-24,46),  $p=0,4285$ ), поєданому ураженні лобної, скроневої і тім'яної долей (OR=2,47 (0,25-24,46),  $p=0,4285$ ), наявності вогнищ в лобній та тім'яній долях (OR=3,5 (0,56-21,81),  $p=0,1656$ ) та при ураженні тім'яної долі та мозолистого тіла (OR=3,5 (0,56-21,81),  $p=0,1656$ ) (Рис. 6.4).

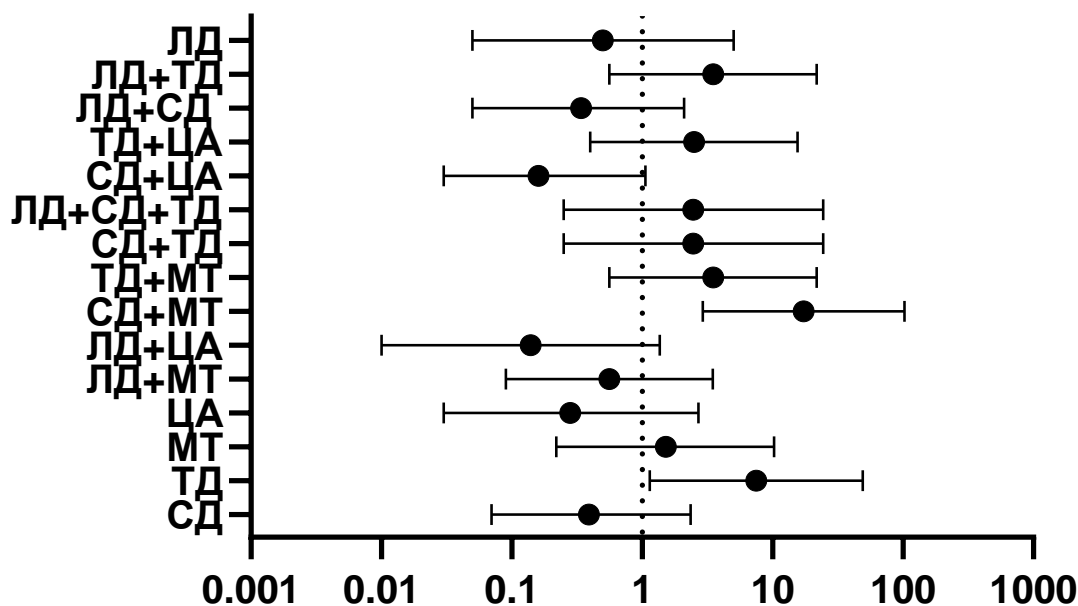
Серед пацієнтів групи В ризик розвитку зниження уваги був вищим за наявності вогнищ демієлінізації в тім'яній долі (OR=3,33 (0,34-32,96),  $p=0,2834$ ), поєданому ураженні скроневої та тім'яної долей (OR=4,0 (0,61-24,46),  $p=0,1315$ ), ураженні лобної, скроневої і тім'яної долей (OR=4,0 (0,61-24,46),  $p=0,1315$ ), наявності вогнищ в лобній та тім'яній долях (OR=2,17 (0,33-14,06),  $p=0,4113$ ) та при поєданому ураженні тім'яної долі та мозолистого тіла (OR=2,17 (0,33-14,06),  $p=0,4113$ ).

У пацієнтів групи В ризик виникнення розвитку розладів виконавчих функцій / зорово-просторової орієнтації залежав від наявності вогнищ в лобній та скроневої долях (OR=4,95 (0,99-24,87),  $p=0,0443$ ). А підвищений ризик розвитку порушення виконавчих функцій / зорово-просторової орієнтації був виявлений при поєданому ураженні скроневої та потиличної долей (OR=4,5 (0,47-42,97),  $p=0,1656$ ), поєданому ураженні лобної, скроневої і тім'яної долей (OR=4,5 (0,47-42,97),  $p=0,1656$ ), наявності вогнищ в тім'яній долі та мозолистому тілі (OR=5,0 (0,74-33,78),  $p=0,7393$ ) та при ураженні лобної долі (OR=4,0 (0,69-23,23),  $p=0,1094$ ).

Підвищений ризик розвитку вербальних розладів в групі В був пов'язаний з наявністю вогнищ в лобній долі та мозолистому тілі (OR=6,0 (0,62-57,68),  $p=0,0920$ ), при окремому ураженні лобної долі (OR=2,47 (0,25-24,46),  $p=0,4285$ ) та мозолистого тіла (OR=2,47 (0,25-24,46),  $p=0,4285$ ) та за умови поєданого ураження лобної і скроневої долей (OR=2,95 (0,48-18,34),  $p=0,2331$ ).



В групі В вищий ризик виникнення порушень абстрактного мислення був відмічений при поєднаному ураженні скроневої та тім'яної долей (OR=4,5 (0,47-42,97), p=0,1652), наявності демієлінізації в лобній, скроневій та тім'яній долях (OR=4,5 (0,47-42,97), p=0,1652) та при ураженні лобної і скроневої долей (OR=3,79 (0,75-19,04), p=0,0966).



ЛД – лобна доля, СД – скронева доля, ТД – тім'яна доля, МТ – мозолисте тіло, ЦА – церебральна атрофія

**Рис. 6.4** Прогностична оцінка ризику розвитку порушень пам'яті у хворих з прогресуючими формами РС в залежності від локалізації вогнищ демієлінізації (оцінка відношення шансів та довірчий інтервал 95% – OR(95%CI).

Також був проведений аналіз можливого розвитку психоемоційних розладів в залежності від локалізації вогнищ демієлінізації в головному мозку в обох групах. Ризик розвитку депресії в групі А був більшим за наявності атрофії головного мозку та вогнищ у тім'яній долі (OR=1,84 (0,72-4,45), p=0,1979), поєднання церебральної атрофії та ураження лобної долі (OR=1,71 (0,71-4,12), p=0,2279) та за наявності вогнищ в мозолистому тілі (OR=1,51 (0,66-3,49), p=0,3300). А в групі В ризик розвитку депресії був вищим при ураженні мозолистого тіла (OR=3,24 (0,57-18,38), p=0,1735), поєднаному ураженні скроневої долі та мозолистого тіла (OR=2,63 (0,57-12,0), p=0,2077), наявності вогнищ в скроневій долі (OR=2,23 (0,5-

10,0),  $p=0,2913$ ), поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла ( $OR=1,55$  (0,34-6,94),  $p=0,5675$ ) та при наявності демієлінізації в лобній і скроневих долях ( $OR=1,47$  (0,33-6,43),  $p=0,6109$ ).

Достовірно ризик розвитку тривоги в групі А залежав від наявності ураження лобної та скроневої долей ( $OR=2,67$  (1,15-6,17),  $p=0,0202$ ). Тенденція до розвитку тривоги відмічалась при вогнищевому ураженні скроневої долі ( $OR=1,65$  (0,72-3,77),  $p=0,2381$ ) та поєднаному ураженні тім'яної долі та мозолистого тіла ( $OR=1,57$  (0,64-3,86),  $p=0,3282$ ) (Рис. 6.16). В групі В вищі шанси розвитку тривоги були при ураженні мозолистого тіла ( $OR=1,52$  (0,22-10,3),  $p=0,6666$ ), тім'яної долі ( $OR=1,05$  (0,19-5,76),  $p=0,9552$ ), та при поєднанні ураження скроневої долі з атрофією головного мозку ( $OR=0,8$  (0,14-4,42),  $p=0,7979$ ).

В групі А шанси розвитку розладів сну були вищими при локалізації вогнищ в мозолистому тілі ( $OR=1,3$  (0,55-3,09),  $p=0,5496$ ), наявності атрофії головного мозку та ураженні скроневої долі ( $OR=0,84$  (0,29-2,48),  $p=0,7545$ ) і при поєднаному ураженні тім'яної долі та мозолистого тіла ( $OR=1,01$  (0,44-2,31),  $p=0,9746$ ). В групі В тенденція до розвитку розладів сну відмічалась при наявності атрофії головного мозку ( $OR=4,67$  (0,92-23,79),  $p=0,0552$ ), атрофії головного мозку з ураженням лобної долі ( $OR=4,32$  (0,95-19,58),  $p=0,0522$ ), церебральній атрофії з вогнищами в скроневій долі ( $OR=2,22$  (0,5-9,96),  $p=0,2930$ ) та при ураженні мозолистого тіла ( $OR=1,87$  (0,34-10,25),  $p=0,4691$ ).

### **Висновки до розділу 6**

1. При прогресуючих формах перебігу РС ймовірність розвитку когнітивних порушень достовірно вища.
2. Прогностична оцінка розвитку порушень пам'яті у хворих на РРРС достовірно залежала від наявності атрофії головного мозку в поєднанні з ураженням тім'яної долі ( $OR=2,74$  (0,85-8,77),  $p < 0,0001$ ), а у пацієнтів з прогресуючими формами РС – від наявності поєданого ураження скроневої долі та мозолистого тіла ( $OR=17,33$  (2,92-103,02),  $p=0,0006$ ) та наявності вогнищ в тім'яній долі ( $OR=7,5$  (1,14-49,26),  $p=0,0239$ ).

3. Прогностична оцінка розвитку розладів виконавчих функцій / зорово-просторової орієнтації у хворих на рецидивуючо-ремітуючий РС достовірно залежала від наявності вогнищ в лобній та тім'яній долях (OR=3,68 (1,36-10,0), p=0,0080), у хворих з прогресуючими типами перебігу РС – від ураження лобної та скроневої долей (0,99-24,87), p=0,0443).
4. Достовірних даних щодо залежності потенційного розвитку розладів уваги, вербальних функцій та абстрактного мислення від локалізації вогнищ демієлінізації не було виявлено серед пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу, водночас, в групі хворих з прогресуючими формами РС комбіноване ураження лобної долі та мозолистого тіла було асоційоване з ризиком виникнення вербальних розладів (OR=6,0 (0,62-57,68), p=0,0920), ризик зниження абстрактного мислення був пов'язаний з наявністю вогнищ в лобній та скроневої долях (OR=3,79 (0,75-19,04), p=0,0966).
5. В обох групах не було виявлено залежності між ризиком розвитку депресії та даними нейровізуалізації. Ризик розвитку тривоги у хворих на рецидивуючо-ремітуючий РС залежав від наявності ураження лобної та скроневої долей (OR=2,67 (1,15-6,17), p=0,0202), в групі пацієнтів з прогресуючими формами РС не було виявлено залежності між ризиком розвитку тривоги та локалізацією вогнищ в головному мозку.
6. В групі хворих з прогресуючими формами РС ризик розвитку розладів сну залежав від наявності атрофії головного мозку (OR=4,67 (0,92-23,79), p=0,0552) та при поєднанні церебральної атрофії з ураженням лобної долі (OR=4,32 (0,95-19,58), p=0,0522). У пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим РС не виявлено достовірного зв'язку між ризиком розвитку порушень сну та локалізацією вогнищ ураження на МРТ.

## ВИСНОВКИ

1. Запропоновано нове вирішення актуальної науково-медичної проблеми, що полягає в оптимізації методів діагностики та лікування хворих на РС з проявами когнітивних порушень (КП), психоемоційних розладів та інсомнії різного ступеню вираженості, спираючись на аналіз соціально-демографічних показників, клініко-неврологічних характеристик захворювання, даних обстеження когнітивного та психоемоційного статусу, результатів нейровізуалізаційних досліджень, змін когнітивного та психоемоційного статусу пацієнтів на тлі застосування симптоматичної терапії розладів сну, асоційованих з тривогою.
2. Встановлено, що достовірно на ступінь вираженості когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом впливали низький рівень освіти ( $p=0,0279$ ), кількість загострень ( $p=0,0028$ ) та наявність депресії ( $p=0,0070$ ), в той час, як у хворих з прогресуючими типами перебігу на вираженість когнітивних порушень здійснювали вплив відсутність партнера ( $p=0,0058$ ) та тютюнопаління ( $p=0,0428$ ).
3. Визначено особливості виникнення розладів в окремих когнітивних доменах у хворих на розсіяний склероз при балі MoCA $\geq$ 26 в залежності від типу перебігу. При рецидивуючо-ремітуючому типі перебігу найчастіше спостерігались розлади виконавчих функцій ( $p=0,0013$ ), в той час, як при прогресуючих формах з більшою частотою відмічалось зниження пам'яті ( $p=0,0233$ ).
4. Доведено, що при рецидивуючо-ремітуючому РС розлади виконавчих функцій асоційовані з ураженням лобної, тім'яної долей та мозолистого тіла; порушення абстрактного мислення – з наявністю вогнищ в лобній долі, мозолистого тіла та комбінованому ураженні лобної долі та мозолистого тіла; уваги – з вогнищевим ураженням лобної, скроневої часток, мозолистого тіла, з наявністю атрофії головного мозку, з поєднаним ураженням лобної долі та мозолистого тіла; зниження пам'яті – з локалізацією вогнищ у тім'яній долі, мозолистого тіла, комбінованим ураженням скроневої долі та мозолистого

тіла та одночасною локалізацією вогнищ в лобній та тім'яній долях; вербальні розлади – з наявністю атрофії головного мозку, комбінованим ураженням лобної долі та мозолистого тіла, поєднаним ураженням тім'яної долі та мозолистого тіла. У пацієнтів з прогресуючими формами РС зниження пам'яті було пов'язане з поєднаним ураженням лобної долі та мозолистого тіла; розлади виконавчих функцій – з локалізацією вогнищ в лобній долі.

5. Доведено, що при рецидивуючо-ремітуючому РС на вираженість депресії впливали наявність когнітивних порушень ( $p=0,0070$ ), тривоги ( $p=0,0107$ ), розладів сну ( $p=0,0291$ ) та ступінь інвалідизації за шкалою EDSS ( $p=0,0379$ ); на вираженість тривоги здійснювали вплив наявність розладів сну ( $p=0,0033$ ) та тяжкість депресії ( $p=0,0107$ ), а розлади сну частіше зустрічались при наявності тривоги ( $p=0,0033$ ) та депресії ( $p=0,0291$ ). У пацієнтів з прогресуючими формами РС сімейний стан ( $p=0,0058$ ) та тютюнопаління ( $p=0,0428$ ) впливали на вираженість депресії, на вираженість тривоги впливали наявність розладів сну ( $p=0,0208$ ) та відсутність хобі ( $p=0,0388$ ), а розлади сну частіше відмічались за наявності тривоги ( $p=0,0208$ ) та відсутності хобі ( $p=0,0388$ ).
6. Серед пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим РС виявлено асоціацію між наявністю депресії та атрофією головного мозку ( $p=0,0296$ ), поєднаному ураженні мозолистого тіла з лобною ( $p=0,0119$ ) та скроневою ( $p=0,0315$ ) долями; присутність тривоги була асоційована з комбінованим ураженням лобної та тім'яної доль ( $p=0,0183$ ). Визначено, що розлади сну були асоційовані з вогнищевим ураженням лобної долі ( $p=0,0321$ ) та поєднаним ураженням лобної долі та мозолистого тіла ( $p=0,0335$ ) у хворих на рецидивуючо-ремітуючий РС. В групі пацієнтів з прогресуючими типами РС розлади сну були пов'язані з наявністю вогнищ в лобній ( $p=0,0025$ ), тім'яній ( $p=0,0003$ ) долях, атрофією головного мозку ( $p<0,0001$ ) та поєднаним ураженням лобної долі з атрофією головного мозку ( $p=0,0008$ ).

7. Застосування комбінованого препарату кризину та мелатоніну достовірно знижувало бал за Піттсбурзьким опитувальником якості сну з  $32,65 \pm 1,265$  до  $16,25 \pm 1,14$  ( $p < 0,0001$ ), рівень тривоги за балом шкали тривоги Гамільтона з  $23,35 \pm 7,36$  до  $16,9 \pm 7,16$  ( $p = 0,0027$ ) та рівень астенії з  $83,35 \pm 18,92$  до  $68,40 \pm 16,61$  ( $p = 0,01$ ) у хворих з рецидивуючо-ремітуючим РС, що опосередковано позитивно впливало на стан когнітивних функцій.
8. Спрогнозовано появу немоторних розладів у хворих на РС. При прогресуючих типах перебігу РС ймовірність розвитку когнітивних порушень достовірно була вища, ніж при рецидивуючо-ремітуючому типі перебігу ( $p = 0,0361$ ).

## НАУКОВА НОВИЗНА

1. Вперше встановлено наявність прихованих порушень в окремих когнітивних доменах у пацієнтів з різними типами перебігу розсіяного склерозу при загальному балі за шкалою MoCA $\geq$ 26: розлади виконавчих функцій при рецидивуючо-ремітуючому РС та зниження пам'яті при прогресуючих формах РС.
2. Вперше описані особливості інсомнії у хворих з різними типами розсіяного склерозу та їх взаємозв'язок з когнітивними порушеннями та психоемоційними розладами: при РРРС присутність розладів сну залежала від наявності тривоги та депресії, а за прогресуючих форм РС – від тривоги та відсутності хобі.
3. Вперше проаналізовано залежність між присутністю розладів сну та результатами нейровізуалізаційного обстеження: в групі з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу розлади сну частіше зустрічались при ізольованому ураженні лобної долі та поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла; в групі з прогресуючими формами РС розлади сну були пов'язані з наявністю вогнищ в лобній, тім'яній долях, мозолистому тілі, атрофією головного мозку, одночасним ураженням лобної долі та мозолистого тіла та комбінації вогнищ в лобній долі з атрофією головного мозку.
4. Вперше показана ефективність комбінованого препарату кризину та мелатоніну у симптоматичному лікуванні розладів сну та тривоги різного ступеню тяжкості у хворих на розсіяний склероз.
5. Було деталізовано когнітивні порушення в окремих доменах у хворих на розсіяний склероз в залежності від присутності різних чинників ризику, а саме, немодифікованих (вік, стать), модифікованих (чинники пов'язані зі способом життя (паління, рівень освіти, сімейний стан, наявність роботи та хобі) та чинників самого захворювання (тип перебігу, моторний дефіцит, депресія, тривога, розлади сну, тривалість захворювання, кількість загострень, вік дебюту). Уточнено взаємозв'язок між характером

когнітивних порушень в окремих доменах та нейровізуалізаційними даними у пацієнтів в залежності від клінічних характеристик розсіяного склерозу.

6. Встановлено, що вираженість когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим РС залежала від: депресії, кількості загострень та наявності вищої освіти; в той час, у хворих з прогресуючими типами перебігу РС – від сімейного стану та тютюнопаління. Серед обстежуваних пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом було виявлено негативний кореляційний зв'язок між балом шкали МоСА та балом за шкалою Бека, балом EDSS та з кількістю загострень, водночас, в групі хворих з прогресуючими типами перебігу РС було виявлено негативний кореляційний зв'язок між балом шкали МоСА та балом за шкалою Бека та балом EDSS. В групі з рецидивуючо-ремітуючим типом на вираженість депресії впливали наявність когнітивних порушень, тривоги, розладів сну та ступінь тяжкості інвалідизації, а у пацієнтів з прогресуючими формами РС – сімейний стан та тютюнопаління. У хворих з рецидивуючо-ремітуючим типом на вираженість тривоги впливали наявність розладів сну, депресії, в той час як, у пацієнтів з прогресуючими типами перебігу РС на вираженість тривоги впливала наявність розладів сну та відсутність хобі.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дисертаційній роботі акцентовано увагу на прихованих немоторних симптомах розсіяного склерозу, з метою виявлення яких до схеми комплексного обстеження слід включити опитувальники для оцінки когнітивного та психоемоційного статусу – MoCA, BDI, HAM-A та PSQI, навіть за відсутності активних скарг у пацієнта.
2. Використання результатів даної роботи дозволить спрогнозувати виникнення когнітивних порушень, психоемоційних розладів та інсомнії у хворих на розсіяний склероз, спираючись на нейровізуалізаційні дані та виявлені фактори ризику.
3. В комплексній терапії пацієнтів з розсіяним склерозом на додаток до препаратів, що модифікують перебіг захворювання, доцільно застосовувати симптоматичну терапію у вигляді комбінованого препарату кризину та мелатоніну, враховуючи продемонстровану його ефективність у підвищенні якості сну та зниженні проявів тривоги, що опосередковано впливає на когнітивні функції, тим самим поліпшуючи загальне самопочуття та якість життя хворого.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Walton V., King R., Rechtman L., Kaye W., Leray E., Marrie R.A., Robertson N., La Rocca N., Uitdehaag B., van der Mei I., Wallin M., Helme A., Napier C.A., Rijke N., Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*. – 2020. – 14. – P.1816-1821. DOI: 10.1177/1352458520970841
2. 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, 22. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01045-3>
3. Gil-González I., Martín-Rodríguez A., Conrad R., Pérez-San-Gregorio M.A. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2020. 10: e041249. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041249>
4. Olsson T. et al., 2017; Tedeholm H. et al., 2015; Ozakbas S, Turkoglu R, Tamam Y, Terzi M, Taskapilioglu O, Yucesan C, Baser HL, Gencer M, Akil E, Sen S, Turan OF, Sorgun MH, Yigit P, Turkes N. Prevalence of and risk factors for cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Multi-center, controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 May; 22:70-76. doi: 10.1016/j.msard.2018.03.009
5. Benedict R.H., Amato M.P., Boringa J., Brochet B., Foley F., Fredrikson S., Hamalainen P., Hartung H., Krupp L., Penner I., Reder A.T., Langdon D. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation // *BMC Neurology*. – 2012. – 12:55. DOI: 10.1186/1471-2377-12-55
6. De Medeiros Rimkus C., Steenwijk M.D., Frederik Barkhof F. Causes, effects and connectivity changes in MS-related cognitive decline // *Dement Neuropsychol*. – 2016. – 10(1). – P. 2-11. DOI: 10.1590/S1980-57642016DN10100002
7. Elshebawy H., Fahmy E.M., Elfayoumy N.M., Abdelalim A.M., Ismail R.S. Clinical predictors to cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 57 (38). 2021. <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00292-6>

8. Ruano L., Portaccio E., Goretti B., Nicolai C., Severo M., Patti F., Cilia S., Gallo P., Grossi P., Ghezzi A., Roscio M., Mattioli F., Stampatori C., Trojano M., Viterbo R.G., Amato M.P. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes // *Mult Scler.* 2017. 23(9). P.1258-1267. DOI: 10.1177/1352458516674367
9. Santos T., Pinheiro J., Barros P. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis // *European Neurological Review.* – 2015. – 10(2) – P. 157-63. DOI:10.17925/ENR.2015.10.02.157
10. Ntoskou K., Messinis L., Nasios G., Martzoukou M., Makris G., Panagiotopoulos E., Papathanasopoulos P. Cognitive and Language Deficits in Multiple Sclerosis: Comparison of Relapsing Remitting and Secondary Progressive Subtypes. *The Open Neurology Journal.* 2018. 12. P.19-30. DOI:10.2174/1874205X01812010019
11. Rosti-Otajärvi E, Ruutiainen J, Huhtala H, Hämäläinen P. Cognitive performance profile in different phenotypes of MS with cognitive complaints. *Mult Scler Relat Disord.* 2014 Jul;3(4):463-72. doi: 10.1016/j.msard.2014.01.003
12. Pitteri M., Romualdi C., Magliozzi R., Monaco S., Calabrese M. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study. *Multiple Sclerosis.* 2017. 23(6). P. 848-854. DOI: 10.1177/1352458516665496
13. McNicholas N., O'Connell K., Yap S.M., Killeen R.P., Hutchinson M., McGuigan C. Cognitive dysfunction in early multiple sclerosis: a review. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2018. 111(6). P. 359–364. DOI: 10.1093/qjmed/hcx070
14. Leavitt V.M., Brandstadter R., Fabian M., Katz Sand I., Klineova S., Krieger S., Lewis C., Lublin F., Miller A., Pelle G., Buyukturkoglu K., De Jager P.L., Li P., Riley C.S., Tsapanou A., Sumowski J.F. Dissociable cognitive patterns related to depression and anxiety in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020 Sep;26(10):1247-1255. doi: 10.1177/1352458519860319

15. Pravatà E., Rocca M.A., Valsasina P., Riccitelli G.C. Gobbi C., Comi G., Falini A., Filippi M. Gray matter atrophy, cognitive impairment, and depression in patients with multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2017. – 23(14). – P.1864-1874. DOI: 10.1177/1352458517692886
16. Korakas N., Tsolaki M. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review of Neuropsychological Assessments // *Cognitive And Behavioral Neurology*. – 2016. – 29(2). – P. 55–67. DOI: 10.1097/WNN.0000000000000097
17. Glukhovskiy L, Kurz D, Brandstadter R, Leavitt VM, Krieger S, Fabian M, Katz Sand I, Klineova S, Riley CS, Lublin FD, Miller AE, Sumowski JF. Depression and cognitive function in early multiple sclerosis: Multitasking is more sensitive than traditional assessments. *Mult Scler*. 2021. 27(8). P.1276-1283. doi: 10.1177/1352458520958359
18. Eijlers AJC, van Geest Q, Dekker I, Steenwijk MD, Meijer KA, Hulst HE, Barkhof F, Uitdehaag BMJ, Schoonheim MM, Geurts JGG. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain*. 2018. 141(9). P. 2605-2618. DOI: 10.1093/brain/awy202
19. Sjøgård M., Wens V., Van Schependom J., Costers L., D'hooghe M., D'haeseleer M., Woolrich M., Goldman S., Nagels G., De Tiège X. Brain dysconnectivity relates to disability and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Human Brain Mapping*. 2020. 42 (3). P. 626-643. <https://doi.org/10.1002/hbm.25247>
20. Baird J.F., Cederberg K.L.J., Sikes E.M., et al. Changes in Cognitive Performance With Age in Adults With Multiple Sclerosis. *Cogn Behav Neurol*. 2019;32(3):201-207. doi:10.1097/WNN.0000000000000200
21. Grzegorski T., Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research. *Rev Neurosci*. 2017. 28(8). P. 845-860. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0011
22. Jakimovski D., Weinstock-Guttman B., Roy S., Jaworski M. III, Hancock L., Nizinski A., Srinivasan P., Fuchs T.A., Szigeti K., Zivadinov R., Benedict R.H.B. Cognitive Profiles of Aging in Multiple Sclerosis // *Front. Aging Neurosci.*, 2019. Vol 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00105>

23. Lin S.J., Lam J., Beveridge S., Vavasour I., Traboulsee A., Li D.K.B., MacKay A., McKeown M., Kosaka B. Cognitive Performance in Subjects With Multiple Sclerosis Is Robustly Influenced by Gender in Canonical-Correlation Analysis. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. published online. 2016. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.16040083
24. Sumowski J.F., Leavitt V.M. Cognitive reserve in multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis*. – 2013. – 19. – P.1122-1127. DOI: 10.1177/1352458513498834
25. Achiron A., Chapman J., Magalashvili D., Dolev M., Lavie M., Bercovich E., Polliack M., Doniger G.M., Stern Y., Khilkevich O., Menascu S., Hararai G., Gurevich M., Barak Y. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2013. 8(8). e71058. DOI: 10.1371/journal.pone.0071058
26. Harel Y., Kalron A., Menascu S., Magalashvili D., Dolev M, Doniger G, et al. Cognitive function in multiple sclerosis: A longterm look on the bright side. *PLoS ONE*. 2019. 14(8): e0221784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221784>.
27. Matsushita F., Kida H., Tabei K., Nakano C., Matsuura K., Ii Y., Sasaki R., Taniguchi A., Narita Y., Maeda M., Satoh M., Tomimoto H. Clinical significance of cortical lesions in patients with multiple sclerosis: A neuropsychological and neuroimaging study. *Brain and Behavior*. 2018. 8. e00934. DOI: 10.1002/brb3.934
28. Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M. G., Benedict, R. H. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis // *Journal of Neurology*. – 2012. – 259(1). – P. 139–146. DOI: 10.1007/s00415-011-6147-1
29. Planche V., Ruet A., Charré-Morin J., Deloire M., Brochet B., Tourdias T. Pattern separation performance is decreased in patients with early multiple sclerosis. *Brain and Behavior*. 2017. 7. e00739. DOI: 10.1002/brb3.739
30. Mokhber N., Azarpazhooh A., Orouji E., Rao S.M., Khorram B., Sahraian M.A., Foroghi-poor M., Gharavi M.M., Kakhi S., Nikkhah K., Azarpazhooh M.R. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different

- types of interferon beta: a randomized clinical trial // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2014. – 342 (1-2). – P. 16-20. DOI: 10.1016/j.jns.2014.01.038
31. Toosy A., Ciccarelli O., Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2014. – 122 – P. 513–562. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00023-6
32. Messinis L., Papathanasopoulos P., Kosmidis M.H., Nasios G., Kambanaros M. Neuropsychological Features of Multiple Sclerosis: Impact and Rehabilitation // *Behavioural Neurology*. – 2018. – 4 pages. DOI:10.1155/2018/4831647
33. Kappus N., Weinstock-Guttman B., Hagemeyer J., et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2016. – 87 – P.181–187. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310051
34. Manouchehrinia A., Tench C.R., Maxted J., Bibani R.H., Britton J., Constantinescu C.S. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study // *Brain*. – 2013. – 136 – P. 2298–2304. DOI: 10.1093/brain/awt139
35. Sumowski J.F. Cognitive reserve as a useful concept for early intervention research in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2015. DOI: 10.3389/fneur.2015.00176
36. Dubois B., Kobelt G., Berg J., Capsa D., Gannedahl M. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Belgium // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2017. – 23(25). – P. 29-40. DOI:10.1177/1352458517708100
37. Lovera J., Kovner B. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Oct;12(5):618-27. doi: 10.1007/s11910-012-0294-3
38. Amato, M. P., Prestipino, E., Bellinva, A., Nicolai, C., Razzolini, L., Pastò, L., Fratangelo, R., Tudisco, L., Fonderico, M., Mattiolo, P. L., Goretti, B., Zimatore, G. B., Losignore, N. A., Portaccio, E., Lolli, F. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An exploratory analysis of environmental and lifestyle risk factors. *PloS one*. 2019. 14(10). e0222929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222929>

39. Strober L.B., Rao S.M., Lee J.C., et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: an 18 year follow-up study // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2014. – 3. – P. 473-481. DOI: 10.17925/ENR.2015.10.02.157
40. 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. P. 568-578. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.005
41. Gromisch E.S., Dhari Z. Identifying Early Neuropsychological Indicators of Cognitive Involvement in Multiple Sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021. 17. 323-337. <https://doi.org/10.2147/NDT.S256689>
42. Paul F. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS. *Acta Neurol Scand*. 2016. 200. P. 24-33. DOI: 10.1111/ane.12649
43. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor BV, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination // *Neurology*. – 2011. – 76. – P. 540–548. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820af93d
44. Rimkus C. M., Steenwijk M.D., Barkhof F. Causes, effects and connectivity changes in MS-related cognitive decline // *Dementia & Neuropsychologia*. – 2016. - 10(1); P. 2-11. DOI: 10.1590/S1980-57642016DN10100002
45. Prokopova B., Hlavacova N., Vlcek M., Penesova A., Grunnerova L., Garafova A., Turcani P., Kollar B., Jezova D. Early cognitive impairment along with decreased stress-induced BDNF in male and female patients with newly diagnosed multiple sclerosis // *Journal of Neuroimmunology*. – 2017. – 15(302). – P. 34-40. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.11.007
46. Patanella A.K., Zinno M., Quaranta D., Nociti V., Frisullo G., Gainotti G., Tonali P.A., Batocchi A.P., Marra C. Correlations between peripheral blood mononuclear cell production of BDNF, TNF-alpha, IL-6, IL-10 and cognitive performances in multiple sclerosis patients // *Journal of Neuroscience Research*. – 2010. – 88(5). – P. 1106-1112. DOI: 10.1002/jnr.22276
47. Stojić-Vukanić Z., Hadžibegović S., Nicole O., Nacka-Aleksić M., Leštarević S., Lepasavić G. CD8+ T Cell-Mediated Mechanisms Contribute to the Progression

- of Neurocognitive Impairment in Both Multiple Sclerosis and Alzheimer's Disease? *Front. Immunol.* 2020. Vol 11. Published online. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.566225>
48. Branco V., Ruano L., Portaccio E., Goretti B., Nicolai C., Patti F., Chisari C., Gallo P., Grossi P., Ghezzi A., Roscio M., Mattioli F., Bellomi F., Simone M., Viterbo R.G., Amato M.P. Aging with multiple sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurological Sciences.* 2019. 40. P.1651–1657. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03875-7>
49. Ferreira M.L.B. Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2010. 68 (4). <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000400029>
50. Shooli H, Nemati R, Chabi N, Larvie M, Jokar N, Dadgar H, Gholamrezanezhad A, Assadi M. Multimodal assessment of regional gray matter integrity in early relapsing-remitting multiple sclerosis patients with normal cognition: a voxel-based structural and perfusion approach. *Br J Radiol.* 2021. 94(1127). 20210308. DOI: 10.1259/bjr.20210308
51. Donaldson E., Patel V.P., Shammi P., Feinstein A. (2019) Why Sex Matters: A Cognitive Study of People With Multiple Sclerosis. *Cogn Behav Neurol.* 32(1). P.39-45. DOI: 10.1097/WNN.0000000000000188
52. Amezcua L., Smith J.B., Gonzales E.G., Haraszti S., Langer-Gould A. Race, ethnicity, and cognition in persons newly diagnosed with multiple sclerosis. *Neurology.* 2020. 94(14). P. 1548-1556. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009210
53. Eilam-Stock T., Best P., Sherman K., Shaw M.T., Ventura J., Krupp L.B., and Charvet L.E. An Interview-Based Assessment of the Experience of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: The Cognitive Assessment Interview (CAI). *Front. Neurol.* 2021. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.637895>
54. Parrish J.B., Fields E. Cognitive Functioning in Patients with Pediatric-Onset Multiple Sclerosis, an Updated Review and Future Focus. *Children (Basel, Switzerland).* 2019. 6(2). 21. <https://doi.org/10.3390/children6020021>



55. Howell J.C., Watts K.D., Parker M.W., Wu J., Kollhoff A., Wingo T.S., Dorbin C.D., Qiu D., Hu W.T.
56. Eijlers A.J.C., Meijer K.A., van Geest Q., Geurts J.J.G., Schoonheim M.M. Determinants of Cognitive Impairment in Patients with Multiple Sclerosis with and without Atrophy. *Radiology*. 2018. 288: 544–551. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172808>
57. Estrada-López M, García-Martín S, Cantón-Mayo I. Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: Educational Level as a Protective Factor. *Neurol Int*. 2021. 13(3). P. 335-342. DOI:10.3390/neurolint13030034
58. Wilson R.S., Yu L., Lamar M., Schneider J.A., Boyle P.A., Bennett D.A. Education and cognitive reserve in old age. *Neurology*. 2019. 92(10). e1041-e1050; DOI: 10.1212/WNL.00000000000007036
59. Chen M.H., Chiaravalloti N.D., DeLuca J. Neurological update: cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 2021. DOI: 10.1007/s00415-021-10618-2
60. Ekmekci O. Pediatric Multiple Sclerosis and Cognition: A Review of Clinical, Neuropsychologic, and Neuroradiologic Features. *Behavioural neurology*. 2017. 1463570. <https://doi.org/10.1155/2017/1463570>
61. Chillemi G., Scalera C., Terranova C., Calamuneri A., Buccafusca M., Dattola V., Rizzo V., Bruschetta D., Girlanda P., Quartarone A. Cognitive processes and cognitive reserve in multiple sclerosis. *Archives Italiennes de Biologie*. 2015. 153: 19-24. DOI 10.12871/00039829201512
62. Moretti R., Morelli M.E., Caruso P. Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. 19(8). P.2245. DOI:10.3390/ijms19082245
63. Alharbi F.M., Update in vitamin D and multiple sclerosis // *Neurosciences (Riyadh)*. – 2015. – 20(4). – P. 329–335. DOI: 10.17712/nsj.2015.4.20150357
64. Rodney C., Rodney S., Millis, R.M. Vitamin D and Demyelinating Diseases: Neuromyelitis Optica (NMO) and Multiple Sclerosis (MS). *Autoimmune diseases*. 2020. 8718736. <https://doi.org/10.1155/2020/8718736>

65. Skalli A., Ait Ben Haddou E.H., Eljaoudi R., Bouhouche A. et al. Association of vitamin D status with multiple sclerosis in a case-control study from Morocco. *Revue Neurologique*. 2018. 174(3). P. 149-155 DOI: 10.1016/j.neurol.2017.06.030
66. Spaniera J.A., Nashold F.E., Nelson C.D., Praska C.E., Hayes C.E. Vitamin D3-mediated resistance to a multiple sclerosis model disease depends on myeloid cell 1,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis and correlates with increased CD4+ T cell CTLA-4 expression. *Journal of Neuroimmunology*. 2020. Vol. 338. 577105. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577105>
67. Khosravi-Largani M., Pourvali-Talatappéh P., Roustá A.M., Karimi-Kivi M., Noroozi E., Mahjoob A., Asaadi Y., Shahmohammadi A., Sadeghi S., Shakeri S., Ghiyasvand K., Tavakoli-Yarakic M. A review on potential roles of vitamins in incidence, progression, and improvement of multiple sclerosis. 2018. *eNeurologicalSci*. 10. P. 37–44. DOI: 10.1016/j.ensci.2018.01.007
68. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.C.. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017. 14. P. 35-45. DOI: [10.1016/j.msard.2017.03.014](https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.03.014)
69. Alhussain F, Alomar M, Alenazi A, Aldraihem M, Alshiha L, Bashir S. The relationship between vitamin D levels and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021. 25(4): P. 2021-2030. DOI: [10.26355/eurrev\\_202102\\_25105](https://doi.org/10.26355/eurrev_202102_25105)
70. Bäärnhielm M., Olsson T., Alfredsson L. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2014. – 20(6). – P. 726-32. DOI: [10.1177/1352458513509508](https://doi.org/10.1177/1352458513509508)
71. Langer-Gould A., Black L.J., Waubant E., Smith J.B., Wu J., Gonzales E.G., Shao X., Koebnick C., Lucas R.M., Xiang A., Barcellos L.F. Seafood, fatty acid biosynthesis genes, and multiple sclerosis susceptibility. *Mult Scler*. 2020. 26(12). P.1476-1485. doi: [10.1177/1352458519872652](https://doi.org/10.1177/1352458519872652)
72. Schlögl M., Holick M.F. Vitamin D and neurocognitive function // *Clinical Interventions in Aging*. – 2014. – 9. – P. 559-568. DOI: [10.2147/CIA.S51785](https://doi.org/10.2147/CIA.S51785)

73. Lee Y.A., Yoon S., Kim S., Youn Y.C. Association of 25-hydroxyvitamin D status with brain volume changes. *Food science & nutrition*. 2021. 9(8). P.4169–4175. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2382>
74. Gharakhanlou R., Wesselmann L., Rademacher A., Lampit A., Negaresh R., Kaviani M., Oberste M., Motl R.W., Sandroff B.M. Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020. 27 (13). P. 1977-1993. <https://doi.org/10.1177/1352458520917935>
75. Ozkul G., Guclu-Gunduz A., Eldemir K., Apaydin Y., Yazici G., Irkec C. Combined exercise training improves cognitive functions in multiple sclerosis patients with cognitive impairment: A single-blinded randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020. Vol. 45. 102419. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102419>
76. Morrison J.D., Mayer L. (2017) Physical Activity and Cognitive Function in Adults with Multiple Sclerosis: An Integrative Review. *Disability and Rehabilitation*. 39(19). P. 1909–1920. DOI: 10.1080/09638288.2016.1213900
77. Özcan M.E., Ince B., Bingöl A., Ertürk S., Altınöz M.A., Karadeli H.H., Koçer A., Asil T. Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2014. – 10. – P. 1715–1719. DOI: 10.2147/NDT.S68389
78. Nishanth K., Tariq E., Nzvere F.P., Miqdad M., Cancarevic I. Role of Smoking in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis: A Review Article. *Cureus*. 2020. 12(8). e9564. <https://doi.org/10.7759/cureus.9564>
79. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Nicotine might have a protective effect in the etiology of multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2013. – 19(8). – P. 1009–1013. DOI: 10.1177/1352458512471879
80. Moss B.P., Rensel M.R., Hersh C.M. Wellness and the Role of Comorbidities in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017. 14(4). P.999–1017. DOI: 10.1007/s13311-017-0563-6

81. Chow H.H., Talbot J., Marstrand L., Lundell H., Siebner H.R., Søndergaard H.B., Sellebjerg F. Smoking, cardiovascular risk factors and LRP2 gene variation: Associations with disease severity, cognitive function and brain structure in primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021. Vol. 56. 103296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103296>
82. Pitteri M., Galazzo I.B., Brusini L., Cruciani F., Dapor C., Marastoni D., Menegaz G., Calabrese M. Microstructural MRI Correlates of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: The Role of Deep Gray Matter. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2021. 11(6). 1103. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061103>
83. Iancheva D, Trenova A, Mantarova S, Terziyski K. Structural and Functional MRI Techniques in Multiple Sclerosis Related Cognitive Dysfunction. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018. 60(4): 505-511. DOI: 10.2478/foimed-2018-0031
84. Curti E., Graziuso S., Tsantes E., Crisi G., Granella F. Correlation between cortical lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2018. 8(6): e00955. DOI:10.1002/brb3.955
85. Uher T., Vaneckova M., Sormani M.P., Krasensky J., Sobisek L., Dusankova J.B., Seidl Z., Havrdova E., Kalincik T., Benedict R.H., Horakova D. Identification of multiple sclerosis patients at highest risk of cognitive impairment using an integrated brain magnetic resonance imaging assessment approach. *Eur J Neurol*. 2017. 24(2). P. 292-301. DOI: 10.1111/ene.13200
86. Du X.F., Liu J., Hua Q.F., Wu Y.J. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Is Associated With Regional Brain Activity Deficits in Motor – and Cognitive-Related Brain Areas. *Frontiers in neurology*. 2019. 10: 1136. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01136>
87. Shinoda K., Matsushita T., Nakamura Y. et al. Contribution of cortical lesions to cognitive impairment in Japanese patients with multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2020. 10. 5228. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61012-3>
88. Bakirtzis C., Ioannidis P., Messinis L., Nasios G., Konstantinopoulou E., Papathanasopoulos P., Grigoriadis N. (2018). The Rationale for Monitoring

- Cognitive Function in Multiple Sclerosis: Practical Issues for Clinicians. *Open Neurology Journal*. 12. P. 31–40. DOI: 10.2174/1874205X01812010031
89. Uher T., Krasensky J., Vaneckova M., Sobisek L., Seidl Z., Havrdova E., Bergsland N., Dwyer M.G., Horakova D., Zivadinov R. A Novel Semiautomated Pipeline to Measure Brain Atrophy and Lesion Burden in Multiple Sclerosis: A Long-Term Comparative Study. *J Neuroimaging*. 2017. 27(6). P. 620-629. DOI: 10.1111/jon.12445
90. Boeschoten R.E., Braamse A.M.J., Beekman A.T.F., Cuijpers P., van Oppen P., Dekker J. et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017. 372. P. 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>
91. Golan D., Doniger G.M., Wissemann K., Zarif M., Bumstead B., Buhse M. et al. The impact of subjective cognitive fatigue and depression on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018. 24(2). P. 196–204. <https://doi.org/10.1177/1352458517695470>
92. Schneider R, Genç E, Ahlborn C, Gold R, Lukas C, Bellenberg B. Temporal Dynamics of Diffusion Metrics in Early Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndrome: A 2-Year Follow-Up Tract-Based Spatial Statistics Study. *Frontiers in Neurology*. 2019. 05. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01165>
93. Barboza A.G., Carnero Contentti E., Curbelo M.C., Halfon M.J., Rojas J.I., Silva B.A., Sinay V., Tizio S., Ysrraelit M.C., Alonso R. Radiologically isolated syndrome: from biological bases to practical management. *Neurol Sci*. 2021. 42(4). P.1335-1344. doi: 10.1007/s10072-021-05069-628
94. Eijlers A.J.C., Dekker I., Steenwijk M.D., Meijer K.A., Hulst H.E., Pouwels P.J.W., Uitdehaag B.M.J., Barkhof F., Vrenken H., Schoonheim M.M., Geurts J.J.G. Cortical atrophy accelerates as cognitive decline worsens in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019. 93(14). e1348-e1359. doi: 10.1212/WNL.00000000000008198
95. Forslin Y., Granberg T., Antwan Jumah A., Shams S., Aspelin P., Kristoffersen-Wiberg M., Martola J., Fredrikson S. Incidence of Radiologically Isolated

- Syndrome: A Population-Based Study // *American Journal of Neuroradiology*. – 2016. – 37(6). – P. 1017-1022. DOI: 10.3174/ajnr.A4660
96. Migliore S., Ghazaryan A., Simonelli I., Pasqualetti P., Squitieri F., Curcio G., Landi D., Palmieri M.G., Moffa F., Filippi M.M., Vernieri F. Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients with Very Mild Clinical Disability. *Behavioural Neurology*. 2017. 10 pages. DOI:10.1155/2017/7404289
97. Chow H.H., Schreiber K., Magyari M., Ammitzbøll C., Börnsen L., Christensen R.J., Ratzner R., Sørensen P.S., Sellebjerg F. Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain Behav*. 2018. 8(2). e00875. doi: 10.1002/brb3.875
98. Brochet B., Ruet A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Front Neurol*. 2019. 10. 261. DOI: 10.3389/fneur.2019.00261
99. Rojas J.I., Patrucco L., Alonso R., Garcea O., Deri N., Carnero Contentti E., Lopez P.A., Pettinicchi J.P., Caride A., Cristiano E. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis: Multicenter study in Argentina. *Mult Scler*. 2021. 27(4). P. 579-584. doi: 10.1177/1352458520924586
100. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Chang KC, Costabile T, Russo C, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler*. 2016. 22(5). P. 659–667. <https://doi.org/10.1177/1352458515599075>
101. Roy S., Drake A., Snyder S., Cline B., Khan A., Fuchs T., Zivadinov R., Weinstock-Guttman B., Szigeti K., Benedict R.H.B. Preliminary investigation of cognitive function in aged multiple sclerosis patients: Challenges in detecting comorbid Alzheimer's disease // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2018. – 22. – P. 52-56. DOI: 10.1016/j.msard.2018.03.008
102. Carotenuto, A., Moccia, M., Costabile, T. et al. Associations between cognitive impairment at onset and disability accrual in young people with multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2019. 18074. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54153-7>

103. Tait L., Stothardt G., Coulthard E., Brown J.T., Kazanina N., Goodfellow M. Network substrates of cognitive impairment in Alzheimer's Disease. *Clinical Neurophysiology*. 2019. 130 (9). P. 1581-1595. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.05.027>
104. Westervelt H.J. Dementia in Multiple Sclerosis: Why Is It Rarely Discussed?, *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2015. 30 (2). P. 174–177. <https://doi.org/10.1093/arclin/acu095>
105. Guimarães J., Sá M.J. Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2012. 3. P.74. DOI: 10.3389/fneur.2012.00074
106. Sehanovic A., Smajlovic D., Tupkovic E., Ibrahimagic O.C., Kunic S., Dostovic Z., Zoletic E., Pasic Z. Cognitive Disorders in Patients with Multiple Sclerosis. *Materia socio-medica*. 2020. 32(3). 191–195. <https://doi.org/10.5455/msm.2020.32.191-195>
107. Sousa C., Rigueiro-Neves M., Passos A.M., Ferreira A., Sá M.J. Assessment of cognitive functions in patients with multiple sclerosis applying the normative values of the Rao's brief repeatable battery in the Portuguese population. *BMC Neurol*. 2021. 21. 170. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02193-w>
108. Oreja-Guevara C., Blanco T.A., Ruiz L.B., Pérez M.A.H., Meca-Lallana V., Ramió-Torrentà L. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol*. 2019. 10: 581. DOI: 10.3389/fneur.2019.00581
109. Gaetani L., Salvadori N., Chipi E., Gentili L., Borrelli A., Parnetti L., Di Filippo M. Cognitive impairment in multiple sclerosis: lessons from cerebrospinal fluid biomarkers. *Neural Regeneration Research*. 2021. 16 (1) P. 36-42. DOI: 10.4103/1673-5374.286949
110. Mortensen G.L., Theódórsdóttir Á., Sejbæk T., Illes Z. Patient Attitudes to Routine Cognitive Testing in Multiple Sclerosis. *Patient Preference and Adherence*. 2020. 14 Pages 693—704. DOI: 10.2147/PPA.S245623
111. Krajnc N, Bsteh G, Berger T. Clinical and Paraclinical Biomarkers and the Hitches to Assess Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A

- Systematic Review. *Front Neurol.* 2021 Aug 26;12:666868. DOI: 10.3389/fneur.2021.666868
112. Matias-Guiu J.A., Cortés-Martínez A., Curiel R.E., Delgado-Álvarez A., Fernández-Oliveira A., Pytel V., Montero P., Moreno-Ramos T., Loewenstein D.A., Matías-Guiu J. Memory Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Using a Challenging Semantic Interference Task. *Front. Neurol.* 2020. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00309>
113. Jones S.A.H., Butler B.C., Kintzel F., Johnson A., Klein R.M., Eskes G.A. Measuring the Performance of Attention Networks with the Dalhousie Computerized Attention Battery (DalCAB): Methodology and Reliability in Healthy Adults. *Front. Psychol.* 2016. 7. 823. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00823
114. Lakin L., Davis B.E., Binns C.C., Currie K.M., Rensel M.R. Comprehensive Approach to Management of Multiple Sclerosis: Addressing Invisible Symptoms- A Narrative Review. *Neurol Ther.* 2021. 10(1). P. 75-98. DOI: 10.1007/s40120-021-00239-2
115. Clough M., Foletta P., Frohman A.N., Sears D., Ternes A., White O.B., Fielding J. Multiple sclerosis: Executive dysfunction, task switching and the role of attention. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018. 4(2). 2055217318771781. DOI: 10.1177/2055217318771781
116. Llufríu S., Martínez-Heras E., Solana E., Sola-Valls N., Sepulveda M., Blanco Y., Martínez-Lapiscina E.H., Andorra M., Villoslada P., Prats-Galino A., Saiz A. Structural networks involved in attention and executive functions in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2016. 13. P. 288-296. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.11.026
117. Brochet B., Ruet A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Front Neurol.* 2019. 20(10). P. 261. DOI: 10.3389/fneur.2019.00261
118. Gamboa O.L., Tagliazucchi E., von Wegner F., Jurcoane A., Wahl M., Laufs H., Ziemann U. Working memory performance of early MS patients correlates inversely with modularity increases in resting state functional connectivity



- networks. *Neuroimage*. 2014. 94. P. 385-395. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.008
119. Dekker I., Schoonheim M.M., Venkatraghavan V., Eijlers A.J.C., Brouwer I., Bron E.E., Klein S., Wattjes M.P., Wink A.M., Geurts J.J.G., Uitdehaag B.M.J., Oxtoby N.P., Alexander D.C., Vrenken H., Killestein J., Barkhof F., Wottschel V. The sequence of structural, functional and cognitive changes in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*. 2021. 29. 102550. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102550>
120. Al-Falaki T.A., Hamdan F.B., Sheaaheed N.M. Assessment of cognitive functions in patients with multiple sclerosis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2021. 57. 127. <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00383-4>
121. Schaefer L.M., Poettgen J., Fischer A., Gold S., Stellmann J.P., Heesen C. Impairment and restrictions in possibly benign multiple sclerosis. *Brain and behavior*. 2019. 9(4). e01259. <https://doi.org/10.1002/brb3.1259>
122. Labbé T., Ciampi E., Rodríguez C.C. Social cognition: Concepts, neural basis and its role in multiple sclerosis // *Neurology and Clinical Neuroscience*. – 2018. – 6(1). – P. 3-8. DOI:10.1111/ncn3.12164
123. Figueroa-Vargas, A., Cárcamo, C., Henríquez-Ch, R. et al. Frontoparietal connectivity correlates with working memory performance in multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2020. 10. 9310. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66279-0>
124. Meca-Lallana V., Gascón-Giménez F., Ginestal-López R.C., Higuera Y., Téllez-Lara N., Carreres-Polo J., Eichau-Madueño S., Romero-Imbroda J., Vidal-Jordana Á., Pérez-Miralles F. Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. *Neurol Sci*. 2021. 42(12). P. 5183-5193. DOI: 10.1007/s10072-021-05165-7
125. Kalb R., Beier M., Benedict R.H., Charvet L., Costello K., Feinstein A., Gingold J., Goverover Y., Halper J., Harris C., Kostich L., Krupp L., Lathi E., LaRocca N., Thrower B., DeLuca J. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018. 24(13). P. 1665-1680. DOI: 10.1177/1352458518803785

126. Langdon D. Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis // *European Neurological Review*. – 2018. – 13(1). – P. 12–13. DOI: 10.17925/ENR.2018.13.1.12
127. Estiasari R, Fajrina Y, Latri DN, Melani S, Maharani K, Imran D, Pangeran D, Sitorus F. Validity and Reliability of Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in Indonesia and the Correlation with Quality of Life. *Neurol Res Int*. 2019. 4290352. DOI: 10.1155/2019/4290352
128. Townley R.A., Syrjanen J.A., Botha H., Kremers W.K., Aakre J.A., Fields J.A., Machulda M.M., Graff-Radford J., Savica R., Jones D.T., Knopman D.S., Petersen R.C., Boeve B.F. Comparison of the Short Test of Mental Status and the Montreal Cognitive Assessment Across the Cognitive Spectrum. *Mayo Clin Proc*. 2019. 94(8). P. 1516-1523. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.043
129. Romero K., Shammi P., Feinstein A. Neurologists' accuracy in predicting cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015. 4(4), P. 291-295. DOI: 10.1016/j.msard.2015.05.009
130. Pinter D., Khalil M., Pichler A., et al. Predictive value of different conventional and nonconventional MRI-parameters for specific domains of cognitive function in multiple sclerosis // *NeuroImage: Clinical*. – 2015. – 7 – P.715–720. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.02.023
131. Prager B.C., Nowacki A.S., Conway D.S. Survey-based assessment of the relationship between cognitive impairment and mentally stimulating activity in multiple sclerosis // *A Journal of Progress in Neurosurgery, Neurology and Neurosciences*. – 2017. – 39(9). – P. 773-778. DOI: 10.1080/01616412.2017.1348679
132. Rocca M.A., Amato M.P., De Stefano N., Enzinger C., Geurts J.J., Penner I.K., Rovira A., Sumowski J.F., Valsasina P., Filippi M. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis // *The Lancet. Neurology*. – 2015. – 14(3). – P. 302-317. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70250-9

133. Steenwijk M.D., Geurts J.J., Daams M., et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant // *Brain*. – 2016. – 139 – P.115–126. DOI: 10.1093/brain/awv337
134. Magliozzi R., Reynolds R., Calabrese M. MRI of cortical lesions and its use in studying their role in MS pathogenesis and disease course. *Brain Pathol*. 2018. 28(5). P. 735–742. DOI: 10.1111/bpa.12642
135. Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, et al. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 2018. 141(6): P.1665-1677. DOI: 10.1093/brain/awy088
136. Andravizou A, Dardiotis E, Artemiadis A, Sokratous AM, Siokas V, Tsouris Z, Aloizou AM, Nikolaidis I, Bakirtzis C, Tsivgoulis G, Deretzi G, Grigoriadis N, Bogdanos DP, Hadjigeorgiou GM. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Autoimmunity Highlights*. 2019. 10. 7. <https://doi.org/10.1186/s13317-019-0117-5>
137. Migliore S, Ghazaryan A, Simonelli I, Pasqualetti P, Squitieri F, Curcio G, Landi D, Palmieri MG, Moffa F, Filippi MM, Vernieri F. Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients with Very Mild Clinical Disability. *Behavioural Neurology*. 2017. (04). P. 1-10. <https://doi.org/10.1155/2017/7404289>
138. Engl C, Tiemann L, Grahl S, Bussas M, Schmidt P, Pongratz V, Berthele A, Beer A, Gaser C, Kirschke JS, Zimmer C, Hemmer B, Mühlau M. Cognitive impairment in early MS: contribution of white matter lesions, deep grey matter atrophy, and cortical atrophy. *J Neurol*. 2020. 267(8). P. 2307-2318. DOI: 10.1007/s00415-020-09841-0
139. d’Ambrosio A., de la Cruz M.H., Valsasina J.P., Pagani E., Colombo B., Rodegher M., Comi G., Filippi M., Rocca M.A. Structural Connectivity-defined Thalamic Subregions Have Different Functional Connectivity Abnormalities in Multiple Sclerosis Patients: Implications for Clinical Correlations. *Human Brain Mapping*. 2017. 38. P. 6005–6018. DOI: 10.1002/hbm.23805

140. Azevedo C.J., Cen S.Y., Khadka S., Liu S., Kornak J., Shi Y., Zheng L., Hauser S.L., Pelletier D. Thalamic Atrophy in Multiple Sclerosis: A Magnetic Resonance Imaging Marker of Neurodegeneration throughout Disease. *Ann Neurol.* 2018. 83(2). P. 223–234. DOI: 10.1002/ana.25150
141. Amin M. Ontaneda D. Thalamic Injury and Cognition in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.*, 2021. Published online. DOI: 10.3389/fneur.2020.623914
142. Hänninen K., Viitala M., Paavilainen T., Karhu J.O., Rinne J., Koikkalainen J., Lötjönen J., Soilu-Hänninen M. Thalamic Atrophy Without Whole Brain Atrophy Is Associated With Absence of 2-Year NEDA in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.* 2019. Published online. DOI: 3389/fneur.2019.00459
143. Varosanec M., Uher T., Horakova D., Hagemeyer J., Bergsland N., Tyblova M., Seidl Z., Vaneckova M., Krasensky J., Dwyer M.G., Havrdova E., Zivadinov R. Longitudinal Mixed-Effect Model Analysis of the Association between Global and Tissue-Specific Brain Atrophy and Lesion Accumulation in Patients with Clinically Isolated Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015. 36(8). P. 1457-64. DOI: 10.3174/ajnr.A4330
144. Huang S.Y., Fan Q., Machado N., Eloyan A., Bireley J.D., Russo A.W., Tobyne S.M., Patel K.R., Brewer K., Rapaport S.F., Nummenmaa A., Witzel T., Sherman J.C., Wald L.L., Klawiter E.C. Corpus callosum axon diameter relates to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2019. 6(5). P. 882–892. DOI: 10.1002/acn3.760
145. Giovannoni G., Butzkueven H., Dhib-Jalbut S., Hobart J., Kobelt G., Pepper G., Sormani M.P., Thalheim C., Traboulsee A., Vollmer T. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2016. 9. S5-48. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.003>
146. van Geest Q., Boeschoten R.E., Keijzer M.J., Steenwijk M.D., Pouwels P.J., Twisk J.W., Smit J.H., Uitdehaag B.M., Geurts J.J., van Oppen P., Hulst H.E. Fronto-limbic disconnection in patients with multiple sclerosis and depression. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2019. 25(5). P. 715–726. <https://doi.org/10.1177/1352458518767051>

147. Andravizou A., Dardiotis E., Artemiadis A., Sokratous M., Siokas V., Tsouris Z., Aloizou A.T., Nikolaidis I., Bakirtzis C., Tsivgoulis G., Deretzi G., Grigoriadis N., Bogdanos D.P., Hadjigeorgiou G.M. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Auto Immun Highlights*. 2019. 10(1): 7. DOI: 10.1186/s13317-019-0117-5
148. Narayanan S., Nakamura R., Fonov V.S., Maranzano J., Caramanos Z., Giacomini P.S., Collins D.L., Arnold D.L. Brain volume loss in individuals over time: Source of variance and limits of detectability. *NeuroImage*. 2020. Vol. 214. 116737. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116737>
149. Hobart J., Giovannoni G. Cognition and its relation to brain health in patients with MS: Response to letter. *Mult Scler*. 2020. 26(12). P. 1613-1614. DOI: 10.1177/1352458520918376
150. DeLuca J., Chiaravalloti N.D., Sandroff B.M. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2020. 16. P. 319–332. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0355-1>
151. Turalde C., Espiritu A.I., Anlacan V. Memantine for Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Frontiers in neurology*. 2021. 11. 574748. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.574748>
152. Chen M.H., Goverover Y., Genova H.M., DeLuca J. Cognitive Efficacy of Pharmacologic Treatments in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *CNS drugs*. 2020. 34(6). P.599–628. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00734-4>
153. Di Bari M., Reale M., Di Nicola M. et al. Dysregulated Homeostasis of Acetylcholine Levels in Immune Cells of RR-Multiple Sclerosis Patients // *INT J. Mol. Sci.* – 2016. – 17(12). – 2009. – P. DOI: 10.3390/ijms17122009
154. Di Bari M., Di Pinto G., Reale M., Mengod G., Tata A.M. Cholinergic System and Neuroinflammation: Implication in Multiple Sclerosis // *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* – 2017. – 17(2). – P. 109-115. DOI: 10.2174/1871524916666160822115133
155. Nizri E., Irony-Tur-Sinai M., Faranesh N. et al. Suppression of neuroinflammation and immunomodulation by the acetylcholinesterase inhibitor

- rivastigmine // *J. Neuroimmunol.* – 2008. – 203. – P. 12–22. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.06.018
156. Tayebati S. K., Martinelli I., Moruzzi M., Amenta F., Tomassoni D. Choline and Choline alphoscerate Do Not Modulate Inflammatory Processes in the Rat Brain // *Nutrients.* – 2017. – 9. – 1084. DOI: 10.3390/nu9101084
157. Christodoulou C., MacAllister W.S., McLinskey N.A., Krupp L.B. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? // *CNS Drugs.* – 2008. – 22(2). – P. 87–97. DOI: 10.2165/00023210-200822020-00001
158. Krupp L.B., Christodoulou C., Melville P., Scherl W.F., Pai L.Y., Muenz L.R., He D., Benedict R.H., Goodman A., Rizvi S., Schwid S.R., Weinstock-Guttman B., Westervelt H.J., Wishart H. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis // *Neurology.* – 2011. – 76(17). – P. 1500–1507. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318218107a
159. Kim G.W., Kim B.C., Park K.S. et al. A pilot study of brain morphometry following donepezil treatment in mild cognitive impairment: volume changes of cortical/subcortical regions and hippocampal subfields. *Sci Rep.* 2020. 10. 10912. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67873-y>
160. Brandt M.D., Ellwardt E., Storch A. Short- and long-term treatment with modafinil differentially affects adult hippocampal neurogenesis // *Neuroscience.* – 2014. – 10 (278). – P. 267-275. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.08.014
161. Punzin M., Gili T., Petrosini L., Caltagirone C., Spalletta G., Sensi S.L. Modafinil-Induced Changes in Functional Connectivity in the Cortex and Cerebellum of Healthy Elderly Subjects // *Frontiers in Aging Neuroscience.* – 2017. – Published online. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00085
162. Kaser M., Deakin J.B., A., C., Bansal R., Ryan D., Cormack F., Rowe J.B., Sahakian B.J. Modafinil Improves Episodic Memory and Working Memory Cognition in Patients With Remitted Depression: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2017. 2(2): P. 115–122. DOI: 10.1016/j.bpsc.2016.11.009

163. Cameron MH, McMillan G. Methylphenidate is likely less effective than placebo for improving imbalance, walking, and fatigue in people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017. 23(13). P. 1799-1801. DOI: 10.1177/1352458517692421
164. Menascu S., Aloni R., Dolev M. et al. Targeted cognitive game training enhances cognitive performance in multiple sclerosis patients treated with interferon beta 1-a. *J NeuroEngineering Rehabil* 18, 175 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12984-021-00968-3>
165. Benešová Y., Tvaroh A. Cognition and fatigue in patients with relapsing multiple sclerosis treated by subcutaneous interferon  $\beta$ -1a: an observational study SKORE // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* – 2017. – 10 (1). – P. 18-32. DOI: 10.1177/1756285616671882
166. Feinstein A., Pavisian B. Multiple sclerosis and suicide // *Multiple Sclerosis.* – 2017. – 23 (7). P. 923-927. DOI: 10.1177/1352458517702553
167. Iaffaldano P., Viterbo R.G., Paolicelli D., et al. Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study // *Public Library of Science: One.* – 2012. – 7 – e35843. DOI: 10.1371/journal.pone.0035843
168. Capra R., Morra V.B., Mirabella M., Gasperini C., Scandellari C., Totaro R., De Rossi N., Masera S., Zipoli V., Patti F.; WANT Investigators. Natalizumab is associated with early improvement of working ability in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: WANT observational study results. *Neurol Sci.* 2021 Jul;42(7):2837-2845. DOI: 10.1007/s10072-020-04838-z.
169. Mattioli F., Stampatori C., Bellomi F., Scarpazza C., Capra R. Natalizumab significantly improves cognitive impairment over three years in MS: pattern of disability progression and preliminary MRI findings // *PLoS One.* – 2015. – 10 (7). – e0131803. DOI: 10.1371/journal.pone.0131803
170. Kunkel A., Fischer M., Faiss J., Dähne D., Köhler W., Faiss J.H. Impact of natalizumab treatment on fatigue, mood, and aspects of cognition in relapsing-

- remitting multiple sclerosis // *Front Neurol.* – 2015. – 11. – 6: 97. DOI: 10.3389/fneur.2015.00097
171. Amato M.P., Langdon D., Montalban X., Benedict R.H., De Luca J., Krupp L.B., Thompson A.J., Comi G. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper // *Journal of Neurology.* – 2013. – 260 (6). – P. 1452–1468. DOI: 10.1007/s00415-012-6678-0
172. Roy S., Benedict R.H., Drake A.S., Weinstock-Guttman B. Impact of Pharmacotherapy on Cognitive Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis // *CNS Drugs.* – 2016. – 30(3) – P. 209-225. DOI: 10.1007/s40263-016-0319-6
173. Miller K.J., Dye R.V., Kim J., Jennings J.L., O'Toole E., Wong J., Siddarth P. Effect of a computerized brain exercise program on cognitive performance in older adults // *American Journal of Geriatric Psychiatry.* – 2013. – 21(7). – P. 655-663. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.01.077
174. Orzechowska A., Filip M., Gałeczki P. Influence of Pharmacotherapy on Cognitive Functions in Depression: A Review of the Literature // *Medical Science Monitor.* – 2015. – 21. – P. 3643–3651. DOI: 10.12659/MSM.895156
175. Zhou Z., Fu S., Liu Y., Wang Y., Bu H., Mei Y., Tong Y., Yu C. Study of efficacy and safety of Jiaotai pill in the treatment of depression. *Medicine (Baltimore).* 2020. 99(18). e19999. DOI: 10.1097/MD.00000000000019999
176. Hulst H.E., Goldschmidt T., Nitsche M.A. et al. rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* – 2017. – 88(5). – P. 386–394. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314224
177. Rezaeimanesh N., Saeedi R., Sahraian M.A., Jahromi S.R., Abdorreza Naser Moghadas A.N. The possible beneficial effects of higher vitamin B6 intake from diet on cognitive function of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2020. 42. 102132. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102132>
178. Miller E., Morel A., Redlicka J., Miller I., Salukc J. Pharmacological and Non-pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis //



- Current Neuropharmacology. – 2018. – 16(4). – P. 475–483. DOI: 10.2174/1570159X15666171109132650
179. Stuifbergen A.K., Becker H., Perez F., Morrison J., Brown A., Kullberg V., Zhang W. Computer-assisted cognitive rehabilitation in persons with multiple sclerosis: Results of a multi-site randomized controlled trial with six month follow-up. *Disabil Health J.* 2018. 11(3). P. 427-434. DOI: 10.1016/j.dhjo.2018.02.001
180. Conroy S.K., Brownlowe K.B., McAllister T.W. (2020). Depression Comorbid With Stroke, Traumatic Brain Injury, Parkinson's Disease, and Multiple Sclerosis: Diagnosis and Treatment. *Focus (American Psychiatric Publishing)*. 18(2). P.150–161. DOI: 10.1176/appi.focus.20200004
181. Silveira C., Guedes R., Maia D., Curral R., Coelho R. Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. *Psychiatry Investig.* 2019. 16(12). P. 877-888. DOI:10.30773/pi.2019.0106
182. Gill S., Santo J., Blair M., Morrow S.A. Depressive Symptoms Are Associated With More Negative Functional Outcomes Than Anxiety Symptoms in Persons With Multiple Sclerosis. *the Journal of Neuropsychiatry.* 2019. 31(1). P. 37-42. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.18010011
183. Ayache S.S., Chalah M.A. (2019). Fatigue and Affective Manifestations in Multiple Sclerosis-A Cluster Approach. *Brain Sci.* 10(1). P. 10. DOI: 10.3390/brainsci10010010
184. Mohammadi K., Rahnama P., Montazeri A. Prevalence and risk factors for depression in women with multiple sclerosis: a study from Iran. *Ann Gen Psychiatry.* 2015. 14. 29. doi: 10.1186/s12991-015-0069-8
185. Algahtani H., Almarri A.K., Alharbi J.H., Aljahdali M.R., Haimed R.H., Hariri R. *Cureus.* 2021. 13(7). e16484. DOI: 10.7759/cureus.16484
186. Lazzarotto A., Margoni M., Franciotta S., Zywicki S., Riccardi A., Poggiali D., Anglani M., Gallo P. Selective Cerebellar Atrophy Associates with Depression and Fatigue in the Early Phases of Relapse-Onset Multiple Sclerosis. *Cerebellum.* 2020 Apr;19(2):192-200. doi: 10.1007/s12311-019-01096-4

187. Głowczyński P., Zając M., Błachut M., Brzoza K.A.B. (2020). Psychiatric Disorders in Course of Multiple Sclerosis. *Wiadomości Lekarskie*. 8. P.1780-1784. DOI: 10.36740/WLek202008135
188. Knapik A., Krzystanek E., Szeffler–Derela J., Siuda J., Rottermund J., Plinta R., Brzęk A. Affective Disorder and Functional Status as well as Selected Sociodemographic Characteristics in Patients with Multiple Sclerosis, Parkinson’s Disease and History of Stroke. *Medicina (Kaunas)*. 2020. 56(3). P.117. DOI: 10.3390/medicina56030117
189. Takeda A., Minatani S., Ishii A., Matsuo T., Tanaka M., Yoshikawa T., Itoh Y. Impact of depression on mental fatigue and attention in patients with multiple sclerosis. *Journal of Affective Disorders Reports*. 2021. 5. 100143. DOI: 10.1016/j.jadr.2021.100143
190. Karimi S., Andayeshgar B., Khatony A. Prevalence of anxiety, depression, and stress in patients with multiple sclerosis in Kermanshah-Iran: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2020. 20. 166. DOI: 10.1186/s12888-020-02579-z
191. Hanna M., Strober L.B. Anxiety and depression in Multiple Sclerosis (MS): Antecedents, consequences, and differential impact on well-being and quality of life. *Mult Scler Relat Disord*. 2020. 44. 102261. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102261
192. Ozdogar A.T., Kahraman T., Ozakbas S. Smoking is associated with walking, fatigue, depression, and health-related quality of life in persons with multiple sclerosis. *Tobacco Induced Diseases*. 2018. 16(3). P.21. DOI:10.18332/tid/94759
193. Vijayasingham L., Mairami F.F. Employment of patients with multiple sclerosis: the influence of psychosocial-structural coping and context. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2018. 8. P. 15-24. DOI: 10.2147/D
194. Turner A.P., Hartoonian N., Hughes A.J., Arewasikporn A., Alschuler K.N., Sloan A.P., Ehde D.M., Haselkorn J.K. Physical activity and depression in MS: The mediating role of behavioral activation. *Disabil Health J*. 2019. 12(4). P. 635-640. DOI: 10.1016/j.dhjo.2019.04.004NND.S131729

195. Pham T., Jetté N., Bulloch A.G.M., Burton J.M., Wiebe S., Patten S.B. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2018. – 19. – P.35-39. DOI: 10.1016/j.msard.2017.11.003
196. Hartoonian N, Terrill AL, Beier ML, Turner AP, Day MA, Alschuler KN. Predictors of anxiety in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol*. 2015;60(1):91-98. doi:10.1037/rep0000019
197. Baxter A.J., Scott K.M., Vos T., Whiteford H.A. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med*. 2013. 43(5). P. 897-910. DOI: 10.1017/S003329171200147X
198. Binzer S., McKay K.A., Brenner P., Hillert J., Manouchehrinia A. *Neurology*. 2019. 93 (24). e2216-e2223. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008617
199. Whitehouse C.E., Fisk J.D., Bernstein C.N., Berrigan L.I., Bolton J.M., Graff L.A., Hitchon C.A., Marriott J.J., Peschken C.A., Sareen J., Walker J.R., Stewart S.H., Marrie R.A., for the CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease. Comorbid anxiety, depression, and cognition in MS and other immune-mediated disorders. *Neurology*. 2019. 92(5). e406-e417. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006854>
200. Arnett P.A., Cadden M., Roman C., Guty E. (2018). Cognition and depression in multiple sclerosis. In J. DeLuca & B. M. Sandroff (Eds.), *Cognition and behavior in multiple sclerosis*. 2018. P. 89–111. American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/0000097-005>
201. Stamoula E., Siafis S., Dardalas I., Ainatzoglou A., Matsas A., Athanasiadis T., Sardeli C., Stamoulas K., Papazisis G. Antidepressants on Multiple Sclerosis: A Review of In Vitro and In Vivo Models. *Front. Immunol*. 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.677879
202. Ghareghani M., Zibara K., Sadeghi H., Dokoohaki S., Sadeghi H., Aryanpour R., et al. Fluvoxamine Stimulates Oligodendrogenesis of Cultured Neural Stem Cells and Attenuates Inflammation and Demyelination in an Animal

- Model of Multiple Sclerosis. *Sci Re* 2017. 7(1). 4923. DOI: 10.1038/s41598-017-04968-z
203. Faissner S., Mishra M., Kaushik D.K., Wang J., Fan Y., Silva C., et al. Systematic Screening of Generic Drugs for Progressive Multiple Sclerosis Identifies Clomipramine as a Promising Therapeutic. *Nat Commun* (2017) 8(1):1–15. DOI: 10.1038/s41467-017-02119-6
204. Tetsunaga T., Tetsunaga T., Tanaka M., Ozaki T. Efficacy of tramadol-acetaminophen tablets in low back pain patients with depression. *J Orthop Sci*. 2015. 20(2). 281-286. DOI: 10.1007/s00776-014-0674-4
205. Wallis O.C., de Vries J. EMDR treatment for anxiety in MS patients: A pilot study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020. 6(4). 2055217320974388. DOI: 10.1177/2055217320974388
206. Urits I., Adamian L., Fiocchi J. et al. Advances in the Understanding and Management of Chronic Pain in Multiple Sclerosis: a Comprehensive Review. *Current Pain and Headache Reports*. 2019. Vol. 23. p.59. DOI: 10.1007/s11916-019-0800-2
207. Braley T.J., Boudreau E.A. Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016. Vol. 16(5). p.50. DOI: 10.1007/s11910-016-0649-2
208. Viana P., Rodrigues E., Fernandes C., Matas A., Barreto R., Mendonça M., Peralta R., Geraldes R. In MS: chronic insomnia disorder in multiple sclerosis – a Portuguese multicentre study on prevalence, subtypes, associated factors and impact on quality of life. *Mult Scler Relat Disord*. 2015. Vol. 4(5). p. 477–483. DOI: 10.1016/j.msard.2015.07.010
209. Hughes A.J., Dunn K.M., Chaffee T. Sleep Disturbance and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018. Vol. 18, 2. DOI:10.1007/s11910-018-0809-7
210. Caminero A., Bartolomé M., Sleep disturbances in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011. 309(1). P. 86-91. DOI: 10.1016/j.jns.2011.07.015

211. Vitkova M., Rosenberger J., Gdovinova Z., Szilasiova J., Mikula P., Groothoff J.W., et al., Poor sleep quality in patients with multiple sclerosis: Gender differences // *Brain and Behavior*. – 2016. – 6(11). DOI: 10.1002/brb3.553
212. Bove R., Okai A., Houtchens M., Elias-Hamp B., Lugaresi A., Hellwig K., Havrdová E.K. Effects of Menopause in Women With Multiple Sclerosis: An Evidence-Based Review. *Front. Neurol.* 2021. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.554375>
213. Neau J.P., Paquereau J., Auché V., Mathis S., Godeneche G., Ciron J., Moinot N., Bouche G. Sleep disorders and multiple sclerosis: a clinical and polysomnography study. *Eur Neurol.* 2012. Vol. 68(1). p. 8–15. DOI: 10.1159/000335076
214. Ahrberg K., Dresler M., Niedermaier S., Steiger A., Genzel L. The interaction between sleep quality and academic performance. *J Psychiatr Res.* 2012. Vol. 46 (12). p.1618–22. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.09.008
215. Sater R.A., Gudesblatt M., Kresa-Reahl K., Brandes D.W., Sater P.A. The relationship between objective parameters of sleep and measures of fatigue, depression, and cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2015. Vol. 1. p.1–8. DOI: 10.1177/2055217315577828
216. Bahmani D.S., Kesselring J, Papadimitriou M., Bansi J., Pühse U., Gerber M., Shaygannejad V. In Patients With Multiple Sclerosis, Both Objective and Subjective Sleep, Depression, Fatigue, and Paresthesia Improved After 3 Weeks of Regular Exercise. *Front. Psychiatry.* 2019. 10. p. 265. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00265
217. Daams M., Steenwijk M.D., Schoonheim M.M., Wattjes M.P., Balk L.J., Tewarie P.K., Killestein J., Uitdehaag B.M., Geurts J.J., Barkhof F. Multi-parametric structural magnetic resonance imaging in relation to cognitive dysfunction in long-standing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016. 22(5). P. 608-19. DOI: 10.1177/1352458515596598
218. Schoonheim M.M., Popescu V., Rueda Lopes F.C., Wiebenga O.T., Vrenken H., Douw L., Polman C.H., Geurts J.J., Barkhof F. Subcortical atrophy

- and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012. 79(17). P. 1754-1761. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182703f46
219. Zielinski M.R., Systrom D.M., Rose N.R. Fatigue, Sleep, and Autoimmune and Related Disorders // *Front Immunol.* – 2019. – Published online. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01827
220. Brass S.D., Li C.S., Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med*. 2014. Vol. 10(9). p. 1025–1031. DOI: 10.5664/jcsm.4044
221. Pokryszko-Dragan A., Bilińska M., Gruszka E., Biel L., Kamińska K., Konieczna K. Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2013. Vol. 34(8). p. 1291–1296. DOI: 10.1007/s10072-012-1229-0
222. Nociti V., Losavio F.A., Gnani V., Losurdo A., Testani E., Vollono C., Frisullo G., Brunetti V., Mirabella M., Della Marca G. Sleep and fatigue in multiple sclerosis: A questionnaire-based, cross-sectional, cohort study. *J Neurol Sci*. 2017. Vol. 372(3). p. 387-392. DOI: 10.1016/j.jns.2016.10.040
223. Kotterba S., Neusser T., Norenberg C., Bussfeld P., Glaser T., Dörner M., Schürks M. Sleep quality, daytime sleepiness, fatigue, and quality of life in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b: results from a prospective observational cohort study. *BMC Neurol*. 2018. Vol. 18(1). p.123. DOI: 10.1186/s12883-018-1113-5
224. Philips T., Rothstein J. D. Oligodendroglia: Metabolic supporters of neurons. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017. Vol. 127. p. 3271–3280. DOI: 10.1172/JCI90610
225. Jongen P.J., Stavrakaki I., Voet B. Patient-reported adverse effects of high-dose intravenous methylprednisolone treatment: A prospective web-based multi-center study in multiple sclerosis patients with a relapse. *J Neurol*. Epub ahead of print. 2016. DOI: 10.1007/s00415-016-8183-3
226. Mendozzi L, Tronci F, Garegnani M, Pugnetti L. Sleep disturbance and fatigue in mild relapsing remitting multiple sclerosis patients on chronic

- immunomodulant therapy: an actigraphic study. *Mult Scler.* 2010. 16(2). P. 238-47. DOI: 10.1177/1352458509354551
227. Penner I.K., Sivertsdotter E.C., Celius E.G., Fuchs S., Schreiber K., Berkö S., Svenningsson A.; TYNERGY trial investigators. Improvement in Fatigue during Natalizumab Treatment is Linked to Improvement in Depression and Day-Time Sleepiness. *Front Neurol.* 2015. 6. 18. DOI: 10.3389/fneur.2015.00018
228. Lamis D.A., Hirsch J.K., Pugh K.C., Topciu R., Nsamenang S.A., Goodman A., Paul R. Duberstein P.R. Perceived cognitive deficits and depressive symptoms in patients with multiple sclerosis: Perceived stress and sleep quality as mediators. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2018. 25. P.150-155. DOI: 10.1016/j.msard.2018.07.019
229. Sumowski J.F., Horng S., Brandstadter R., Krieger S., Leavitt V.M., Sand I.K., Fabian M., Klineova S., Graney R., Riley C.S., Lublin F.D., Miller A.E., Varga A.W. Sleep disturbance and memory dysfunction in early multiple sclerosis. 2021. <https://doi.org/10.1002/acn3.51262>
230. Alhazzani A.A., Alshahrani A., Alqahtani M., Alamri R., Alqahtani R., Alqahtani M., and Alahmarii M. Insomnia among non-depressed multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018. Vol. 54(1). p. 17. DOI: 10.1186/s41983-018-0016-0
231. Thelen J.M., Lynch S.G., Bruce A.S., Hancock L.M., Bruce J.M. Polypharmacy in multiple sclerosis: relationship with fatigue, perceived cognition, and objective cognitive performance. *J Psychosom Res.* 2014. Vol. 76(5). p.400–4. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.02.013
232. Drerup M., Roth A., Kane A., Sullivan A.B. Therapeutic Approaches to Insomnia and Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis. *Nat Sci Sleep.* 2021. 13. P. 201-207. <https://doi.org/10.2147/NSS.S256676>
233. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M.S., Fujihara K., Galetta S.L., Hartung H.P., Kappos L., Lublin F.D., Marrie R.A., Miller A.E., Miller D.H., Montalban X., Mowry E.M., Sorensen P.S., Tintoré M., Traboulsee L., Trojano

- M., Uitdehaag B.M.J., Vukusic S., Waubant E., Weinshenker B.G., Reingold S.C., Cohen J.A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 17. P.162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
234. Kurtzke J.F. (1983). Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 3. P. 1444-1452. DOI: 10.1212/WNL.33.11.1444
235. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // *Journal of American Geriatric Society*. – 2005. – 53. – p. 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
236. Julayanont, P., Phillips, N., Chertkow, H., and Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Concept and Clinical Review. To appear in A.J. Larner (Ed.), *Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach*. Springer-Verlag. 2012. P. 111-152.
237. Beck A., Ward S.T., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*. 4. P.561-571
238. Hamilton M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. Vol. 32. P.50–55
239. Buysse D.J., Reynolds C.F. 3rd, Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. Vol. 28(2). P.193-213
240. Вансовская Л. И., Гайда В.К., Гербачевский В.К. и др. Практикум по экспериментальной и прикладной психологии. Учебное пособие. Под ред. Крылова А.А. Л.: Издательство Ленинградского университета. 1990. стр. 272
241. Fisk J. D., Ritvo P.G., Ross L., Haase D.A., Marrie T.J., Schlech W.F. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clinical Infectious Diseases*. 1994. Vol. 18(Supplement 1). p. 79-83



242. Копчак О.О. Особливості лікувальної тактики при коморбідності інсомнії та тривоги: в пошуках безпечної альтернативи бензодіазепінів // Міжнародний неврологічний журнал. – 2019. – 4(106). – стор. 47-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.4.106.2019.174051>
243. Manjaly Z.M., Harrison N.A., Critchley H.D., Do C.T., Stefanics G., Wenderoth N., Lutterotti A., Müller A., Stephan K.E. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019. 90. P.642-651. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320050
244. Rojas J.I., Patrucco L., Miguez J., Cristiano E. Brain atrophy in multiple sclerosis: therapeutic, cognitive and clinical impact. *Arq Neuropsiquiatr* 2016. 74(3). 235-243. DOI: 10.1590/0004-282X20160015

## ДОДАТОК А

### Список публікацій аспіранта за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації  
*Статті у фахових журналах, рекомендованих ДАК України та включені до наукометричних баз, та статті у виданнях включених до бази Scopus*

1. Копчак О.О., Одінцова Т.А. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз // Міжнародний неврологічний журнал. 2019. 1 (103). С.42-50; DOI: 10.22141/2224-0713.1.103.2019.158638 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
2. Копчак О.О., Одінцова Т.А., Кобись Т.О. Досвід застосування препарату Валео-Дорм Дуо у лікуванні асоційованих з тривогою порушень сну у пацієнтів з розсіяним склерозом // 2020. 13. С.63-70. DOI: 10.26565/2312-5675-2020-13-09 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавторами узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
3. Tetiana A. Odintsova, Oksana O. Kopchak. Sleep Disorders in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients // Wiadomości Lekarskie. 2021. 74(2): P.257-262. DOI:10.36740/WLek202102115 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
4. Kopchak, O.O., Odintsova, T.A. Cognitive impairment and depression in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis depending on age and neuroimaging findings // Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg. 2021. 57. 119. <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00376-3> (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та

проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

5. Одінцева Т.А., Копчак О.О. Оцінка впливу різних факторів ризику на тяжкість психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз // Міжнародний неврологічний журнал. 2021. 17 (5): Р. 34-38. DOI: 10.22141/2224-0713.17.5.2021.238520 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
6. Одінцева Т.А. Особливості когнітивні порушень у хворих на розсіяний склероз в залежності від різних чинників ризику // Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2021. 18 (5): Р. 39-48. DOI: 10.26565/2312-5675-2021-18-03 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
7. Oksana O. Kopchak, Tetiana A. Odintsova, Oleksandr R. Pulyk. Cognitive Functions in Multiple Sclerosis Patients depending on Different Risk Factors Presence // Wiadomości Lekarskie. 2021. 10 (1): Р. 2444-2451. DOI: 10.36740/WLek202110115 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
8. Odintsova T.A., Kopchak O.O., “Cognitive impairment in Multiple Sclerosis Patients depending on Age”, International Scientific – Practical Conference “Step in science”. 12.05.2019 Morrisville, USA (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).
9. O. Kopchak, T. Odintsova, N. Bachinskaya “Sleep Disorders in Patients with Multiple Sclerosis” на 6th Virtual Congress of the European Academy of Neurology, May 23-26, 2020 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).

10. Tetiana Anatoliivna Odintsova, Kopchak Oksana Olehivna “Association Between Cognitive Impairment in Different Domains and MRI. Changes in Patients with Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis”, II Міжнародної науково-практичної конференції “ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS OF MODERN SCIENTIFIC RESEARCH” Буенос-Айрес, Аргентина, 11-13 січня 2021 року (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).
11. О.О. Копчак, Т.А. Одінцева, Н.Ю. Бачинська. Ураження когнітивних доменів у хворих на рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз в залежності від даних МРТ. VII Національний конгрес геронтологів і геріатрів України. 6 – 8 жовтня 2021 року, Київ (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавторами узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).
12. Одінцева Т.А., Копчак О.О. Основні фактори ризику виникнення психоемоційних розладів у хворих на рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз. 7-8 жовтня 2021, Харків. Науковий симпозіум з міжнародною участю (в on-line режимі). Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги.

## ДОДАТОК Б

### Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Копчак О.О., Одінцова Т.А. «Нейродегенерація, когнітивні та психоемоційні розлади при розсіяному склерозі» // Національна конференція з міжнародною участю «Хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона: аспекти сучасної діагностики», 17 - 18 грудня 2020, Київ, онлайн.
2. Одінцова Т.А., Копчак О.О. «Особливості розладів сну у пацієнтів з розсіяним склерозом» для Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної неврології», Міністерство освіти і науки ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна ГО «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України», 12-13 березня 2020 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).
3. O. Korchak, T. Odintsova, N.Bachinskaya “Sleep Disorders in Patients with Multiple Sclerosis,” на 6th Virtual Congress of the European Academy of Neurology, May 23-26, 2020 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).
4. Tetiana Odintsova, “Psycho-emotional and Sleep Disorders in Patients with Multiple Sclerosis”, VIII міжнародна науково-практична конференція «Психіатрія XXI століття: глобальний вплив на сучасне суспільство та нові практики на місцях», 25-27 листопада 2020 (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала доповідь до виступу).
5. Одінцова Т. А., Копчак О. О. Основні фактори ризику виникнення психоемоційних розладів у хворих на рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз. 7-8 жовтня 2021, Харків. Науковий симпозіум з міжнародною

участю (в online режимі). Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги.

6. Odintsova T., Kopchak O. Influence of Depression and Anxiety on Cognitive Impairment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients. The 5rd Research and Leadership Skills Course for Early Career Mental Health Specialists and Students. July 06, 2021. Precongress course 1 (in English). Kiev, Ukraine (Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом з співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала доповідь до виступу).

## **ДОДАТОК В**

### **Акти впровадження у клінічну і педагогічну практику**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «Інститут неврології,  
психіатрії та наркології НАМН України»



д. мед. н., професор

Дінський І.В.

» 06 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Схема скринінгу хворих на розсіяний склероз з метою виявлення когнітивного дефіциту та психо-емоційних розладів для вибору або корекції хворобомодифікуючої терапії.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:**  
ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, вул. Бориспільська, 2.  
Винахідники: Одінцова Т.А., Копчак О.О.
3. **Джерела інформації:**  
О. О. Копчак, Т. А. Одінцова. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз // Міжнародний неврологічний журнал. - 2019. - № 1. - С. 42-50.  
О. О. Копчак, Т. А. Одінцова, Т. О. Кобись. Лікування порушень сну, що асоційовані з тривогою, у пацієнтів з розсіяним склерозом // Психіатрія, неврологія та медична психологія. - 2020. - Вип. 13. - С. 63-70.  
Tetiana A. Odintsova, Oksana O. Kopchak. Sleep Disorders in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients // Wiadomości Lekarskie, 2021. – Vol. LXXIV, Issue 2. – p. 257-262. DOI:10.36740/WLek202102115
4. **Найменування установи:** ПВНЗ «Київський медичний університет».
5. **Термін впровадження:** квітень – травень 2021 року.
6. **Галузь застосування:** скринінг хворих на розсіяний склероз при поступленні до відділення демієлінізуючих захворювань нервової системи.
7. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** Підвищення якості та прискорення діагностування когнітивного дефіциту та психо-емоційних розладів у хворих на розсіяний склероз, вибір хворобомодифікуючої терапії відповідно до наявності або відсутності вказаних розладів.
8. **Пропозиція:** Рекомендовано використання під час первинного огляду хворого на розсіяний склероз наступних шкал: Монреальська шкала оцінки когнітивного статусу (MoCA), Шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory), Шкала тривоги Гамільтона (HAM-A) та Пітсбурзький опитувальник на визначення індексу якості сну (PSQI).

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділу судинної патології

головного мозку та реабілітації,

доктор медичних наук

Міщенко В.М.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Командир Військової частини А1065

«Міністерства оборони України»

м. Житомир



Серебряков О.М.

«    » 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Схема скринінгу хворих з метою виявлення когнітивного дефіциту та психо-емоційних розладів для вибору або корекції терапії.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:**  
ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, вул. Бориспільська, 2.  
Винахідники: Одінцова Т.А., Копчак О.О.
3. **Джерела інформації:**
4. **О. О. Копчак, Т. А. Одінцова. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз // Міжнародний неврологічний журнал. - 2019. - № 1. - С. 42-50.**
5. **О. О. Копчак, Т. А. Одінцова, Т. О. Кобись. Лікування порушень сну, що асоційовані з тривогою, у пацієнтів з розсіяним склерозом // Психіатрія, неврологія та медична психологія. - 2020. - Вип. 13. - С. 63-70.**
6. **Tetiana A. Odintsova, Oksana O. Kopchak. Sleep Disorders in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients // Wiadomości Lekarskie, 2021. – Vol. LXXIV, Issue 2. – p. 257-262. DOI:10.36740/WLek202102115**
7. **Найменування установи:** ПВНЗ «Київський медичний університет».
8. **Термін впровадження:** квітень – травень 2021 року.
9. **Галузь застосування:** скринінг хворих при поступленні до.
10. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** Підвищення якості та прискорення діагностування когнітивного дефіциту та психо-емоційних розладів у хворих на розсіяний склероз, вибір хворобомодифікуючої терапії відповідно до наявності або відсутності вказаних розладів.
11. **Пропозиція:** Рекомендовано використання під час первинного огляду хворого наступних шкал: Монреальська шкала оцінки когнітивного статусу (MoCA), Шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory), Шкала тривоги Гамільтона (HAM-A) та Піттсбурзький опитувальник на визначення індексу якості сну (PSQI).

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення неврології

Гонгальський В.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ

Медичний центр Асклепій Плюс»

Семеній С.Л.

27 лютого 2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Схема скринінгу хворих з метою виявлення когнітивного дефіциту та психо-емоційних розладів для вибору або корекції терапії.
- 2. Ким запропоновано, адреса виконавця:**  
ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, вул. Бориспільська, 2.  
Винахідники: Одинцова Т.А., Копчак О.О.
- 3. Джерела інформації:**  
О. О. Копчак, Т. А. Одинцова. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз // Міжнародний неврологічний журнал. - 2019. - № 1. - С. 42-50.  
О. О. Копчак, Т. А. Одинцова, Т. О. Кобись. Лікування порушень сну, що асоційовані з тривогою, у пацієнтів з розсіяним склерозом // Психіатрія, неврологія та медична психологія. - 2020. - Вип. 13. - С. 63-70.  
Tetiana A. Odintsova, Oksana O. Kopchak. Sleep Disorders in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients // Wiadomości Lekarskie, 2021. – Vol. LXXIV, Issue 2. – p. 257-262. DOI:10.36740/WLek202102115
- 4. Найменування установи:** ПВНЗ «Київський медичний університет».
- 5. Термін впровадження:** квітень – травень 2021 року.
- 6. Галузь застосування:** скринінг амбулаторних пацієнтів.
- 7. Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** Підвищення якості та прискорення діагностування когнітивного дефіциту та психо-емоційних розладів у хворих на розсіяний склероз, вибір хворобомодифікуючої терапії відповідно до наявності або відсутності вказаних розладів.
- 8. Пропозиція:** Рекомендовано використання під час первинного огляду хворого наступних шкал: Монреальська шкала оцінки когнітивного статусу (MoCA), Шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory), Шкала тривоги Гамільтона (HAM-A) та Піттсбурзький опитувальник на визначення індексу якості сну (PSQI).

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар

Шуляк В.І.



**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
Директор КНП  
Київська міська клінічна лікарня №4  
Мостепан Т.В.  
\_\_\_\_\_ 2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Схема скринінгу хворих на розсіяний склероз з метою виявлення когнітивного дефіциту та психо-емоційних розладів для вибору або корекції хворобомодифікуючої терапії.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:**  
ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, вул. Бориспільська, 2.  
Винахідники: Одінцова Т.А., Копчак О.О.
3. **Джерела інформації:**  
О. О. Копчак, Т. А. Одінцова. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз // Міжнародний неврологічний журнал. - 2019. - № 1. - С. 42-50.  
О. О. Копчак, Т. А. Одінцова, Т. О. Кобись. Лікування порушень сну, що асоційовані з тривогою, у пацієнтів з розсіяним склерозом // Психіатрія, неврологія та медична психологія. - 2020. - Вип. 13. - С. 63-70.  
Tetiana A. Odintsova, Oksana O. Kopchak. Sleep Disorders in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients // Wiadomości Lekarskie, 2021. – Vol. LXXIV, Issue 2. – p. 257-262.  
DOI:10.36740/WLek202102115
4. **Найменування установи:** ПВНЗ «Київський медичний університет».
5. **Термін впровадження:** квітень – травень 2021 року.
6. **Галузь застосування:** скринінг хворих на розсіяний склероз при поступленні до відділення демієлінізуючих захворювань нервової системи.
7. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** Підвищення якості та прискорення діагностування когнітивного дефіциту та психо-емоційних розладів у хворих на розсіяний склероз, вибір хворобомодифікуючої терапії відповідно до наявності або відсутності вказаних розладів.
8. **Пропозиція:** Рекомендовано використання під час первинного огляду хворого на розсіяний склероз наступних шкал: Монреальська шкала оцінки когнітивного статусу (MoCA), Шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory), Шкала тривоги Гамільтона (HAM-A) та Піттсбурзький опитувальник на визначення індексу якості сну (PSQI).

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач відділення демієлінізуючих  
захворювань нервової системи

Кобись Т.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

з поліклінічної роботи

КНП «Обласна клінічна лікарня

ім. О.Ф.Гербачевського»

Житомирської обласної ради

Сич Н.О.

2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Схема скринінгу хворих з метою виявлення когнітивного дефіциту та психо-емоційних розладів для вибору або корекції терапії.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:**  
ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, вул. Бориспільська, 2.  
Винахідники: Одінцова Т.А., Копчак О.О.
3. **Джерела інформації:**
4. **О. О. Копчак, Т. А. Одінцова. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз // Міжнародний неврологічний журнал. - 2019. - № 1. - С. 42-50.**
5. **О. О. Копчак, Т. А. Одінцова, Т. О. Кобись. Лікування порушень сну, що асоційовані з тривогою, у пацієнтів з розсіяним склерозом // Психіатрія, неврологія та медична психологія. - 2020. - Вип. 13. - С. 63-70.**
6. **Tetiana A. Odintsova, Oksana O. Korchak. Sleep Disorders in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients // Wiadomości Lekarskie, 2021. – Vol. LXXIV, Issue 2. – p. 257-262. DOI:10.36740/WLek202102115**
7. **Найменування установи:** ПВНЗ «Київський медичний університет».
8. **Термін впровадження:** квітень – травень 2021 року.
9. **Галузь застосування:** скринінг хворих при поступленні до.
10. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** Підвищення якості та прискорення діагностування когнітивного дефіциту та психо-емоційних розладів у хворих на розсіяний склероз, вибір хворобомодифікуючої терапії відповідно до наявності або відсутності вказаних розладів.
11. **Пропозиція:** Рекомендовано використання під час первинного огляду хворого наступних шкал: Монреальська шкала оцінки когнітивного статусу (MoCA), Шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory), Шкала тривоги Гамільтона (HAM-A) та Піттсбурзький опитувальник на визначення індексу якості сну (PSQI).

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий неврологічним  
відділенням поліклініки

Невмержицький В.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

д. мед. н., професор

Смолянка В.І.

06 2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

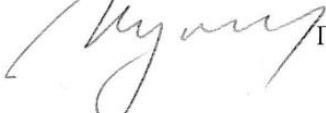
- Назва пропозиції для впровадження:** Клініко-параклінічна характеристика та діагностування когнітивного дефіциту, психо-емоційних розладів та фактори ризику їх виникнення або у хворих на розсіяний склероз.
- Ким запропоновано, адреса виконавця:**  
ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, вул. Бориспільська, 2.  
Винахідники: Одінцова Т.А., Копчак О.О.
- Джерела інформації:**  
О. О. Копчак, Т. А. Одінцова. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз // Міжнародний неврологічний журнал. - 2019. - № 1. - С. 42-50.  
О. О. Копчак, Т. А. Одінцова, Т. О. Кобись. Лікування порушень сну, що асоційовані з тривогою, у пацієнтів з розсіяним склерозом // Психіатрія, неврологія та медична психологія. - 2020. - Вип. 13. - С. 63-70.  
Tetiana A. Odintsova, Oksana O. Kopchak. Sleep Disorders in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients // Wiadomości Lekarskie, 2021. – Vol. LXXIV, Issue 2. – p. 257-262. DOI:10.36740/WLek202102115
- Найменування установи:** ПВНЗ «Київський медичний університет».
- Термін впровадження:** квітень – травень 2021 року.
- Галузь застосування:** навчальний процес з підготовки лікарів-інтернів з фаху «Неврологія».
- Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** Підвищення освітнього та наукового рівня підготовки лікарів-інтернів факультету післядипломної освіти з теми: «Демієлінізуючі захворювання нервової системи. Розсіяний склероз. Гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ)».
- Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки лікарів-інтернів факультету післядипломної освіти з фаху «Неврологія»: лекція на тему: «Розсіяний склероз»; практичне заняття на тему: «Демієлінізуючі захворювання нервової системи. Розсіяний склероз. Гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ)» (тривалість 10 хвилин).

### Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри нейрореабілітації із курсами

медичної психології, пульмонології та фізіотерії ФПОДП УжНУ

д. мед. н., професор

 Пулик О.Р.

## ДОДАТОК Г

### Згода пацієнта на участь у наукових клінічних дослідженнях

Я, \_\_\_\_\_,  
(прізвище, ім'я, по-батькові пацієнта)  
рік народження \_\_\_\_\_, проживаю за адресою:  
\_\_\_\_\_  
(повна поштова адреса, домашній та службовий телефони)  
\_\_\_\_\_ да

ю добровільну згоду на участь у проведенні наукових клінічних досліджень "Особливості когнітивних та психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз різного віку".

Про суть цих досліджень я детально поінформований про мету та можливі терміни дослідження лікарем Одінцовою Тетяною Анатоліївною, яка буде проводити це дослідження. Я мав можливість задати лікареві всі запитання, які мене цікавили. Мене також ознайомили з Інформаційним листком учасника наукового дослідження. Після роз'яснення, я добровільно і цілковито згоден співробітничати з лікуючим лікарем і негайно інформувати його про будь-які відхилення мого самопочуття.

Я ознайомлений з тим, що на будь-якому етапі дослідження я можу відмовитися від цього дослідження. Це не вплине на мої стосунки з лікуючим лікарем і не віддзеркалиться на подальшому лікуванні моєї хвороби.

Я знаю, що відомості про участь в цьому науковому дослідженні є строго конфіденційними і не можуть бути піддані розголосу.

Я згоден з тим, що результати наукового дослідження, в якому я беру добровільну участь, можуть обговорюватися особами (лікарями та науковцями), які проводять дослідження, а також можуть бути передані відповідальним за дослідження, замовникам дослідження та представникам державних структур.

Згоду на проведення зазначеного наукового дослідження даю добровільно, без будь-якого натиску з боку лікарів, дослідників чи адміністрації. Цю добровільну згоду скріплюю власноручним підписом.

“Прочитав і згоден з цим текстом ”

“ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ р. (підпис учасника дослідження) \_\_\_\_\_

Підпис лікаря (дослідника) \_\_\_\_\_