

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Боженко Мирослав Ігорович

УДК : 616.832-004.2-06: 616-009.7]-036-073.756.8-06:616.89-008.19

ДИСЕРТАЦІЯ

**«Больові синдроми у хворих на розсіяний склероз: клініко-неврологічні,
нейропсихологічні та нейровізуалізаційні особливості»**

222 – медицина

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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



Боженко М.І.

Науковий керівник: Негрич Тетяна Іванівна, доктор медичних наук, професор

Львів – 2022

АНОТАЦІЯ

Боженко М.І. Больові синдроми у хворих на розсіяний склероз: клініко-неврологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні особливості.- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2022.

Сучасні методи терапії розсіяного склерозу (РС) дозволяють більш ефективно запобігати загостренням РС, проте, зниження працездатності та якості життя у хворих на РС, все ще, залишаються не вирішеними проблемами. Значна частина хворих на РС, вже на початкових етапах захворювання не в змозі зберегти або відновити звичну роботу, навіть коли нема істотної фізичної втрати працездатності. Тому одним із ключових напрямків сучасних наукових досліджень у клінічній неврології є визначення і корекція факторів, які призводять до зниження якості життя та працездатності у хворих на РС. Больові синдроми є одним з найпоширеніших синдромів у хворих на РС і часто саме больовим синдромам хворі на РС приділяють особливу увагу. Попри це, больові синдроми у структурі РС часто недооцінюються лікарями, оскільки обмежені можливості їх оцінки, об'єктивізації, а також розуміння особливостей формування.

У дисертаційній роботі представлено аналіз і узагальнення основних результатів проведених комплексних клініко-неврологічних та нейровізуалізаційних досліджень у хворих на РС. За результатами дисертації отримали нові дані про поширеність, структуру та характеристики больових синдромів у хворих на РС та їх вплив на формування структури якості життя. Представили новий підхід щодо покращення діагностики та прогнозування структури больових синдромів у хворих на РС із урахуванням психо-емоційних і соціальних факторів та визначили нові діагностичні нейровізуалізаційні маркери цього захворювання, шляхом проведення аналізу об'ємів структур головного мозку на основі даних МРТ діагностики.

На першому етапі власних досліджень вивчали поширеність і структуру больових синдромів у хворих на РС. Обстежили 120 хворих на РС різного віку і статі, які проходили комплексне стаціонарне або амбулаторне лікування на клінічній базі кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (неврологічне відділення КНП ЛОР “Львівська обласна клінічна лікарня”) у період з 2018 по 2022 роки. Серед обстежених 120 хворих на РС, 104 особи, які скаржилися на біль протягом останнього місяця, були залучені для подальшого детального аналізу структури та характеристик больових синдромів. Середній вік у вибірці становив $38,7 \pm 9,6$ року, медіана тривалості РС — 6 років [3; 12,25]. В досліджуваній групі пацієнтів було 73,1% жінок та 26,9% чоловіків. Інтенсивність болю вивчали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ). Для оцінки видових характеристик болю використали опитувальник Pain Detect. Для оцінки структури болю і рівня вияву таких його компонентів як тривалий біль, різкий біль, афективний біль, нейропатичний біль у хворих на РС використали коротку форму опитувальника болю МакГілла-2 (SF-MPQ-2).

На другому етапі наукової роботи досліджували вплив больових синдромів на формування характеристик структури якості життя у 104-ох хворих на РС з больовими синдромами з попередньої вибірки. Для оцінки структури та характеристик якості життя використали опитувальник 36-Item Short Form Survey (SF-36).

На третьому етапі наукової роботи вивчали взаємозв'язок психо-емоційних та соціальних факторів із характеристиками больових синдромів у 104-ох хворих на РС з больовими синдромами, які описані на першому та другому етапах. Дослідження рівня тривоги та депресії у хворих на РС проведено за допомогою госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS). Серед соціальних факторів врахували вплив рівня освіти і релігійності.

На четвертому етапі роботи вивчали діагностичне та прогностичне значення характеристик об'ємів структур головного мозку як маркерів перебігу РС, характеристик больових синдромів, психо-емоційного статусу та якості

життя. Рандомізаційним методом сформували групу хворих на РС у 17 осіб, та контрольну групу з 20 практично здорових осіб відповідних до досліджуваної вибірки за віком і статтю. Провели сканування голови пацієнтів за допомогою високопольного магнітно-резонансного томографа Siemens Avanto 1,5 Тл у режимах T1 MPRAGE та FLAIR, з вокселем 1x1x1, з подальшим аналізом об'ємів структур головного мозку з використанням алгоритму Vol2Brain.

На п'ятому етапі дисертаційної роботи розробили прогностичну модель ймовірності виникнення нейропатичного виду болю в хворих на РС та опитувальник оцінки нейропатичного виду болю у хворих на РС. Для побудови прогностичної моделі ймовірності виникнення нейропатичного компоненту у пацієнтів з болем при РС застосували метод логістичної регресії.

Для стандартизації отриманих даних розробили і використали власну запатентовану калібровану шкалу-запитальник “Карта обстеження хворого на розсіяний склероз з больовими синдромами” (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 112204), в яку інтегрували дані, одержані з стандартизованих опитувальників, клініко-неврологічних та нейровізуалізаційних досліджень.

У результаті комплексного клініко-неврологічного аналізу виявили, що поширеність больових синдромів серед хворих на РС становила 86,7 %, значна частина пацієнтів ($37,5 \pm 4,8\%$) мали понад один тип болю. Медіана середньої інтенсивності болю складала 5 [3,75;7] балів за шкалою ВАШ. Серед хворих на РС 24,0% мали біль низької, 54,8% – помірної, 21,2% – високої інтенсивності. У хворих на РС з 2-3 типами болю, порівняно з хворими, які мали лише один тип болю, були вищими всі показники інтенсивності болю ($p < 0,05$).

Аналіз видової структури болю у хворих на РС дав підстави ствердити, що у 30,8% оглянутих нами хворих на РС біль мав характеристики нейропатичного виду, в 47,1% – ноцицептивного, а у 22,1% - невизначеного. Нейропатичний вид болю був пов'язаний з більшою тривалістю болю ($r=0,40$, $p < 0,0001$). Хворі на РС з нейропатичним видом болю, порівняно з хворими на РС з ноцицептивним, мали удвічі довшу тривалість болю в анамнезі (6,0 [3,0; 12,3] років проти 3,0 [2,0; 7,0]

років, $p=0,041$). Встановили, що частка хворих на РС із нейропатичним видом болю ($25,0\pm 7,7\%$), які мали значну загальну кількість загострень, була в 3,0 рази вищою ніж частка хворих з ноцицептивним видом болю ($8,2\pm 3,9\%$, $p=0,037$). Серед хворих на РС з 2-3 больовими синдромами частка осіб з нейропатичним видом болю теж була значно вищою: $43,6\pm 7,9\%$ проти $23,1\pm 5,2\%$ серед хворих з одним типом болю, $p=0,03$. Вищеописані знахідки свідчать, що нейропатичний вид болю характерний для хворих на РС з більшою тривалістю болю та кількістю загострень в анамнезі і поєднанням 2-3 типів болю. Встановили, що типовою ознакою нейропатичного виду болю у хворих на РС була іррадіація болю, яка спостерігалася значно частіше при нейропатичному виді болю ($65,6\pm 8,4\%$) ніж при ноцицептивному ($16,3\pm 5,3\%$), $p=0,001$.

Серед хворих на РС з больовими синдромами зустрічалися всі 4 типові патерни перебігу болю. Зазначимо, що безперервний біль, який дещо змінювався за інтенсивністю, частіше зустрічався у хворих з ноцицептивним видом болю ($p<0,05$), тоді як напади болю, які супроводжуються больовими відчуттями в проміжках між ними – у хворих з нейропатичним ($p<0,05$).

Значна частка хворих на РС з безперервним болем з періодичними нападами мала високу інтенсивність найсильнішого болю за місяць ($70,6\pm 11,1\%$, $p=0,01$). Цей патерн був характерним для головного та лицевого болю (локалізація болю - голова у $82,4\pm 9,2\%$ випадків, $p<0,05$).

Встановили, що найчастішими больовими синдромами у хворих на РС були постійний біль у кінцівці/кінцівках ($41,35\pm 4,83\%$) та головний біль напруги ($27,88\pm 4,40\%$). Серед хворих на РС з найкоротшою тривалістю захворювання та найменшою кількістю загострень частими больовими синдромами були: біль пов'язаний з невритом зорового нерва, феномен Лермітта та мігрень ($p<0,05$). На противагу цьому, скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями, зустрічався серед хворих з великою кількістю загострень РС і довгою тривалістю захворювання ($p<0,05$). Усі типи больових синдромів у хворих на РС, за винятком тригемінальної невралгії (виявлялася лише як нейропатичний вид болю), мали ознаки як нейропатичного, так і ноцицептивного

виду. Отже, для персоніфікованого підходу до терапії больових синдромів у хворих на РС, дуже важливим є визначення виду болю. Для цього доцільно використовувати розроблений нами опитувальник MSNP (Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire), який характеризується високою точністю та чутливістю.

Встановили, що больові синдроми були ключовою скаргою для 37,5% хворих на РС і для 43,3% хворих на РС з больовими синдромами. Важливим фактором у сприйнятті болю як такого синдрому, що найбільше турбує при РС, був найсильніший біль за місяць. Серед хворих із больовим синдромом, який був синдромом що найбільше турбує при РС, частка пацієнтів із високою інтенсивністю найсильнішого болю за місяць становила $67,4 \pm 7,1\%$ і цей показник був значно вищим за балами ВАШ у групі хворих, у яких біль був синдромом що найбільше турбує при РС ($p=0,0001$). Біль, як перший прояв РС та патерн болю, який проявляється безперервним болем з періодичними нападами, теж були пов'язані з частішим сприйняттям болю, як синдрому що найбільше турбує при РС ($p<0,05$).

Аналіз структури якості життя у хворих на РС дав змогу встановити, що показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я, рольові обмеження через фізичні проблеми, біль, загальний стан здоров'я, емоційне самопочуття, рольові обмеження через емоційні проблеми, життєва активність у хворих на РС з болем були нижчими, ніж у хворих без болю ($p<0,05$). Найнижчі значення психологічного компоненту якості життя були у хворих на РС з больовими синдромами, які характеризуються періодичними нападами високоінтенсивного болю, зокрема феномен Лермітта, мігрень та болючі тонічні спазми. Найнижче значення фізичного компоненту якості життя було у хворих на РС зі скелетно-м'язовим болем, індукованим постуральними аномаліями. Цей тип болю характерний для пізніх стадій РС.

У хворих на РС, які мали низьку середню інтенсивність болю (0-3 бали за шкалою ВАШ), більшість показників якості життя були достовірно вищими, ніж у хворих з більшою інтенсивністю. Це демонструє зв'язок зниження фізичного і

психологічного компонентів якості життя зі збільшенням інтенсивності болю ($p < 0,05$). Також виявили, що більшість показників шкал якості життя мали нижчі значення у хворих на РС з нейропатичним видом болю ніж з ноцицептивним та з 2-3 типами болю порівняно з одним ($p < 0,05$).

Серед характеристик якості життя у хворих на РС найнижчими були «Рольові обмеження через фізичні проблеми» та «Рольові обмеження через емоційні проблеми», серединні значення яких дорівнювали 0 у хворих на РС з болем. Водночас, у групі хворих на РС без болю серединне значення цих показників було 37,5 % та 66,7 % ($p < 0,01$) відповідно. Дуже низькі показники цих характеристик якості життя свідчать про те, що хворі на РС з болем через свій фізичний та психологічний стан, значною мірою, обмежені у виконанні професійної діяльності та повсякденному житті. Це може пояснювати, чому серед хворих на РС з больовими синдромами значно більше непрацевлаштованих порівняно з хворими на РС без больових синдромів.

Виявили високі рівні тривоги та депресії серед хворих на РС з болем. Частка хворих з клінічно вираженою тривогою склала 36,5%, у 29,8% був субклінічний рівень тривоги. При цьому, 26,0% хворих мали субклінічно виражену депресію, а 19,2% - клінічно виражену депресію. Встановили, що зростання рівня тривоги пов'язане зі збільшенням кількості загострень за 3 роки і за останній рік, а рівня депресії - із віком хворих на РС, віком початку РС та кількістю загострень за 3 роки і за останній рік ($p < 0,05$). Рівні тривоги і депресії були вищими у хворих на РС із нейропатичним видом болю порівняно з ноцицептивним видом: 11,5 [9,0; 15,3] балів проти 8,0 [5,0; 10,0] балів ($p < 0,0001$), щодо тривоги та 9,5 [6,0; 12,0] балів проти 6,0 [3,0; 9,0] балів ($p = 0,01$) щодо депресії. Частка пацієнтів із клінічно вираженою тривогою була найвищою серед хворих на РС із нейропатичним видом болю $56,3\% \pm 8,8\%$ проти $22,4\% \pm 6,0\%$ при ноцицептивному, $p = 0,002$. Схожа ситуація спостерігалася щодо хворих на РС із больовими синдромами з клінічно вираженою депресією, частка яких була найвищою в групі з нейропатичним видом болю $37,5\% \pm 8,6\%$, проти $14,3\% \pm 5,0\%$ при ноцицептивному, $p = 0,02$. Встановили кореляційні зв'язки між тривогою і

депресією та всіма компонентами структури больових синдромів (тривалий, різкий, афективний, нейропатичний), інтенсивність яких наростала зі зростанням рівнів тривоги і депресії ($p < 0,05$). Найбільш яскраво виражений прямий кореляційний зв'язок спостерігався між тривогою і депресією та афективним компонентом болю ($r = 0,57$, $p = 0,001$ з тривогою, $r = 0,40$, $p = 0,001$ з депресією). Виражений взаємозв'язок між болем, тривогою і депресією демонструє, що вони є кластером взаємопов'язаних синдромів.

При аналізі впливу соціальних факторів встановили, що частка хворих на РС із клінічно вираженою депресією була практично у 3 рази більшою в групі з середньою освітою ніж у групі з вищою освітою ($p < 0,05$). Констатовано, що зі збільшенням тривалості РС і кількості загострень, хворі на РС стають більш релігійними ($p < 0,05$).

Для оцінки змін в головному мозку, які могли б пояснити вищеописані особливості та характеристики больових синдромів, тривоги і депресії у хворих на РС, а також взаємозв'язки між ними, провели волуметричний аналіз структур головного мозку за допомогою МРТ обстеження. Виявили значну відмінність в об'ємі зміненої білої речовини у хворих на РС (0,35 [0,19; 0,97]) порівняно з практично здоровими людьми (0,02 [0,01; 0,02]) ($p = 0,001$). Збільшення об'єму зміненої білої речовини було пов'язане зі збільшенням кількості загострень РС за весь час хвороби ($r = 0,563$, $p = 0,019$).

У хворих на РС об'єми головного мозку (тобто білої та сірої речовини), були меншими, ніж у практично здорових людей ($p < 0,05$). Ці дегенеративно-атрофічні процеси в головному мозку при РС можуть відігравати значну роль у клінічній картині досліджуваної патології і пояснювати клінічні ознаки, які неможливо пояснити вогнищами демієлінізації. Зменшення об'єму білої речовини ГМ у хворих на РС було пов'язане зі зростанням загальної кількості загострень РС і кількості загострень за 3 роки ($r = -0,712$, $p = 0,001$ і $r = -0,502$, $p = 0,04$ відповідно). Також виявили, що при збільшенні кількості загострень РС зменшувався об'єм таламуса ($r = -0,633$, $p = 0,006$). Характерно, що об'єм таламуса у хворих на РС був значно меншим ніж у практично здорових людей ($p = 0,002$) і

був тісно взаємопов'язаним з об'ємом білої речовини ГМ ($r=0,752$, $p<0,001$). Це підтверджує теорію, продемонстровану раніше на тваринних моделях, що таламус може бути індикатором загальних дегенеративно-атрофічних змін ГМ у хворих на РС, а оцінка його об'єму в динаміці може стати хорошою опцією для моніторингу перебігу РС.

Зменшення об'єму всієї білої речовини головного мозку та наростання об'єму зміненої білої речовини за результатами МРТ волуметрії можуть бути хорошими маркерами, що відображають накопичення нейродегенеративних та атрофічних змін, що виникають у хворих на РС. Враховуючи, що у практично здорових людей такі зміни відсутні, їх також можна використовувати як маркер для скринінгу людей з імовірним РС. Це в поєднанні з використанням можливостей штучного інтелекту, може дозволити виявляти хворих на РС на стадії радіологічно ізольованого синдрому без залучення людини для оцінки.

Вперше встановили, що попри дегенеративно-атрофічні процеси, свідченням чого є зменшення ГМ, у тому числі підкіркової сірої речовини, такі структури, як мигдалина та гіпокамп, у хворих на РС більші за відносним об'ємом порівняно з практично здоровими людьми ($p<0,05$). Ці структури відіграють важливу роль у нетворках, які залучені в формуванні тривоги, депресії, а також болю. Збільшення об'єму мигдалини та гіпокампа у хворих на РС можуть бути проявом їх підвищеної функціональної активності і пояснювати механізм описаного вище тісного взаємозв'язку клінічних характеристик болю, тривоги і депресії. Це підтверджується встановленою відмінністю в об'ємах гіпокампів між групами хворих на РС з різними рівнями тривоги та депресії ($p<0,05$). Виявили, що у хворих на РС з тривогою більший об'єм гіпокампа, ніж у хворих на РС з субклінічною тривогою, в яких, в свою чергу, більший об'єм гіпокампа, ніж у хворих на РС без тривоги ($p<0,05$). Також, встановили різницю в об'ємах гіпокампа у хворих на РС з депресією та субклінічною депресією у порівнянні з хворими на РС без депресії і практично здоровими людьми ($p<0,05$). Середній розмір мигдалини був достовірно більшим серед хворих на РС, для яких біль є синдромом, що найбільше їх турбує, порівняно з хворими, які

вважають основною скаргою інші синдроми та практично здоровими особами ($p < 0,001$). Скринінгова оцінка об'єму мигдалини під час МРТ може стати дієвим інструментом для виділення групи хворих, для яких біль є синдромом, що їх найбільше турбує і, відповідно, потребує більш детальної діагностики та лікування.

Виявили, що інтенсивність прояву характеристик болю залежить від рівня нейродегенеративно-атрофічних змін у ГМ пацієнтів з РС. Підвищення середньої інтенсивності болю за місяць було пов'язане з меншим об'ємом зміненої білої речовини ГМ ($r = -0,545$, $p = 0,036$) та більшим об'ємом підкіркової сірої речовини ГМ ($r = 0,576$, $p = 0,025$). Вищий рівень прояву нейропатичного компонента болю був пов'язаний з більшим об'ємом білої речовини ГМ ($r = 0,532$, $p = 0,041$). Хворі на РС з нейропатичним видом болю і практично здорові особи мали більші об'єми підкіркової сірої речовини ніж хворі на РС з ноцицептивним і невизначеним болем ($p < 0,05$). Встановили статистично значущі взаємозв'язки між збільшенням об'ємів правого і лівого таламусів та зростанням середньої інтенсивності болю ($r = 0,567$, $p = 0,028$; $r = 0,570$, $p = 0,027$) і нейропатичним компонентом болю за SF-MPQ-2 ($r = 0,566$, $p = 0,028$; $r = 0,543$, $p = 0,036$). Висока інтенсивність найсильнішого болю за місяць була пов'язана з більшими об'ємами таких структур, як базальна частина переднього мозку ($r = 0,641$, $p = 0,010$), прилегле ядро ($r = 0,573$, $p = 0,025$) та мигдалина ($r = 0,549$, $p = 0,034$). Збільшення об'єму базальної частини переднього мозку також було пов'язане з більш інтенсивним рівнем прояву характеристик болю за SF-MPQ-2 ($r = 0,611$, $p = 0,016$), зокрема, різкого ($r = 0,574$, $p = 0,025$) та нейропатичного ($r = 0,593$, $p = 0,020$) компонентів. Таким чином, формування характеристик болю є складним механізмом, важливу роль в якому відіграють підкіркові структури сірої речовини головного мозку та їх зв'язки з різними ділянками головного мозку (біла речовина). Дегенеративно-атрофічні процеси в цих структурах пов'язані з зменшенням інтенсивності характеристик та дизпріоритизацією болю.

При аналізі потенційних маркерів, які б могли об'єктивувати якість життя, виявили, що асиметрія між правим і лівим таламусами в напрямку зменшення об'єму лівого таламуса по відношенню до правого, мала виражений зв'язок зі зменшенням фізичного компоненту якості життя ($r=-0,679$, $p=0,003$), а саме такого його компонента як фізичне функціонування ($r=-0,697$, $p=0,010$). Фізичне функціонування мало зв'язок також із об'ємом таламусів ($r=0,509$, $p=0,037$).

Розробили прогностичну модель нейропатичного виду болю у хворих на РС, яка дає змогу адекватно оцінити ризик виникнення нейропатичного виду болю, та демонструє фактори ризику, корекція яких може попередити виникнення цього виду болю у хворих на РС. Розробили опитувальник Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire (MSNP), який дозволяє виявити нейропатичний вид болю у хворих на РС без значних додаткових затрат часу. Чутливість опитувальника становить 94,1%, а специфічність 81,6%. Таким чином, загальна точність опитувальника складає 83,7%. Він є зручним та може бути рекомендованим для використання в клінічній практиці.

Ключові слова: розсіяний склероз, біль, тривога, депресія, якість життя, МРТ, волуметрія, маркери, діагностика, опитувальник, прогностична модель.

ABSTRACT

Bozhenko M.I. Pain syndromes in patients with multiple sclerosis: clinical-neurological, neuropsychological and neuroimaging features. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Ph.D. thesis with a degree in specialty 222 – Medicine. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2022.

Modern methods of multiple sclerosis (MS) treatment provide more effective prevention of MS relapses. However, the reduction of work capacity and quality of life in MS patients remain unsolved problems. A significant part of patients with MS, even on the initial stages of the disease, are unable to maintain or resume their usual work, even when there is no significant physical loss of work capacity. Therefore, one of the key directions of modern scientific research in clinical neurology is the detection and

correction of factors that lead to a decrease in the quality of life and work capacity in patients with MS. Pain syndromes are among the most common syndromes in MS patients. Often, patients with MS pay special attention to pain syndromes. Despite this, doctors often underestimate pain syndromes in the structure of MS, since the possibilities of their assessment, objectification, and understanding of the formation features are limited.

The Ph.D. thesis presents the analysis and generalization of the main results of complex clinical-neurological and neuroimaging studies in patients with MS. According to the results of the Ph.D. thesis, new data were obtained on the prevalence, structure and characteristics of pain syndromes in patients with MS and their influence on the formation of the quality-of-life structure. We presented a new approach for improvement of the diagnosis and prediction of the pain syndromes structure in patients with MS, taking into account psycho-emotional and social factors, and identified new diagnostic neuroimaging markers of this disease by analyzing the volumes of brain structures based on MRI diagnostic data.

At the first stage of our research, we studied the prevalence and structure of pain syndromes in patients with MS. 120 patients with MS of various ages and genders who underwent complex inpatient or outpatient treatment at the clinical base of the Neurology Department of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University (neurological department of the CNE "Lviv Regional Clinical Hospital") in the period from 2018 to 2022 were examined. Among the examined 120 patients with MS, 104 persons who complained of pain during the last month were involved in the further detailed analysis of the structure and characteristics of pain syndromes. The average age in the sample was 38.7 ± 9.6 years, and the median duration of MS was 6 years [3; 12.25]. In the studied group of patients, 73.1% were women, and 26.9% were men. Pain intensity was assessed using a visual analogue scale (VAS). The Pain Detect questionnaire was used to assess specific characteristics of pain. The short form of the McGill Pain Questionnaire - 2 (SF-MPQ-2) was used to assess the structure of pain and the level of manifestation of such components as continuous pain, intermittent pain, affective pain, and neuropathic pain in patients with MS.

At the second stage of the scientific work, we investigated the influence of pain syndromes on the formation of the quality-of-life characteristics structure in 104 MS patients with pain syndromes from the previous sample. The 36-Item Short Form Survey (SF-36) was used to assess the structure and characteristics of quality of life.

At the third stage of the research, the relationship between psycho-emotional and social factors and the characteristics of pain syndromes was studied in 104 MS patients with pain syndromes, which were described on the first and second stages. The level of anxiety and depression in patients with MS was studied using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Among social factors, the influence of education and religiosity was studied.

At the fourth stage of research, we studied the diagnostic and prognostic value of the brain structures volumes as markers of the course of MS, characteristics of pain syndromes, psycho-emotional status and quality of life. A group of 17 MS patients and a control group of 20 healthy individuals corresponding to the studied group in terms of age and gender were formed using the randomization method. Scans of the patients' heads were performed using a Siemens Avanto 1.5 T high-field magnetic resonance tomograph in T1 MPRAGE and FLAIR modes, with a 1x1x1 voxel, followed by volume analysis of brain structures using the Vol2Brain algorithm.

At the fifth stage of the scientific work, we developed a prognostic model of the neuropathic pain probability occurrence in MS patients with pain and a questionnaire for assessing neuropathic pain in MS patients. The logistic regression method was used to build a prognostic model of the neuropathic pain occurrence probability in MS patients with pain.

To standardize the obtained data, we created calibrated scale-questionnaire "Examination card of a patient with multiple sclerosis with pain syndromes" (Certificate of copyright registration No. 112204), in which we integrated data obtained from standardized questionnaires, clinical-neurological and neuroimaging results.

As a result of a complex clinical and neurological analysis, we found that the prevalence of pain syndromes among MS patients was 86.7%, a significant part of MS patients ($37.5 \pm 4.8\%$) had more than one type of pain. The median of average pain

intensity was 5 [3.75;7] points on the VAS scale. Among patients with MS, 24.0% had low-intensity pain, 54.8% moderate, and 21.2% high intensity pain. In patients with MS with 2-3 types of pain, compared to patients with only one type of pain, all indicators of pain intensity were significantly higher ($p<0.05$).

When analyzing the structure of pain based on pain type, we determined that in 30.8% of the examined MS patients, the pain had characteristics of a neuropathic type. In 47.1%, it was nociceptive, and in 22.1%, it was undefined. Neuropathic pain was associated with longer pain duration ($r=0.40$, $p<0.0001$). MS patients with the neuropathic type of pain, compared to MS patients with the nociceptive type, had twice as long duration of pain in the anamnesis (6.0 [3.0; 12.3] years vs 3.0 [2.0; 7.0] years, $p=0.041$). We found that the share of MS patients with the neuropathic type of pain ($25.0\pm 7.7\%$), who had a significant total number of MS relapses, was 3.0 times higher than the share of patients with the nociceptive type of pain ($8.2\pm 3.9\%$, $p=0.037$). Among MS patients with 2-3 pain syndromes, the proportion of people with the neuropathic type of pain was also significantly higher: $43.6\pm 7.9\%$ versus $23.1\pm 5.2\%$ among patients with one type of pain, $p=0.03$. The above findings demonstrate that the neuropathic type of pain is associated with longer pain duration, number of relapses in history, and a combination of 2-3 types of pain. We established that a typical sign of neuropathic pain in MS patients was pain irradiation, which was observed much more often in neuropathic pain ($65.6\pm 8.4\%$) than in nociceptive pain ($16.3\pm 5.3\%$), $p=0.001$.

Among MS patients with pain syndromes, all four typical pain patterns were found. Moreover, continuous pain, which varied slightly in intensity, was more common in patients with the nociceptive type of pain ($p<0.05$), while pain attacks accompanied by painful sensations in the intervals between them - in patients with neuropathic pain ($p<0.05$).

A significant proportion of MS patients with continuous pain with periodic attacks had a high intensity of severest pain in a month ($70.6 \pm 11.1\%$, $p=0.01$). This pattern was typical for headache and facial pain (localization of pain - head in $82.4 \pm 9.2\%$ of cases, $p<0.05$).

We found that the most frequent pain syndromes in patients with MS were ongoing extremity pain ($41.35\pm 4.83\%$) and tension type headache ($27.88\pm 4.40\%$). Among MS patients with the shortest duration of the disease and the least number of relapses, the following pain syndromes were frequent: pain associated with optic neuritis, Lhermitte phenomenon, and migraine ($p<0.05$). In contrast, musculoskeletal pain induced by postural abnormalities was found among patients with a large number of MS relapses and a long duration of the disease ($p<0.05$). All types of pain syndromes in patients with MS, except trigeminal neuralgia, which manifested only as a neuropathic type of pain, had signs of both neuropathic and nociceptive types. Therefore, it is crucial to determine the type of pain for a personalized approach to the therapy of pain syndromes in MS patients. We developed for neuropathic pain assessment in MS patients Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire (MSNP). It is characterized by high accuracy and sensitivity.

Pain syndromes were the main complaint for 37.5% of MS patients and for 43.3% of MS patients with pain syndromes. An important factor in perceiving pain as the most disturbing syndrome of MS was the most severe pain in a month. Among patients with pain syndrome as the most disturbing syndrome of MS, the proportion of patients with high intensity of the severest pain per month was $67.4\pm 7.1\%$, and this indicator was significantly higher according to VAS scores in the group of patients in whom pain was the most disturbing syndrome ($p=0.0001$). Pain as the first manifestation of MS and the pain pattern, which manifests as continuous pain with periodic attacks, were also associated with a more frequent perception of pain as the most disturbing syndrome of MS ($p<0.05$).

When analyzing the quality-of-life structure in patients with MS, we determined that indicators of the physical and mental components of quality of life, role limitations due to physical problems, pain, general health, emotional well-being, role limitations due to emotional problems, vitality in patients with MS with pain were lower than in patients without pain ($p<0.05$). The lowest values of the mental component of the quality of life were in patients with MS with pain syndromes, manifested by periodic attacks of high-intensity pain, such as the Lhermitte phenomenon, migraine, and

painful tonic spasms. The lowest value of the physical component of the quality of life was in MS patients with musculoskeletal pain induced by postural abnormalities. This type of pain usually occurs in the later stages of MS.

In patients with MS with a low average intensity of the pain (0-3 points on the VAS scale), most indicators of quality of life were significantly higher than in patients with a higher intensity of pain ($p<0.05$). The relationship between the decrease in the physical and mental components of the quality of life and the increase in pain intensity was demonstrated ($p<0.05$). We also found that most indicators of quality-of-life scales had lower values in MS patients with the neuropathic type of pain than with nociceptive and with 2-3 types of pain compared to one ($p<0.05$).

In MS patients with pain, among the indicators of quality of life, the lowest were "Role limitations due to physical problems" and "Role limitations due to emotional problems", the median values of which were equal to 0. At the same time, in the group of patients with MS without pain, the median value of these indicators was 37.5% and 66.7% ($p<0.01$), respectively. Very low scores of these quality-of-life indicators demonstrate that MS patients with pain are limited mainly in performing professional work and daily activities due to their physical and mental condition. It may explain why MS patients with pain syndromes are significantly more unemployed than MS patients without pain syndromes.

MS patients with pain had high levels of anxiety and depression. The share of patients with anxiety was 36.5%, 29.8% had a subclinical level of anxiety. At the same time, 26.0% of patients had subclinical level of depression, and 19.2% - depression. An increase in the level of anxiety was associated with an increase in the number of relapses over three years and in the last year. The level of depression was associated with the age of MS patients, the age at the onset of MS and the number of relapses over three years and in the last year ($p<0.05$). Levels of anxiety and depression were higher in MS patients with the neuropathic type of pain compared to the nociceptive type: 11.5 [9.0; 15.3] points against 8.0 [5.0; 10.0] points ($p<0.0001$), regarding anxiety and 9.5 [6.0; 12.0] points against 6.0 [3.0; 9.0] points ($p=0.01$) in relation to depression. The proportion of patients with anxiety was the highest among MS patients with the

neuropathic type of pain, $56.3\% \pm 8.8\%$ versus $22.4\% \pm 6.0\%$ with nociceptive pain, $p=0.002$. A similar situation was observed in patients with MS with pain syndromes with depression, the share of which was the highest in the group with neuropathic pain, $37.5\% \pm 8.6\%$, against $14.3\% \pm 5.0\%$ in nociceptive type, $p=0.02$. We established correlations between anxiety, depression and all components of the structure of pain syndromes (continuous, intermittent, affective, neuropathic), the intensity of which increased with increasing levels of anxiety and depression ($p<0.05$). The most pronounced direct correlation was found between anxiety, depression and the affective component of pain ($r=0.57$, $p=0.001$ with anxiety, $r=0.40$, $p=0.001$ with depression). The pronounced relationship between pain, anxiety and depression demonstrates that they are a cluster of interrelated syndromes.

When analyzing the influence of social factors, we found that the share of MS patients with clinically expressed depression was almost three times higher in the group with high school education than in the group with higher education ($p<0.05$). With an increase in the duration of MS and the number of relapses, patients with MS become more religious ($p<0.05$).

In order to assess the changes in the brain that could explain the above-described features and characteristics of pain syndromes, anxiety and depression in MS patients, as well as the relationships between them, a volumetric analysis of brain structures was performed using an MRI examination. We found a significant difference in the volume of changed white matter in patients with MS (0.35 [0.19 ; 0.97]) compared to healthy people (0.02 [0.01 ; 0.02]) ($p=0.001$). An increase in the volume of changed white matter was associated with an increase in the number of MS relapses throughout the course of the disease ($r=0.563$, $p=0.019$).

In patients with MS, the volumes of the brain, both white and grey matter, were smaller than in healthy people ($p<0.05$). These degenerative-atrophic processes in the brain in MS can play a significant role in the clinical picture of the studied pathology and explain clinical signs that foci of demyelination cannot explain. A decrease in the volume of the brain white matter in MS patients was associated with an increase in the total number of MS relapses and the number of relapses over three years ($r=-0.712$,

$p=0.001$ and $r=-0.502$, $p=0.04$, respectively). They also found that with an increase in the number of MS relapses, the thalamus volume decreased ($r=0.633$, $p=0.006$). At the same time, the volume of the thalamus in patients with MS was significantly smaller than in healthy people ($p=0.002$) and was closely interrelated with the volume of brain white matter ($r=0.752$, $p<0.001$). This supports the theory previously demonstrated in animal models that the thalamus can indicate general degenerative-atrophic changes in the brain in MS patients. Assessing its volume in dynamics can be a good option for monitoring the course of MS.

A decrease in the volume of brain white matter and an increase in the volume of changed white matter on MRI volumetry may be promising markers reflecting the accumulation of neurodegenerative and atrophic changes in MS patients' brains. Considering that such changes are absent in healthy people, they can also be used as a marker for screening people with suspected MS. This, in combination with the use of artificial intelligence capabilities, can allow the detection of MS patients at the stage of radiologically isolated syndrome without the involvement of a doctor for evaluation.

For the first time, we discovered that despite the degenerative-atrophic processes, which manifested by a decrease in brain volume, including the subcortical grey matter, such structures as the amygdala and hippocampus were larger in volume in MS patients compared to healthy people ($p<0,05$). These structures play an essential role in the networks involved in forming anxiety, depression, and pain. An increase in the amygdala and hippocampus volume in patients with MS can be a manifestation of their increased functional activity and explain the mechanism of the close relationship between the clinical characteristics of pain, anxiety, and depression that we demonstrated. This was confirmed by the established difference in hippocampal volumes between groups of MS patients with different levels of anxiety and depression ($p<0.05$). MS patients with anxiety had larger hippocampal volumes than MS patients with subclinical anxiety, who, in turn, had larger hippocampal volume than MS patients without anxiety ($p<0,05$). Also, a difference in the volumes of the hippocampus was established in MS patients with depression and subclinical depression compared to MS patients without depression and healthy people ($p<0,05$). The average amygdala size

was significantly larger among MS patients for whom pain is the syndrome that bothers them the most, compared to patients who consider other syndromes as the main complaint and healthy individuals ($p < 0.001$). Screening assessment of amygdala volume during MRI can be an effective tool for identifying a group of patients for whom pain is the syndrome that bothers them the most and, accordingly, requires more detailed diagnosis and treatment.

The intensity of pain characteristics manifestation depends on the level of neurodegenerative-atrophic changes in the brain of patients with MS. An increase in average pain intensity per month was associated with a smaller volume of changed brain white matter ($r = -0.545$, $p = 0.036$) and a larger volume of brain subcortical grey matter ($r = 0.576$, $p = 0.025$). A higher level of manifestation of the neuropathic component of pain was associated with a larger volume of the white matter of the brain ($r = 0.532$, $p = 0.041$). MS patients with neuropathic pain and healthy individuals had larger volumes of subcortical grey matter than MS patients with nociceptive and indeterminate pain ($p < 0,05$). Statistically significant relationships were established between the increase in the volumes of the right and left thalamus and the increase in the average intensity of the pain ($r = 0.567$, $p = 0.028$; $r = 0.570$, $p = 0.027$) and the neuropathic component of pain according to the SF-MPQ-2 ($r = 0.566$, $p = 0.028$; $r = 0.543$, $p = 0.036$). High intensity of severest pain in a month was associated with larger volumes of structures such as the basal part of the forebrain ($r = 0.641$, $p = 0.010$), nucleus accumbens ($r = 0.573$, $p = 0.025$) and amygdala ($r = 0.549$, $p = 0.034$). An increase in the volume of the basal part of the forebrain was also associated with a more intense level of manifestation of pain characteristics according to the SF-MPQ-2 ($r = 0.611$, $p = 0.016$), in particular, intermittent ($r = 0.574$, $p = 0.025$) and neuropathic ($r = 0.593$, $p = 0.020$) components. Thus, the formation of pain characteristics is a complex mechanism in which the subcortical structures of the grey matter of the brain and their connections with different areas of the brain (white matter) play an essential role. Degenerative-atrophic processes in these structures are associated with a decrease in the intensity of pain characteristics and pain prioritization.

When analyzing potential markers that could objectify the quality of life, we found that asymmetry between the right and left thalamus in the direction of left thalamus volume decrease in relation to the right, had a pronounced relationship with a decrease in the physical quality of life ($r=-0.679$, $p=0.003$), namely its component as physical functioning ($r=-0.697$, $p=0.010$). Physical functioning was also related to the volume of the thalamus ($r=0.509$, $p=0.037$).

In order to improve diagnostic and prognostic capabilities, we developed a prognostic model of neuropathic pain in MS patients. It helps to assess the risk of neuropathic pain and demonstrates risk factors, the correction of which can prevent the occurrence of this type of pain in MS patients. We developed the Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire (MSNP), which allows the detection of neuropathic pain in MS patients without significant additional time. The sensitivity of the questionnaire is 94.1%, and the specificity is 81.6%. Thus, the overall accuracy of the questionnaire is 83.7%. It is convenient and can be recommended for use in clinical practice.

Key words: multiple sclerosis, pain, anxiety, depression, quality of life, MRI, volumetry, markers, diagnosis, questionnaire, prognostic model.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Статті:

1. **Боженко МІ**, Негрич ТІ, Бачун АО. Зменшення об'єму і асиметрія таламусів як маркери прогресування розсіяного склерозу, характеристик болю та низької якості життя у хворих на розсіяний склероз. Український неврологічний журнал. 2022;(1-2):34-40. (Особистий внесок – брав участь у формулюванні мети роботи, проведенні досліджень, обробці та узагальненні результатів, підготовці статті)

DOI: 10.30978/UNJ2022-1-34

Доступно: <http://ukrneuroj.com.ua/article/view/252302>

2. Негрич ТІ, Боженко НЛ, **Боженко МІ**. Вплив інтенсивності та нейропатичного компонента болю на якість життя хворих на розсіяний склероз.

Запорізький медичний журнал. 2021;23(5):628-635. (Особистий внесок – брав участь у формулюванні концепції та дизайну дослідження, зборі даних, аналізі та інтерпретації даних, написанні статті)

DOI: 10.14739/2310-1210.2021.5.20601

Доступно: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/206017/239304>

3. **Bozhenko M**, Nehrych T, Bozhenko N. Psycho-emotional aspects in the formation of pain syndrome characteristics in patients with multiple sclerosis. Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2021;65(2):157-166. (Особистий внесок – брав участь у формулюванні концепції та дизайну дослідження, зборі даних, аналізі та інтерпретації даних, написанні статті)

DOI: 10.25040/ntsh2021.02.15

Доступно: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/478/446>

4. **Боженко МІ**. Характеристики якості життя хворих на розсіяний склероз залежно від типу больового синдрому. Міжнародний неврологічний журнал. 2020;16(7):16-22.

DOI: 10.22141/2224-0713.16.7.2020.218242

Доступно: <https://inj.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/8375>

Боженко МІ. Місце болю в структурі неврологічних симптомів у хворих на розсіяний склероз та характеристики, які впливають на пріоритизацію болю пацієнтом. Український неврологічний журнал. 2021;(1-2):19-24.

DOI: 10.30978/UNJ2021-1-2-19

Доступно: <http://ukrneuroj.com.ua/article/view/225447>

6. **Боженко МІ**. Патерни перебігу больових синдромів і їх характеристики у хворих на розсіяний склероз=Bozhenko M. Pain syndrome patterns and their characteristics in multiple sclerosis patients. Acta Medica Leopoliensia=Львівський медичний часопис. 2021;27(1-2):36-45.

DOI: 10.25040/am12021.01-02.036

Доступно: <https://amljournal.com/index.php/journal/article/view/188/180>

7. Пшик СС, Боженко НЛ, Пшик РС, **Боженко МІ**. Деякі аспекти патогенетичної терапії болю спини. Сімейна медицина. 2017;(1):127-134.

(Особистий внесок – брав участь у зборі даних, аналізі та інтерпретації даних, написанні статті)

DOI: 10.30841/2307-5112.1(69).2017.103278

Доступно: <http://family-medicine.com.ua/article/view/103278>

8. Sacco S, Lampl C, Maassenvanden Brink A, Caponnetto V, Braschinsky M, Ducros A, ..., **Bozhenko M**. Burden and attitude to resistant and refractory migraine: a survey from the European Headache Federation with endorsement of the European Migraine Headache Alliance. *Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):Art 39. (Особистий внесок – брав участь у зборі даних)

DOI: 10.1186/s10194-021-01252-4

Доступно:

<https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-021-01252-4>

Навчальні посібники:

9. **Боженко МІ**, Негрич ТІ, Боженко НЛ, Негрич НО. Головний біль : навчальний посібник. Київ: Медкнига; 2019. 48 с. (Особистий внесок – брав участь у проведенні літературного пошуку, розробці концепції, узагальненні результатів, написанні посібника)

10. **Боженко МІ**, Негрич ТІ, Боженко НЛ, Негрич НО. Головний біль : навчальний посібник. Вид. 2, доп. Київ: Професійні видання. Україна; 2021. 84 с. (Особистий внесок – брав участь у проведенні літературного пошуку, розробці концепції, узагальненні результатів, написанні посібника)

11. Боженко НЛ, Негрич ТІ, Слободін ТМ, **Боженко МІ**. Біль в спині: сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні : навчальний посібник. Київ: Професійні видання. Україна; 2022. 68 с. (Особистий внесок – брав участь у проведенні літературного пошуку, розробці концепції, узагальненні результатів, написанні посібника)

Тези доповідей:

12. **Bozhenko M**, Bozhenko N, Nehrych T. Features of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2019;405(Suppl: Abstracts from the World

Congress of Neurology (WCN 2019):286-287. (Особистий внесок – брав участь у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

DOI: [10.1016/j.jns.2019.10.1361](https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.1361)

Available from: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(19\)31835-0/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(19)31835-0/fulltext)

13. **Bozhenko M**, Nehrych T. Pain as a first and one of the most disturbing symptoms of multiple sclerosis. Abstract book of EFIC Congress 2019 - Pain in Europe XI:9. (Особистий внесок – брав участь у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

DOI:10.26226/MORRESIER.5D402F9A8F2158D25EC12520

Available from: <https://efic-congress.org/2019/wp-content/uploads/2019/11/07-EFIC-2019-Abstractbook.pdf>

14. **Bozhenko M**, Nehrych T, Bozhenko N. Back pain associated with multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2021;429(Suppl: Abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2021):118623. (Особистий внесок – брав участь у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

DOI: [10.1016/j.jns.2021.118623](https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118623) Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022510X21013198?via%3Dihub>.

15. **Bozhenko M**, Nehrych T, Bozhenko N. Headache features in multiple sclerosis patients. J Headache Pain. 2021;22(Suppl 1: The International Headache Congress – IHS and EHF joint congress 2021):129-130. (Особистий внесок – брав участь у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

DOI: [10.1186/s10194-021-01293-9](https://doi.org/10.1186/s10194-021-01293-9)

Available from:

<https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-021-01293-9>.

16. **Боженко МІ**, Негрич ТІ, Боженко НЛ. Больові синдроми як важливий елемент у формуванні структури якості життя пацієнтів із розсіяним склерозом. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2020;8(1-2):98. (Особистий внесок – брав участь у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

Доступно: <https://neuroscience.com.ua/index.php/journal/issue/view/20/20>

17. **Bozhenko M**, Nehrych T, Bozhenko N. Headache features in multiple sclerosis patients. Cephalalgia. 2021;41(1 Suppl: Abstracts from the International Headache Congress 8–12 September 2021):194. (Особистий внесок – брав участь у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

DOI: 10.1177/03331024211034005

Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/03331024211034005>

18. **Bozhenko МІ**, Nehrych ТІ. Changes in brain volumes as a neuroimaging marker of low quality of life in patients with multiple sclerosis. In: 4th RECOOP International Student and 17th RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences April 6 - 9, 2022 Prague, Czech Republic. Prague; 2022. p.139. (Особистий внесок – брав участь у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

Авторські свідоцтва на твір:

19. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір –№ 98002. Науковий твір «Навчальний посібник “Головний біль”» / **Боженко МІ**, Негрич ТІ, Боженко НЛ, Негрич НО ; Мін. розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України. Дата реєстрації 11.06.2020.

20. Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 112204. Науковий твір «Шкала-запитальник “Карта обстеження хворого на розсіяний склероз з больовими синдромами”» / **Боженко МІ** ; Укр. ін-т інтелектуальної власності. Дата реєстрації 4.03.2022

Інформаційні листи:

21. Фітькало ОС, **Боженко МІ**, Боженко НЛ. Діагностика психологічної складової больового синдрому: інформаційний лист № 143-2020. Київ; 2020.
22. **Боженко МІ**. Больовий синдром у пацієнтів з розсіяним склерозом: інформаційний лист. Львів; 2022.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	29
ВСТУП.....	31
РОЗДІЛ 1. БОЛЬОВІ СИНДРОМИ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ, КЛІНІЧНІ ТА РАДІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ОЦІНКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	41
1.1. Місце больових синдромів у структурі захворювання на розсіяний склероз та їх класифікація	41
1.2. Якість життя у хворих на розсіяний склероз з больовими синдромами ...	54
1.3. Вплив психо-емоційних та соціальних факторів на появу і структуру больових синдромів у хворих на розсіяний склероз	56
1.4. Об'єми структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз	60
1.5. Сучасні можливості діагностики та прогнозування виникнення нейропатичного виду болю у хворих на розсіяний склероз.....	65
Висновки до розділу 1	67
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	69
2.1. Загальна характеристика хворих та дизайн дослідження	69
2.2. Методи дослідження	75
2.2.1. Клініко-неврологічні методи дослідження	75
2.2.2. Радіологічні нейровізуалізаційні методи дослідження	78
2.2.3. Статистична обробка отриманих результатів.....	81
Висновки до розділу 2.....	83
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ СТРУКТУРИ І ХАРАКТЕРИСТИК БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ	86

3.1. Характеристики інтенсивності больових синдромів у хворих на розсіяний склероз	88
3.2. Видова структура больових синдромів у хворих на розсіяний склероз та особливості її формування.....	93
3.3. Патерни перебігу больових синдромів у хворих на розсіяний склероз та їх характеристики	99
3.4. Типи та особливості структури больових синдромів у хворих на розсіяний склероз	103
Висновки до розділу 3.....	114
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ НА ФОРМУВАННЯ СТРУКТУРИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ	118
4.1. Вплив болю та кількості больових синдромів на формування структури якості життя у хворих на розсіяний склероз.....	118
4.2. Вплив інтенсивності больових синдромів на формування структури якості життя у хворих на розсіяний склероз	124
4.3. Характеристики структури якості життя у хворих на розсіяний склероз із різними типами больових синдромів.....	130
4.4. Вплив виду больового синдрому на формування характеристик якості життя у хворих на розсіяний склероз	134
Висновки до розділу 4.....	137
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ПСИХО-ЕМОЦІЙНИХ ТА СОЦІАЛЬНИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ З БОЛЬОВИМИ СИНДРОМАМИ	140
5.1. Тривога та депресія у хворих на розсіяний склероз з больовими синдромами, їх вплив на сприйняття та формування структури болю	142
5.2. Вплив соціальних факторів на сприйняття болю та їх взаємозв'язок з характеристиками перебігу розсіяного склерозу	149

Висновки до розділу 5	156
РОЗДІЛ 6. ЗМІНИ ОБ'ЄМУ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЯК МАРКЕР КЛІНІКО-НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ	159
6.1. Визначення об'єму структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз у порівняльному аспекті	159
6.2. Зміни об'єму білої речовини головного мозку у хворих на розсіяний склероз залежно від перебігу захворювання.....	167
6.3. Зміни об'єму сірої речовини головного мозку та спинно-мозкової рідини у хворих на розсіяний склероз залежно від перебігу захворювання	173
6.4. Зміни об'ємів структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз залежно від характеристик больових синдромів, тривоги та депресії	183
6.5. Зміни об'єму таламуса як маркер якості життя у хворих на розсіяний склероз	195
Висновки до розділу 6.....	198
РОЗДІЛ 7. ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ В КЛІНІЧНУ ПРАКТИКУ ПРОГНОСТИЧНИХ ТА ДІАГНОСТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ ВИЯВЛЕННЯ НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЮ У ХВОРИХ НА РС З БОЛЬОВИМИ СИНДРОМАМИ	202
Висновки до розділу 7.....	213
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	215
ВИСНОВКИ.....	238
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	Помилка! Закладку не визначено.
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	245
ДОДАТКИ	266

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AS – антиноцицептивна система

DMN – default-mode network (мережа режиму за замовчуванням)

DN4 – Douleur Neuropathique en 4 Questions (Нейропатичний біль у 4 питаннях),

EDSS – Expanded Disability Status Scale (розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації)

FLAIR – Fluid-attenuated inversion recovery (інверсія-відновлення з пригніченням сигналу від рідини)

HADS – госпітальна шкала тривоги і депресії

HR – Hazard Ratio (коефіцієнт ризику)

IASP – International Association for the Study of Pain (Міжнародна асоціація з вивчення болю)

LANSS – Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (Лідська шкала оцінки нейропатичного болю)

MH - Mental Health (психологічний компонент здоров'я)

MPQ-2 – коротка форма опитувальника болю МакГілла - 2

MSNP – Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire (опитувальник нейропатичного болю в хворих на розсіяний склероз)

NPQ – Neuropathic Pain Questionnaire (опитувальний нейропатичного болю)

NPSI – The Neuropathic Pain Symptom Inventory (опитувальник симптомів нейропатичного болю)

PH – Physical health (фізичний компонент здоров'я)

SF – 36 - The Short Form-36 (коротка форма опитування про стан здоров'я)

SN – salience network (мережа уваги)

T1 MPERAGE – T1 Magnetization Prepared - RApid Gradient Echo

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

ДТГО “Львівська залізниця” – Державне територіально-галузеве об'єднання "Львівська залізниця"

ДУ – державна установа

КНП – комунальне некомерційне підприємство

КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» - комунальне неприбуткове підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня»

КП – комунальне підприємство

ЛНМУ ім. Данила Галицького – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НАМН України – Національна академія медичних наук України

НП – нейропатичний біль

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

НМАПО імені П.Л. Шупика – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

РС – розсіяний склероз

США – Сполучені Штати Америки

ТН – тригемінальна невралгія

ФПДО – факультет післядипломної освіти

ЦНС – центральна нервова система

ЦСР – цероброспінальна рідина

ЧМН - черепно-мозковий нерв

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне, прогресуюче, аутоімунно-опосередковане нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), з різноманітною неврологічною симптоматикою. РС є найпоширенішим нетравматичним захворюванням серед людей молодого віку, що призводить до стійкої втрати працездатності та погіршення якості життя [1, 2]. Покращення діагностики та прогнозування перебігу РС допоможе попередити ранню втрату працездатності та зменшити соціальні витрати. Це зумовлює не лише медичну, а й соціально-економічну значущість проблеми РС [3–5].

У 2022 році було проведено глобальний аналіз веб-пошуку за останні 5 років щодо частоти симптомів РС. Симптомом, що найчастіше шукали при РС, було визначено біль [6]. Результати метааналізу показали, що поширеність болю серед пацієнтів із РС складає близько 63 % [7], і він є чи не єдиним синдромом, що добре корегується симптоматичним лікуванням [8].

Попри те, що кількість досліджень, які вивчають біль при РС, зростає в геометричній прогресії протягом останніх років, більшість з них зосереджуються на окремих типах болю і часто далекі від реальної клінічної практики. На сьогодні відсутнє цілісне розуміння структури і механізмів формування больових синдромів, алгоритмів їх діагностики та об'єктивізації у хворих на РС. Саме тому лікарі часто недооцінюють больові синдроми у структурі РС, що призводить до низького рівня їх діагностики та лікування [9].

Завдяки новим можливостям терапії та, пов'язаної з цим, довшої тривалості життя хворих на РС, протягом останніх років акцент наукових досліджень спрямований саме на покращення якості життя цих пацієнтів [10, 11]. Недавнє загальноєвропейське дослідження показало, що вже на початкових етапах захворювання чимало хворих на РС не в змозі зберегти або відновити звичну роботу, навіть коли не відбувається істотна фізична втрата працездатності [1, 12]. Стандартом для моніторингу непрацездатності пацієнтів

із РС вважається розширена шкала статусу інвалідизації Куртцке (EDSS). Однак, деякі симптоми, які впливають на функціональну активність та знижують якість життя хворих, не враховуються при оцінці EDSS. Тому пошук факторів і симптомів, які призводять до зниження якості життя і працездатності, є дуже важливим. Зважаючи на високу поширеність та вплив на якість життя больових синдромів у хворих на РС, розуміння структури больових синдромів, механізмів їх формування, векторів впливу на якість життя, а також можливість потенційно об'єктивізувати це, мала б величезний діагностичний, прогностичний та терапевтичний потенціал.

Відповідно до сучасного розуміння болю, яке базується на біопсихосоціальній моделі, біль, як фізичний симптом, виникає внаслідок динамічної взаємодії між біологічними, психологічними та соціальними факторами [13]. Хоча питання неодноразової одночасної появи болю, тривоги і депресії у хворих на РС й висвітлювались у науковій літературі, характер взаємодії між ними, а також вплив соціальних факторів на психо-емоційний стан та характеристики больових синдромів пацієнтів ще детально не вивчались [14–16].

Існують окремі дані щодо дослідження механізмів формування больових синдромів та їх об'єктивізації у хворих на РС. Систематичні огляди продемонстрували, що якісні дослідження не встановили зв'язку локалізації вогнищ уражень на звичайній структурній магнітно-резонансній томографії (МРТ) із появою та характеристиками больових синдромів. Тому використання новітніх методик та режимів МРТ, зокрема визначення об'ємів структур головного мозку, може покращити розуміння формування больових синдромів у хворих на РС [17–19].

Для оцінки характеристик болю у хворих на РС на сьогоднішній день використовують стандартизовані опитувальники, універсальні для різних захворювань [20]. Такі опитувальники потребують додаткових затрат часу, не враховують особливостей больових синдромів у хворих на РС. Отже, розробка

питальників для визначення особливостей болю саме серед хворих на РС є перспективним і актуальним напрямком.

Оскільки досі не існує затверджених алгоритмів, які б допомогли спрогнозувати виникнення болю, оцінити його видові характеристики у хворих на РС, актуальним та практичним завданням роботи стала розробка прогностичної моделі та питальника для визначення виду болю, що будуть сприяти принципу персоналізованої медицини та підвищенню ефективності діагностики й лікування.

Усе вище викладене й обумовило актуальність цього наукового дослідження.

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

Дисертаційна робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького на кафедрі неврології в рамках науково-дослідної роботи «Дослідження нових біомаркерів клінічного перебігу розсіяного склерозу» (Державний реєстраційний номер – ІН 26.00.0001.18). Експериментальні радіологічні дослідження нейровізуалізації головного мозку були проведені відповідно до договору про співпрацю з Товариством з обмеженою відповідальністю “Абсолют Мед”, розташованого в неврологічному корпусі комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради “Львівська обласна клінічна лікарня”.

Мета дослідження – удосконалення діагностики та прогнозування перебігу розсіяного склерозу у хворих на РС з больовими синдромами, що базується на комплексному клініко-неврологічному, нейропсихологічному та нейровізуалізаційному дослідженні з використанням персоніфікованих діагностичних параметрів.

Завдання дослідження:

1. Визначити видову структуру та характеристики інтенсивності больових синдромів у хворих на РС.
2. Оцінити типи і патерни перебігу больових синдромів у хворих на РС.

3. Проаналізувати вплив больових синдромів на формування структури якості життя у хворих на РС.
4. Дослідити вплив тривоги, депресії і соціальних факторів на сприйняття і формування структури болю у хворих на РС.
5. Оцінити діагностично-прогностичне значення змін об'ємів білої речовини головного мозку у хворих на РС.
6. Оцінити діагностично-прогностичне значення змін об'ємів сірої речовини головного мозку у хворих на РС.
7. Оцінити зміни об'ємів структур ГМ у хворих на РС залежно від характеристик больових синдромів, тривоги, депресії та якості життя.
8. Розробити сучасну діагностично-прогностичну модель для оцінки виду болю у хворих на РС.

Об'єкт дослідження: Больові синдроми у хворих на розсіяний склероз.

Предмет дослідження: Клінічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні параметри розсіяного склерозу, особливості розвитку та перебігу больових синдромів при розсіяному склерозі, клінічне значення змін об'єму структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз.

Методи дослідження

Анамнестичний, клініко-неврологічний, опитування (стандартизовані опитувальники для оцінки больових синдромів: візуальна аналогова шкала (ВАШ), PainDetect, коротка форма опитувальника болю МакГілла - 2 (SF-MPQ-2); опитувальник для оцінки тривоги та депресії: госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS); опитувальник для оцінки якості життя: SF-36), нейровізуалізаційний (визначення об'ємів структур головного мозку з використанням набору завдань обробки МРТ зображень, спрямованих на покращення якості вхідних даних і встановлення їх у певний геометричний простір та простір інтенсивності, сегментування структур і генерування корисної об'ємної інформації), статистична обробка результатів (критерії Стьюдента, Манна-Уїтні, Шапіро-Уїлка, Спірмена, Уїлкоксона, Вальда, Фішера, ксі-квадрат Пірсона, Краскела-Уолліса, логістичної регресії).

Наукова новизна отриманих результатів

У дисертаційній роботі вперше проведено глибокий аналіз больових синдромів у хворих на РС та встановлено характеристики, патерни перебігу, видову та типову структуру болю у хворих на РС.

Вперше виявлено, що серед хворих на РС з больовими синдромами, дуже низькі показники характеристик якості життя: «Рольові обмеження через фізичні проблеми» та «Рольові обмеження через емоційні проблеми».

Вперше продемонстровано вплив тривоги і депресії на рівень вияву всіх компонентів болю (тривалого, різкого, афективного, нейропатичного) та середню інтенсивність болю у хворих на РС.

Вперше аргументовано стверджено, що наявність об'єму зміненої білої речовини в поєднанні із зменшенням загального об'єму білої речовини, може бути маркером можливого РС і кількості загострень РС за весь час хвороби.

Вперше встановлено, що попри дегенеративно-атрофічні процеси, які проявляються через зменшення об'єму головного мозку, причому, як білої так і сірої речовини, з компенсаторним збільшенням церебро-спінальної рідини, такі структури підкіркової сірої речовини головного мозку, зокрема мигдалина та гіпокамп, у хворих на РС статистично достовірно більші за відносним об'ємом порівняно з практично здоровими людьми.

Вперше виявлено, що збільшений об'єм гіпокампів є маркером тривоги та депресії у хворих на РС.

Вперше аргументовано стверджено, що збільшений об'єм мигдалини є маркером пріоритизації болю серед хворих на РС.

Вперше продемонстровано, що об'єм таламуса у хворих на РС значно менший, ніж у практично здорових людей; він, зменшується зі зростанням кількості загострень РС і має сильний прямий кореляційний зв'язок з об'ємом білої речовини ГМ.

Вперше доведено, що для формування сприйняття інтенсивності та нейропатичних характеристик болю необхідне збереження об'єму структур підкіркової сірої речовини та білої речовини головного мозку, а атрофічні та

дегенеративні зміни в цих структурах пов'язані з нижчою середньою інтенсивністю болю та відсутністю нейропатичного компонента болю.

Підтверджено, що збільшення об'єму базальної частини переднього мозку у хворих на РС, пов'язано з більшою інтенсивністю прояву характеристик болю за SF-MPQ-2, а саме різкого та нейропатичного його компонентів.

Вперше виявлено, що асиметрія між правим і лівим таламусами в сторону зменшення лівого по відношенню до правого є маркером низької фізичної якості життя у хворих на РС, а саме такого її компонента, як фізичне функціонування.

Розроблено першу прогностичну модель виникнення нейропатичного виду болю у хворих на РС, а також опитувальник для оцінки нейропатичного виду болю, які базуються на сучасному розумінні формування відчуття болю та враховують психо-емоційний статус пацієнта.

Практичне значення отриманих результатів:

Обґрунтовано доцільність проведення комплексного клініко-неврологічного та нейровізуалізаційного обстеження хворих на РС з докладною оцінкою характеристик больових синдромів, психо-емоційного та соціального профілю хворого з метою оптимізації та персоніфікації діагностики, прогнозування та терапії.

Враховуючи значну поширеність больових синдромів серед хворих на РС та їх вплив на якість життя, доцільно провести скринінг болю у хворих на РС. При виявленні больових синдромів пропонується провести їх аналіз з оцінкою основних показників: інтенсивності болю за шкалою ВАШ, виду больового синдрому з використанням розробленого нами опитувальника для хворих на РС з болем MSNP (Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire) або стандартизованих опитувальників PainDetect та DN4.

Встановлено, що ключовими факторами, які пов'язані з нижчим рівнем якості життя у хворих на РС з больовими синдромами є середня інтенсивність болю понад 4 бали за ВАШ та наявність нейропатичного виду болю.

Больові синдроми у хворих на РС рекомендовано оцінювати з урахуванням психо-емоційного профілю пацієнта за допомогою стандартизованих опитувальників оцінки рівнів тривоги та депресії.

Для ранньої діагностики РС і виявлення хворих на стадії радіологічно ізольованого синдрому РС доцільно використовувати скринінг на наявність об'єму зміненої білої речовини в поєднанні з атрофічними змінами як білої так і сірої речовини головного мозку під час МРТ діагностики головного мозку всіх молодих людей. Це в поєднанні з використанням можливостей штучного інтелекту може дозволити автоматично виділяти людей, які будуть потребувати спеціального спостереження щодо РС.

Для діагностики та оцінки дегенеративно-атрофічних змін головного мозку у хворих на РС доцільно проводити визначення об'єму таламусів, зміни в яких є індикатором загального рівня дифузних дегенеративно-атрофічних процесів паренхіми мозку при РС.

Для об'єктивізації високих рівнів тривоги та депресії доцільно використовувати визначення об'єму гіпокампу, збільшення об'єму якого, попри загальні дегенеративно-атрофічні процеси структур головного мозку у хворих на РС пов'язане з вищими рівнями тривоги та депресії.

Для скринінгу хворих на РС, зокрема щодо пріоритетності болю як важливого синдрому в структурі захворювання для пацієнта, слід оцінювати об'єм мигдалини, менший об'єм якої пов'язаний з дизпріоритизацією болю.

Для прогнозування виникнення нейропатичного виду болю рекомендовано використовувати нашу прогностичну модель цього у хворих на РС, та, відповідно до отриманих результатів, проводити корекцію факторів, які підвищують ймовірність виникнення нейропатичного болю.

Впровадження результатів дослідження

Основні наукові та практичні результати дисертації впроваджено у практичну діяльність неврологічних відділень КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», клінічної лікарні ДТГО «Львівська залізниця», КНП 5-та міська клінічна лікарня м. Львова, КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-

Франківської обласної ради», КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології м. Ужгород, Клінічного медичного центру «Експерт Хелс» м. Одеса, відділення судинної патології і реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», КП 1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», КНП «Київська міська клінічна лікарня №9» та у науково-педагогічний процес кафедри неврології, кафедри неврології та нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету, кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології №1 Одеського національного медичного університету, кафедри неврології №1 НМАПО імені П.Л. Шупика.

Особистий внесок дисертанта

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею дисертанта. Автор особисто провів аналіз літературних джерел за темою дисертації, виконав комплексне клініко-неврологічне обстеження з детальною оцінкою больових синдромів, тривоги, депресії та якості життя у хворих на РС. Самостійно створив шкалу-запитальник «Карта обстеження хворого на розсіяний склероз з больовими синдромами», здійснив формування та обробку первинної документації, провів аналіз та статистичну обробку отриманих результатів дослідження. Брав безпосередню участь у проведенні нейровізуалізаційних досліджень. Дисертант самостійно написав усі розділи дисертації, сформував загальні висновки та практичні рекомендації, забезпечив їх висвітлення у періодичних виданнях. Спільно з науковим керівником сформулював завдання та мету дисертаційної роботи, розробив дизайн, план дослідження, сприяв обговоренню одержаних результатів та здійсненню впровадження результатів дослідження в медичну практику та науково-педагогічний процес. Права

співавторів публікацій порушені не були, конфлікти інтересів відсутні. Матеріали цієї роботи не були використані в інших дисертаціях.

Апробація результатів дослідження

Основний зміст дисертаційної роботи було представлено на таких міжнародних і всеукраїнських конференціях як: Pain in Europe XI, 11th congress of the European Pain Federation EFIC (Валенсія, Іспанія, 4-7.09.2019); на XXIV World Congress of Neurology (WCN 2019) (Дубай, ОАЕ 27-31.10.2019); на The 14th World Congress on Controversies in Neurology (CONy) (Лондон, Великобританія 29.10-01.11.2020); на XXV World Congress of Neurology (WCN 2021), (Рим, Італія 03.10.2021-07.10.2021); на 7th Congress of the European Academy of Neurology, (Virtual 19.06.2021-22.06.2021); на International Headache Congress 2021 (Берлін, Німеччина, 08.09.2021-12.09.2021); на 17th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference, Прага, Республіка Чехія (6.04 – 9.04.2022); на 8th Congress of the European Academy of Neurology (25-28.06.2022, 2022, Відень, Австрія, онлайн); на XVIII Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (м. Львів-Київ-Чикаго 1-3.01.2020р.); на науково практичному симпозиумі «Профілактика і чинники ризику неврологічних, психічних та наркологічних розладів» (3-4 жовтня 2019 р. м. Тернопіль); на конференції Української міждисциплінарної асоціації неврологів «Досягнення в неврології» (15-17.10.2020 р., м. Київ.); на науково-практичній конференції «Можливості та досягнення сучасної фармакотерапії в практиці невролога» (7-9.03.2019р. м. Харків.); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (м. Івано-Франківськ, 9-10 липня 2020 року в дистанційному режимі); на науковому симпозиумі з міжнародною участю (в online режимі): «Нові моделі та технології надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги» (7-9.10.2021, Львів-Харків); на школі-тренінгу Української міждисциплінарної Асоціації неврологів "Біль в спині" (м. Київ, 09 – 10.06.2021); на науково-практичній конференції з міжнародною участю Advances in neurology (Київ, 08.04.2021-10.04.2021); на VI Національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів

України (в on-line режимі) “Неврологія, Психіатрія та Наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку” (6-8 жовтня 2022 р. м. Харків).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 22 наукові роботи. Серед них: 8 статей (із них 7 у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, серед яких 3 одноосібні, 3 – у провідних виданнях, що індексуються базами даних Scopus/Web of Science), 7 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій (із них 6 у міжнародних, з яких 3 – у провідних виданнях, що індексуються базами даних Scopus/Web of Science), 3 навчальних посібники, 2 авторські свідоцтва на твір, 2 інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров'я.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 272 сторінках машинописного тексту, її основний текст 215 сторінок. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку 202 використаних джерел. Дисертаційна робота ілюстрована 49 таблицями та 48 рисунками.

РОЗДІЛ 1

БОЛЬОВІ СИНДРОМИ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ, КЛІНІЧНІ ТА РАДІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ОЦІНКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Місце больових синдромів у структурі захворювання на розсіяний склероз та їх класифікація

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне аутоімунно-опосередковане нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що характеризується запальною демієлінізацією з ураженням структур головного та спинного мозку, яке проявляється різноманітними клінічними симптомами [21–24]. Згідно з актуальними даними, в усьому світі близько 2,8 мільйони людей живуть із РС (35,9 на 100 000 населення), з них в Україні - близько 21 тисячі. Протягом останніх років спостерігається тенденція до зростання рівня захворюваності на РС [25]. Поширеність РС зросла в усіх регіонах світу з 2013 року. При цьому, сумарний рівень захворюваності у 75-ти країнах, що подають звіти, становить 2,1 на 100 000 осіб на рік, а середній вік встановлення діагнозу - 32 роки [26, 27].

РС - не лише важлива медична, але й соціально-економічна проблема, так як є найпоширенішим нетравматичним захворюванням серед людей молодого віку, що призводить до втрати працездатності [1]. РС посідає друге місце за прямими медичними витратами. Для прикладу у США орієнтовна вартість прямих медичних витрат становить від 8528 до 54 244 доларів США на одного пацієнта з РС на рік [2].

Перші симптоми захворювання, зазвичай, з'являються в осіб молодого працездатного віку (20–40 років), при цьому, до 10% пацієнтів мають перші прояви демієлінізації в дитинстві або підлітковому віці. Відповідно, у значної частки хворих РС проявляється на етапі становлення кар'єри та створення сім'ї

[21, 28–30]. Недавнє загальноєвропейське дослідження показало, що вже на початкових етапах захворювання чимало хворих на РС не в змозі зберегти або відновити звичну роботу, навіть коли не відбувається істотна фізична втрата працездатності [1, 12]. З перебігом часу у хворих на РС зменшується клінічна та субклінічна активність захворювання, проте, також знижується потенціал відновлення після рецидиву. Структурний резерв та можливості регенерації центральної нервової системи зменшуються також і з віком. Також з віком знижується ефективність хворобомодифікуючої терапії [31].

У 2022 році було проведено глобальний аналіз веб-пошуку за останні 5 років щодо симптомів РС. Симптомом, що зустрічався найчастіше у пошуку разом із РС, було визначено біль. Це демонструє важливість цього синдрому для хворих [6].

За даними різних досліджень, поширеність болю у хворих на РС становить від 29 % до 92 %. Така розбіжність у результатах пов'язана з різною методологією досліджень. Результати метааналізу показали, що поширеність болю серед пацієнтів із РС – майже 63 % [7], і це найчастіший синдром, що корегується симптоматичним лікуванням [8].

Багато хворих на РС вважають біль одним із найбільш неприємних симптомів свого захворювання [4, 32]. Больові синдроми суттєво впливають на працездатність хворих на РС. Було продемонстровано, що люди із РС, які відчувають біль, значно частіше повідомляли про зниження рівня зайнятості, ніж хворі на РС без больових синдромів [33]. Попри це, больові синдроми у структурі РС лікарі часто недооцінюють, оскільки обмежені можливості щодо їх об'єктивізації. Складно усвідомити роль останніх у формуванні якості життя хворого на протипагу симптомам, які можна оцінити під час неврологічного огляду чи додаткових тестувань [9]. Це призводить до того, що більшість хворих не отримують адекватного лікування больових синдромів. Так, за результатами дослідження L. Grau-López et al., лише 38 % хворих із болем, що пов'язаний із РС, отримували симптоматичне лікування болю, і тільки 61 % із цих пацієнтів вважали терапію адекватною [34]. В дослідженні проведеному в Україні, частка

хворих на РС з больовими синдромами, які отримували адекватну симптоматичну терапію болю, була ще нижчою і становила лише 17,24% пацієнтів [35].

Механізми виникнення болю пов'язаного із РС все ще залишаються погано зрозумілими. РС є захворюванням, що характеризується дисемінацією вогнищ ураження в просторі, що робить його цікавою моделлю для топографічного дослідження локалізації вогнищ та пов'язаних з ними характеристик болю. Проте систематичні огляди продемонстрували, що якісні дослідження не встановили позитивного зв'язку локалізації уражень на звичайній структурній магнітно-резонансній томографії (МРТ) із больовими синдромами. Тому використання новітніх методик та режимів МРТ, може покращити наше розуміння формування структури больових синдромів у хворих на РС [17–19].

Бачення виникнення болю протягом останніх років базується на класичній “матриці болю”, що представляє собою поєднання ділянок мозку, які реагують на больові подразники [36, 37]. Класична структура сприйняття болю складається із взаємодії висхідних ноцицептивних шляхів, які передають інформацію від периферичних ноцицепторів у спинний мозок і до таламуса та кори з низхідними модуляційними шляхами, які діють шляхом модуляції вхідної ноцицептивної активності [38]. Матриця болю містить ділянки залучені в обробку та модуляцію болю. Ці області мозку згруповані у три різні компоненти болю: сенсорний, афективний і асоціативний, які взаємопов'язані один з одним.

Сенсорний компонент складається в основному з таламуса (Thal) і соматосенсорної кори (SSC). Афективний компонент включає стовбур мозку, таламус, лімбічну систему (мигдалину, гіпокамп, базальні ганглії (BG)), префронтальну кору (PFC), передню поясну кору (ACC) та острівць (IN). Асоціативний компонент включає задню тім'яну кору (PPC) [37, 39, 40]. Також складово частиною «матриці болю» в головному мозку є і періакведуктальна сіра речовина (PAG) [41, 42]. Активація вказаних ділянок продемонструвала зв'язок з відчуттям болю [43]. Електрофізіологічні дослідження людини та тваринних моделей також підтверджують участь цих ділянок мозку в ноцицепції [36, 44].

Структури що належать до «матриці болю» та взаємодії між ними представлено на рис. 1.1.

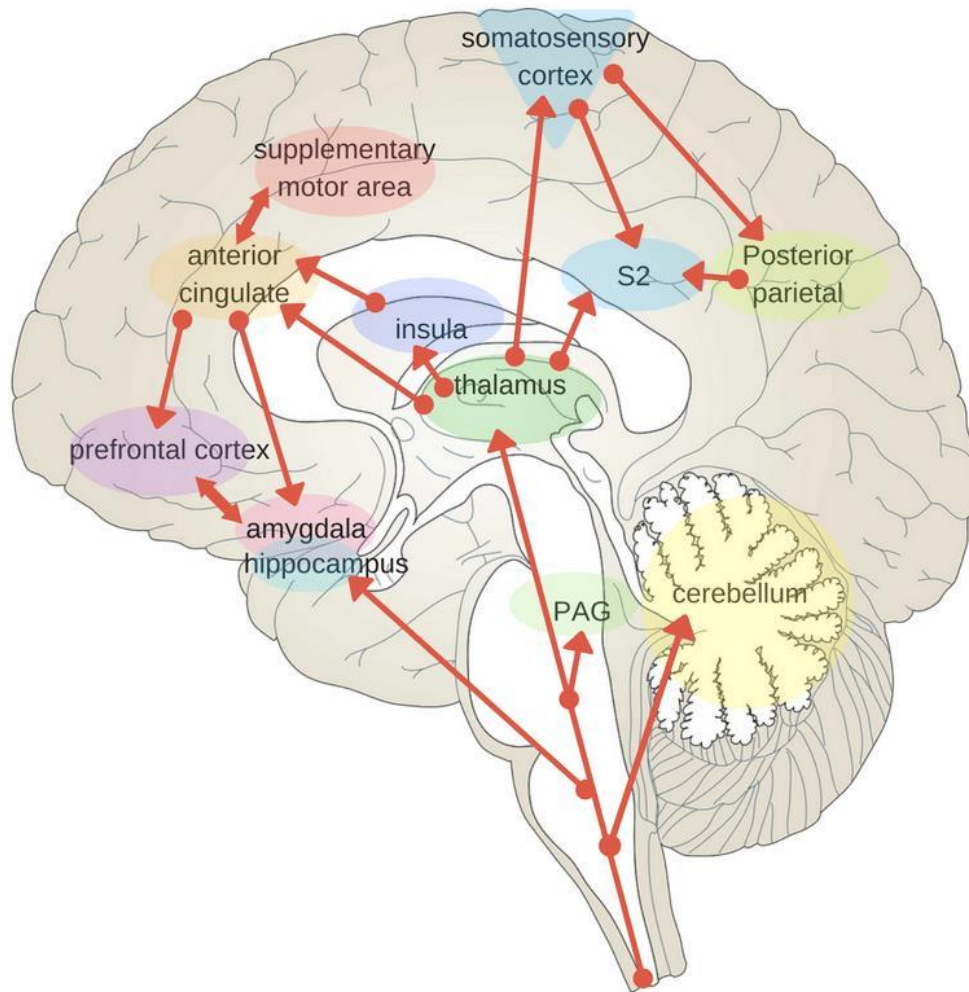


Рис. 1.1 Матриця болю (адаптовано з Leslie et al. 2018)

Водночас, класична «матриця болю» не може повністю пояснити динамічний характер болю, коли ідентичний подразник в однієї людини викликає больові відчуття з іншими характеристиками при різних обставинах. Також спостерігається відмінність між людьми у сприйнятті та характеристиках болю при ідентичному подразненні [39].

При порівнянні показників кількісного сенсорного тестування хворих на РС, в яких був центральний нейропатичний біль, з показниками хворих на РС без болю було встановлено значне зниження термічної чутливості, а також збільшення частоти алодинії та гіперпатії [45, 46]. При цьому, у хворих на РС із

хронічним болем не нейропатичного походження порого термічної чутливості та порого уколу шпилькою не відрізнялися від хворих на РС без болю [47].

Цікавими є результати нещодавно опублікованого дослідження, які продемонстрували зворотній зв'язок між інтенсивністю болю та функцією дорсального стовпа та медіального лемніскового шляху, але не зі спіно-таламічним трактом. Це демонструє, що на додаток до вже відомого зв'язку між гіперестезією та болем, гіпестезія дотику та положення суглоба також пов'язані з хронічним болем у пацієнтів із РС [48].

Біль є неприємним відчуттям, що захищає організм людини через процеси мотивації та навчання. Полегшення аверсивних станів, включаючи біль, є винагородою. Огида до болю, як і винагорода від полегшення болю, кодується мотиваційною-винагородною структурою утвореною на основі мезокортиколімбічної системи [49]. Важливою структурою в реалізації цього процесу є опіоїдна система в мозку [50]. Активація ендогенної опіоїдної системи спостерігається при різних захворюваннях, які пов'язані з розвитком хронічного болю. Слід звернути увагу на те, що існує велика кількість аутоімунних і запальних захворювань з різною етіологією та симптоматикою, включно з ревматоїдним артритом, синдромом подразненого кишківника, комплексним регіонарним больовим синдромом і РС, при яких біль є одним з ключових синдромів [51]. Пацієнти з цими захворюваннями мають знижений рівень потенціалу зв'язування опіоїдних рецепторів в кількох нейронних локусах, залучених до центральної матриці болю та емоційної регуляції [52, 53]. Порушення регуляції опіоїдної системи в певних локусах може бути важливим механізмом в патофізіології РС, а також хронічного болю і розладів настрою, які, зазвичай, спостерігаються при РС [53].

На сьогоднішній день зрозуміло, що формування відчуття болю є багатогранною моделлю та складним психологічним проявом взаємодії між декількома складовими процесами, включаючи ноцицепцію (тобто нейрофізіологію, відчуття), когнітивний аналіз (тобто очікування, фреймінг), а також впливом і оцінкою середовища. Вся ця структура ймовірно базується на

нетворках, що представляють зв'язки різних ділянок нервової системи та взаємодії між ними [39, 40]. На основі особливостей їх взаємодії побудована модель динамічного конектому болю. Трьома ключовими компонентами динамічного больового конектому є мережа уваги (SN, залучена до постійної уваги до болю), мережа режиму за замовчуванням (DMN, залучена до спонтанного відходу від болю) і антиноцицептивна система (AS, причетна до спонтанного відволікання від болю). Динамічні зміни активності SN, DMN та AS пов'язані з зосередженням уваги до болю або відволіканням від нього, що, в свою чергу, впливає на суб'єктивне сприйняття болю людиною [39, 40].

Попри відкриття останніх років, які покращують наше розуміння процесу формування відчуття болю, на сьогоднішній день формування відчуття болю та його характеристик у хворих на РС, все ще залишається недостатньо зрозумілим та потребує подальшого вивчення.

У 2020 році Міжнародна асоціація з вивчення болю (International Association for the Study of Pain (IASP)) оновила визначення терміну біль, актуалізувавши його відповідно до сучасного розуміння цього відчуття та його формування. Відповідно до цього визначення, біль - це неприємне сенсорне і емоційне переживання, пов'язане, або таке, що здається пов'язаним з дійсним або потенційним пошкодженням тканин" [54]. Це визначення розширюється додаванням шести ключових роз'яснень:

1. Біль - це завжди особистий досвід, на який в тій чи іншій мірі впливають біологічні, психологічні та соціальні чинники.
2. Біль і ноцицепція - різні явища. Біль не є лише активністю сенсорних нейронів.
3. Завдяки своєму життєвому досвіду люди пізнають поняття болю.
4. Звіт людини про переживання як про біль повинен поважатися.
5. Хоча біль, зазвичай, відіграє адаптивну роль, він може мати несприятливий вплив на функції та соціальне та психологічне благополуччя.

6. Вербальний опис є лише одним із декількох способів вираження болю; нездатність спілкуватися не заперечує можливості того, що людина або тварина відчуває біль.

Ці роз'яснення, запропоновані IASP, базуються на відкриттях останніх років і вказують на індивідуальний характер сприйняття болю та значний вплив на його характеристики психо-емоційних факторів та попереднього досвіду. Біль є суб'єктивним феноменом, який пов'язаний, але не зводиться лише до ноцицептивної сигналізації про фактичне чи потенційне пошкодження тканин [36].

Загалом, біль можна класифікувати відповідно до його тривалості та механізмів, що лежать в основі. У літературі біль, що триває понад 12 тижнів, вважається хронічним болем [55, 56].

Відповідно до механізму виникнення міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) виділяє три види болю та змішаний біль при їх поєднанні [56]: нейропатичний біль, який виникає внаслідок ураження або змін в соматосенсорній нервовій системі [56–58], ноцицептивний біль, який виникає внаслідок активації ноцицепторів на периферії внаслідок фактичного або потенційного пошкодження тканини (включаючи запалення). Нещодавно був виділений третій вид болю – ноципластичний. Ноципластичний біль виникає через зміну ноцицепції, незважаючи на відсутність чітких доказів фактичного або загрозового пошкодження тканин, що спричиняє активацію периферичних ноцицепторів або доказів ураження соматосенсорної системи, що спричиняє біль. Вважається, що цей тип болю, який часто називають «централізованим болем» або «центральною сенситизацією», виникає внаслідок змін у обробці болю в ЦНС, на відміну від триваючого запалення (ноцицептивний) або пошкодження нервових шляхів (невропатичний) [59]. Змішаний біль — це комбінація кількох видів болю (ноцицептивного, нейропатичного, ноципластичного), які спостерігаються у певній ділянці тіла [60]. Однак, слід зазначити, що жодна з класифікацій болю IASP ще не застосовувалася при РС [61].

Нещодавно проведене у США дослідження [62] стало першим, де намагались виділити групу пацієнтів з ноципластичним болем серед хворих на РС. Для цього використали опитувальник, який застосовується при фіброміалгії. Серед хворих на РС з хронічними больовими синдромами, частка яких склала 69% від хворих на РС, які взяли участь в дослідженні, найбільш частим видом болю став біль з ознаками ноцицептивного (41%), 27% мали змішаний невропатичний/ноципластичний біль, 23% - ноципластичний біль і 9% - невропатичний. Ноципластичний біль асоціювався зі значно вищою інтенсивністю болю та частотою хронічних перекриваючих больових станів. Для усіх типів болю повідомлялося про високу частоту використання знеболюючих препаратів разом зі слабким або помірним полегшенням болю. Незважаючи на те, що рівень використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) був найвищим серед пацієнтів із ноципластичним болем (80%), рейтинги полегшення болю для НПЗП були найвищими серед пацієнтів із ноцицептивним болем. Ці результати підкреслюють необхідність багатовимірної оцінки болю при РС з більшим акцентом на ідентифікації виду болю [62].

У класифікаціях больових синдромів при РС, зазвичай, розрізняють нейропатичний біль (НП), який ймовірно безпосередньо пов'язаний зі структурною патологією, враховуючи пошкодження аксонів, як наслідок РС, та інші типи болю, включаючи ноцицептивний біль із менш чітким причинно-наслідковим зв'язком із РС [55, 63, 64]. Дані метааналізу продемонстрували поширеність нейропатичного болю у хворих на РС у 29% [7], проте, дещо нижча поширеність (15%) була виявлена при використанні більш точних діагностичних критеріїв з виділенням таких типів болю, які асоціюють з нейропатичним видом болю, як тригемінальна невралгія, феномен Лермітта, постійний біль в кінцівках, неврит зорового нерву [65]. Патофізіологічно нейропатичний біль пов'язують з ураженнями викликаними демієлінізацією у соматосенсорних шляхах [17, 18], таких як спинно-галамічний тракт [66] і черепно-мозкові нерви [67], що призводить до дизестезичного болю у кінцівках і невралгії, наприклад, трійчастого і язикоглоткового нервів.

Інші типи болю при розсіяному склерозі, включаючи скарги на біль, пов'язаний з опорно-руховим апаратом, здебільшого відносяться до ноцицептивного болю, поширеність якого серед хворих на РС за даними метааналізу становить 18% [65].

Однак, окрім болю, пов'язаного зі спастичністю, для більшості типів болю при РС, причинно-наслідковий зв'язок із РС залишається не до кінця вивченим і зрозумілим.

На сьогодні не існує єдиної загальноприйнятої класифікації больових синдромів при РС. Довгий час популярною в клінічній практиці була класифікація O'Connor et al., запропонована у 2008 році, в якій були виділені типи болю, які найчастіше зустрічаються у хворих на РС [68]. У 2013 Truini et al. удосконалили цю класифікацію шляхом групування цих типів болю за механізмами виникнення. Ця класифікація дотепер часто використовується у клінічній практиці та в наукових дослідженнях [66]. Згідно з нею, кожний із чотирьох видів болю (нейропатичний, ноцицептивний, змішаний, інший) поділяється на типи, формуючи таким чином назагал 12 типів болю.

Класифікація больових синдромів у хворих на РС, запропонована Труїні та ін., представлена в табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Класифікація больових синдромів у хворих на РС (Truini et al. 2013)

I.Нейропатичний	II.Ноцицептивний	III.Змішаний	IV.Інші
1. Постійний біль у кінцівці/кінцівках	1. Біль ,пов'язаний з невритом зорового нерва	1. Болючі тонічні спазми	
2. Тригемінальна невралгія	2. а) Скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями б) Біль у спині	2. Біль при спастичності	
3. Феномен Лермітта	3. а) Мігрень б) Головний біль напруги		
	4. Біль, викликаний надмірним споживанням ліків		

Як видно з табл. 1.1, до нейропатичного болю відносять: постійний біль у кінцівці/кінцівках, тригемінальна невралгія (ТН) та феномен Лермітта. Між цими больовими синдромами та РС найлегше знайти взаємозв'язок завдяки потенційно зрозумілим патофізіологічним механізмам їх виникнення.

Постійний біль у кінцівці/кінцівках, який ще називають дизестезичним болем у кінцівках, є одним з найпоширеніших больових синдромів у хворих на РС з поширеністю, відповідно до даних метааналізу - 26.6% [69, 70]. Він характеризується постійним пекучим болем, переважно в дистальних відділах нижніх кінцівок із загостреннями вночі. Патофізіологія виникнення цього больового синдрому залишається не до кінця зрозумілою, проте вважається, що в його основі лежить деаферентація таламічних і кортикальних нейронів внаслідок появи вогнищ демієлінізації, що впливають на спіно-таламічний шлях [61, 71].

Медична спільнота здогадувалася про зв'язок тригемінальної невралгії (ТН) та РС понад 120 років, проте, лише в останні роки цей взаємозв'язок почав вивчатися [72]. Відомо, що тригемінальна невралгія виникає у хворих на РС у 20 разів частіше ніж в популяції [73]. Проведений у 2022 році метааналіз поширеності ТН серед хворих на РС, продемонстрував що вона зустрічалася в 3.4% хворих на РС, проте дані досліджень дуже відрізнялися і часто зустрічаються значно вищі відсоткові показники [74]. Особливостями ТН у хворих на РС є більш ранній початок та більш часта двостороння локалізація, яка зустрічається в 18% хворих на РС з ТН [67].

Хоча феномен Лермітта не є унікальним для РС, він часто асоціюється з РС. Поширеність цього симптому серед хворих на РС складає близько 15%, а в період загострення може сягати 40% [7, 75]. Його можна описати як відчуття «удару електричним струмом» вздовж хребта, тривалістю близько 2 секунд, викликане згинанням шиї з негайним полегшенням після припинення згинання. Виникнення вказаного симптому пов'язують з ураженням задніх відділів шийного відділу спинного мозку, що призводить до гіперчутливості демієлінізованих шийних сенсорних аксонів на розтягування [9, 70, 76].

Як видно з табл. 1.1, до ноцицептивного болю відносять біль пов'язаний з невритом зорового нерва, скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями, біль у спині, мігрень, головний біль напруги, біль, викликаний надмірним споживанням ліків. Ці больові синдроми зустрічаються у хворих на РС частіше ніж в популяції. Проте, їх взаємозв'язок з РС все ще залишається погано вивченим і незрозумілим [70, 77–79]. Всі ці типи болю відносять до ноцицептивного виду на основі уявлень про вказані больові синдроми як окреме захворювання чи як проявів (синдроми) інших захворювань [61, 76, 80].

Як видно з табл. 1.1, до змішаного болю відносять болючі тонічні спазми та біль при спастичності. Болючі тонічні спазми вважаються наслідком уражень центральних рухових шляхів, але опосередковуються м'язовими ноцицепторами. Вони проявляються як мимовільні короткочасні дистонічні спазми м'язів, що можуть бути одно- або двосторонніми і, зазвичай, провокуються рухом. Зустрічаються у 11–15% хворих на РС [9, 63, 68, 71]. Спастичність є дуже частим симптомом у хворих на РС. Підвищений тонічний рефлекс розтягування, пов'язаний з пресинаптичним розгальмуванням через пошкодження кортикоспінального шляху, часто супроводжується больовими відчуттями [63, 81–83].

Розподіл цих типів болю за видами в інших класифікаціях і дослідженнях часто відрізняється. Так, наприклад, болючі тонічні спазми можуть розглядатися як ноцицептивний больовий синдром, а головний біль, як змішаний [65, 68]. Тому видова структура типів болю є ще не до кінця зрозумілою і потребує подальшого вивчення. Невисокі рівні позитивної відповіді на знеболююче лікування можуть бути пов'язаними саме з цією неоднорідністю болю при РС [7, 62, 80, 84]. Багато досліджень фокусуються на поширеності специфічних типів больових синдромів при РС, таких як мігрень, невралгія трійчастого нерва, симптом Лермітта та інші [63], проте, підхід, який базується на описі видів болю зі спільними основними механізмами може мати більший терапевтичний потенціал [8].

Для характеристики виду болю часто використовують підходи, що вимагають часу та ресурсів для визначення його механізмів (наприклад, кількісне сенсорне тестування та візуалізація), проте, ці дані, можуть покращити ефективність лікування.

Сучасна медична наука розглядає поняття «продромальної фази» розсіяного склерозу. Дослідження проведене в Канаді продемонструвало збільшення кількості звернень за медичною допомогою ще за 5 років до початку РС порівняно зі здоровими особами групи контролю [85]. На цій «переддіагностичній» стадії недостатньо оцінюються такі часті скарги, як біль, когнітивні порушення, втома, депресія та тривога. Незважаючи на те, що ці розлади зараз легко сприймаються як частина спектру симптомів РС, вони часто не контролюються, незважаючи на те, що є основними причинами порушення працездатності [86]. При включенні цих «мовчазних симптомів» в клінічну оцінку, швидше за все, можна було б діагностувати РС ближче до його фактичного початку і, отже, отримати б кращий вплив на перебіг захворювання та попередити довгострокову втрату працездатності [87].

Больові синдроми на сьогоднішній день в клінічній практиці не розглядають як перше загострення РС. Це призводить до розбіжностей у літературі щодо болю, як першого прояву РС. Хоча в одному дослідженні біль не згадувався, як початковий симптом РС [9], в іншому дослідженні було встановлено, що біль був першим симптомом із поширеністю 11–23% [68]. Також було продемонстровано, що центральний нейропатичний біль був першим симптомом РС у 5,5% хворих [88]. Окрім того, в останніх публікаціях демонструється, що біль є одним із важливих і частих продромальних симптомів РС [89]. У порівнянні з контрольною групою пацієнти з РС мають вищу частоту головного болю та болю в спині/шиї за 0-2, 2-5 і 5-10 років до постановки діагнозу РС. Ці асоціації також були підтверджені в аналізі чутливості, проведеному у пацієнтів з індексом віку нижче 40 років. Збільшення частоти записів про біль у кінцівках і біль в очах у пацієнтів із РС також спостерігалось за 0-2 та 2-5 років до дати постановки діагнозу, і це було підтверджено в аналізі

статистичної чутливості [90]. Ці результати дають підстави розглядати больові синдроми, як потенційний клінічно ізольований синдром РС (КІС РС), що в свою чергу може пришвидшити постановку діагнозу і покращити прогноз пацієнта.

У Швеції порівняли хворих на РС з аналогічною за основними показниками групою людей з популяції, які не хворіють на РС, щодо частоти больових синдромів та прийому знеболюючих ліків. Хворі на РС мали підвищений ризик використання ліків для зняття болю з коефіцієнтом ризику (HR) 2,52 (95% довірчий інтервал 2,38-2,66). Найбільша величина HR була при нейропатичному болю (5,73, 5,07-6,47), при якому 34,2% з РС і 7,15% з когорті без РС було призначено знеболюючі. HR для лікування хронічного болю становив 3,55 (3,27-3,84), що вказує на збільшення розміру ефекту порівняно з будь-яким лікуванням болю. Хронічний нейропатичний біль характеризується найбільшим HR - 7,43 (6,21-8,89) [91].

Головний біль не вважався типовим симптомом РС і тлумачився як «червоний прапорець» для важливих диференційних діагнозів, таких як церебральний васкуліт [92]. Тим часом, кілька досліджень продемонстрували підвищену поширеність головного болю при РС порівняно із загальною популяцією [93–96]. Так, наприклад, в одному з них сумарна оціночна поширеність первинного головного болю серед пацієнтів із РС становила 56%. При цьому, поширеність мігрені була вищою порівняно з головним болем напруги [96].

Головний біль слід сприймати серйозно як важливий симптом на ранніх стадіях РС. Так частота головного болю на момент постановки діагнозу РС у одному з досліджень склала 78%, а через 6 місяців - 61%. Також цей головний біль часто поєднаний з ознаками нейропатичного болю [97, 98].

Деякі дослідники вважають, що дітям, у яких виникає мігреноподібний головний біль, в обов'язковому порядку необхідно зробити МРТ голови, щоб зменшити затримку до остаточного встановлення діагнозу РС і забезпечити раннє лікування [92, 94]. З одного боку, РС і мігрень часто є супутніми захворюваннями. З іншого боку, часто виникає вторинний головний біль,

особливо при рецидивах РС. Він часто має мігреноподібний характер, пов'язаний із запаленням і може зменшитися під час терапії РС. Головний біль особливо поширений на ранніх стадіях хронічного запального захворювання ЦНС, де запальна активність є найбільшою. Крім того, головний біль також може виникати як побічний ефект хворобомодифікуючих препаратів, найчастіше описується при терапії бета-інтерферонами [92].

Таким чином, протягом останніх років було продемонстровано що біль є одним з ключових синдромів при РС, проте, він все ще залишається недостатньо вивченим. Зв'язок болю з РС залишається не зрозумілим для практикуючих лікарів, вони обмежені в діагностичних і прогностичних можливостях, що призводить до низького рівня лікування больових синдромів у хворих на РС, що може суттєво впливати на якість життя цих людей. Як наслідок цього хворі на РС шукають шляхи подолання болю в інтернеті, що пов'язано з ризиками нецільового використання та зловживання ліками.

1.2. Якість життя у хворих на розсіяний склероз з больовими синдромами

Завдяки розвитку медичної науки та появі нових можливостей хворобомодифікуючої терапії при РС протягом останніх десятиліть очікувана тривалість життя хворих на РС зросла та суттєво не відрізняється від популяції [99, 100]. Проте, схвалені на даний момент методи лікування РС ефективні для запобігання рецидивів, але не настільки ефективні для запобігання зниження працездатності і якості життя, які пов'язані з прогресуванням хвороби [101]. Тому фокус сучасних досліджень усе більше зміщується в напрямку покращення якості життя хворих на РС [81].

За визначенням ВООЗ, якість життя – це сприйняття людиною життя у світі в контексті культури та цінностей, у яких вона живе, а також щодо її цілей, очікувань, стандартів і проблем [102]. Якість життя – багатовимірне поняття, що складається щонайменше із трьох площин: фізичної, ментальної та соціальної, а також є їхнім інтегральним показником і має суб'єктивний характер.

Оцінка якості життя при РС пацієнтами та лікарями відрізняється. Лікарі вважають фізичну функцію (75%) та рольові фізичні обмеження (70%) найважливішими детермінантами якості життя при РС, за якими йде обмеження емоційної ролі (52%). Хворі на РС, оцінюють пріоритетність компонентів якості життя істотно інакше: рівні важливості фізичних функцій (58%), рольові фізичні обмеження (46%) і вважають життєву силу (52%) важливішою, ніж їхні лікарі [103]. Тому важливо покращити комунікацію, щоб краще зрозуміти справжні потреби пацієнтів. Наприклад, в одному з досліджень у впливі на якість життя виразно домінує втома, наступними за впливом були інвалідизація та самоефективність, при цьому вплив болю, тривоги і депресії повноцінно не оцінювався [104]. В іншому дослідженні депресія, втома, сімейний статус, фізична активність та професія були основними факторами, що впливали на якість життя пацієнтів. Зв'язок між рівнем інвалідизації за шкалою EDSS та якістю життя прослідковувався лише при низьких балах EDSS [105].

Тільки в кількох раніше проведених дослідженнях вивчали вплив болю на якість життя у хворих на РС (25,83,91,93). Результати цих досліджень показали, що біль спричиняє зниження якості життя хворих на РС як незалежний фактор і в більшості пацієнтів починає впливати на якість життя вже з перших місяців захворювання.

Втім у цих дослідженнях не вивчали зв'язок окремих характеристик болю з характеристиками структури якості життя [81, 106–109]. Під час оцінювання болю, як і якості життя, здебільшого покладаються саме на суб'єктивні відчуття пацієнта. Основні інструменти для оцінювання цих характеристик – стандартизовані опитувальники. Водночас, методологія досліджень, в яких вивчали больові синдроми у хворих на РС та якість їхнього життя, різниться, обмежуючи можливості об'єднання та співіставлення цих даних.

У єдиному дослідженні щодо впливу інтенсивності хронічного болю на якість життя хворих на РС, яке виявили в доступній фаховій літературі, встановлено, що наявність болю та його вираженість має сильний зв'язок зі зниженим соціальним функціонуванням і психологічним здоров'ям [110].

В одній із робіт порівняли хворих на РС із больовими синдромами та без них за характеристиками якості життя. У цьому дослідженні продемонстрували нижчі показники фізичного компоненту якості життя у хворих на РС із больовими синдромами, але не встановили значущої різниці за психологічним компонентом. Водночас, детально не вивчалась структура цього зв'язку [76].

При вивченні характеристик якості життя в динаміці було продемонстровано роль коливань симптомів у щоденному функціонуванні та якості життя хворих із РС. Щоденне збільшення інтенсивності болю було пов'язане з соціальними та фізичними функціями, тоді як збільшення втоми та пригніченого настрою пов'язане зі зниженням щоденного самопочуття [106].

Біль і втому у пацієнтів з РС треба розглядати у тісному зв'язку з іншими симптомами, такими як депресія і тривога. Цей кластер симптомів пов'язаний з нижчою якістю життя [111] та зниженою прихильністю до хворобомодифікуючої терапії, потенційно прискорює прогресування хвороби [112]. Для покращення відповіді на лікування цих симптомів у хворих на РС потрібно розглядати ці симптоми, як один кластер і враховувати їх всі при симптоматичному лікуванні кожного з них [113].

Хоча зрозуміло, що больові синдроми, як і інші синдроми РС, впливають на якість життя хворих на РС і це підтверджено в декількох роботах, все ще залишаються незрозумілими механізми цього впливу і на які елементи структури якості життя впливають біль і його характеристики.

1.3. Вплив психо-емоційних та соціальних факторів на появу і структуру больових синдромів у хворих на розсіяний склероз

Психо-емоційні фактори відіграють важливу роль в перебігзі РС та у формуванні характеристик больових синдромів [114]. Є дані досліджень, які демонструють, що порушення настрою та сприйняття болю значною мірою пов'язані з рівнем стресу, який відчувають хворі на РС [115]. Так, нещодавно опубліковане дослідження типу «випадок-контроль» встановило, що хворі на РС мали більше стресового досвіду в дитинстві та підлітковому віці, ніж здорові люди. Крім того, пацієнти, які зазнали впливу стресових факторів у ранньому

віці, мали вищий рівень рецидивів, ніж ті, хто не мали [116]. Також було знайдено переконливі докази зв'язку між серйозними життєвими стресовими подіями та ризиком РС – більшість подій підвищували ризик захворювання на 17–30%, при чому, події, які сталися нещодавно (≤ 5 років до початку РС), мали значний вплив на РС, що вказує на критичне вікно впливу психо-емоційних потрясінь в розвитку хвороби [117]. У деяких дослідженнях вікно впливу стресового фактора розглядається в термінах тижнів або місяців до постановки діагнозу [117].

Біль (63%), втома (74%), депресія (35%) та тривога (34%) є дуже поширеними та клінічно значущими симптомами при розсіяному склерозі та зустрічаються у хворих на РС значно частіше ніж у популяції [118].

Наприклад, поширеність депресії протягом життя у хворих на РС коливається від 24% до 54% у порівнянні з 14,4% та 20,6% у загальній популяції [119]. Її виникнення пов'язане з спільним набором базових етіологічних факторів, а саме нейроанатомічних змін, підвищеному синтезі прозапальних цитокінів, дисрегуляції моноамінергічних шляхів та гіперактивації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [120].

В одному з досліджень було проаналізовано взаємозв'язок болю, втоми, тривоги та депресії у хворих на РС у перший рік після встановлення діагнозу. Поширеність цих симптомів складала: 50,9% щодо болю, 62,6% щодо втоми, 47,4% щодо депресії та 38,7% щодо тривоги. У більшості пацієнтів спостерігалось поєднання цих симптомів — 21,3% - двох, 19,1% - трьох 17,4%-чотирьох [121].

Взаємозв'язки поєднання цих симптомів представлено на рисунку 1.2.

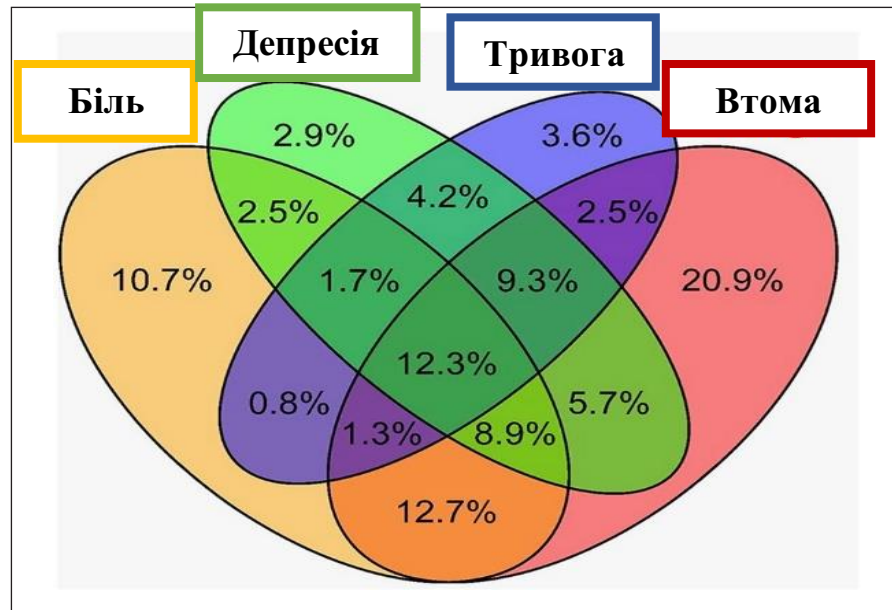


Рис.1.2. Діаграма Венна, що відображає поєднання болю, втоми, депресії та тривоги протягом року після діагностики РС [121] (адаптовано з Valentine et al. 2022)

Часта одночасна поява втоми, депресії та болю уже у продромальній фазі та на ранніх стадіях РС [90], а також їх паралельний розвиток в динаміці свідчать про спільні етіологічні процеси [122]. Крім того, ці симптоми пов'язані зі зниженням мотивації та відсутністю позитивного впливу, що є основними ознаками ангедонії, яка є результатом дефіциту обробки винагороди. Ключовими нейромедіаторами, залученими до аналізу винагороди, є моноаміни дофамін і серотонін з їх мезокортиколімбічними шляхами від середнього мозку до базальних гангліїв, лімбічної системи та префронтальної кори [49].

При багатьох захворюваннях і станах, що супроводжуються болем, депресія, тривога та втома розглядаються як фактори способу життя що піддаються корекції. Так Marck et al. в своєму дослідженні вперше розглянули їх, як ключові фактори у хворих на РС з больовими синдромами і встановили, що всі вони впливають на біль [109]. Цікаві аспекти впливу цих симптомів одне на одного було продемонстровано в дослідженні Knowles et al. Раннє зменшення симптомів депресії було пов'язане із загальним зменшенням впливу болю та втоми на хворих на РС. Раннє зменшення впливу втоми було пов'язане із

загальним зменшенням симптомів депресії, але не з болем. Раннє зменшення впливу болю не було пов'язане зі зменшенням впливу втоми чи симптомів депресії [123].

Amtmann et al. [124] запропонували модель з непрямим впливом болю на депресію, яка за їхніми даними становила майже 80% дисперсії депресії. В цьому дослідженні вплив хронічного болю на депресію був майже повністю опосередкований втомою, тривогою та порушенням сну. Високі рівні болю були пов'язані з більшою втомою, тривогою та порушенням сну, які, у свою чергу, були пов'язані з вищим рівнем депресії.

У нещодавно опублікованій статті дослідженні було продемонстровано що кількість супутніх коморбідних симптомів має найбільший вплив саме на відчуття тривоги, депресії та болю, що робить комплекс цих трьох синдромів дуже важливим напрямком для вивчення потенційних можливостей моніторингу захворювання та можливостей його терапії [125].

Scherder et al. в своїй роботі [14] продемонстрували, що наявність депресії та тривоги пов'язані з прогнозуванням як інтенсивності болю, так і афективного компоненту болю, а загальна фізична супутня патологія пов'язана лише з афективним компонентом болю у хворих на РС чутливих до когнітивних порушень.

В одному з досліджень Sparako et al. [126] вивчали релігійність, її зв'язок з якістю життя та сприйняттям болю. Значна частина хворих на РС із гіршою якістю життя, що часто пов'язано з відчуттям болю, знаходять джерело втіхи у вірі та релігійних практиках. Проте, було продемонстровано, що молитвою біль не знімався. На основі цього автори припустили, що при РС слабкий сприятливий вплив релігійності та практики на сприйняття болю може бути пов'язаний із структурним/функціональним пошкодженням нейронних мереж, які пов'язані зі зменшення болю під час молитви при інших станах.

Попри те, що дуже часто спостерігається одночасна поява больових синдромів, тривоги та депресії і можна припустити їх взаємозв'язок на основі наявних на сьогодні даних досліджень, проте, механізм та структура цього

взаємозв'язку все ще не відома і досліджень, які б намагалися її оцінити - одиниці.

1.4. Об'єми структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз

РС представляє хорошу модель для картографування зв'язків між аномаліями структури та функції в ЦНС. Протягом останніх кількох років широке застосування методів структурної та функціональної магнітно-резонансної томографії (МРТ) у хворих на РС на різних стадіях захворювання та з різними клінічними симптомами, призвело, як до покращення розуміння механізмів, пов'язаних зі спонтанним відновленням функції, так і до покращення розуміння факторів, що призводять до сталого неврологічного дефіциту. Ці досягнення можна легко перенести і на інші неврологічні захворювання [36, 127, 128]. Так, наприклад, нещодавно було продемонстровано що походження втоми та болю у хворих на РС пов'язані з ураженням головного мозку, а у хворих на оптиконеуромієліт - з ураженням спинного мозку [129].

Існує широкий консенсус щодо того, що РС являє собою більше, ніж запальне захворювання. Він містить кілька характерних рис класичного нейродегенеративного процесу, таких, як пошкодження аксонів, синапсів і тіл нервових клітин [130–132]. Незважаючи на те, що існує кілька загальноприйнятих параклінічних методів для моніторингу аспектів захворювання, спричинених запаленням, методи моніторингу прогресування ранньої та пізньої нейродегенерації все ще знаходяться в зародковому стані та не були переконливо підтверджені [133]. Окрім візуалізації уражень, МРТ можна використовувати для волуметричного аналізу як дифузної, так і регіонарної атрофії мозку, які продемонстрували взаємозв'язок з погіршенням амбулаторної та когнітивної функції у хворих на РС [134, 135].

Глобальна атрофія мозку починається на ранній стадії РС і прискорюється з прогресуванням захворювання [136]. Вже на ранніх стадіях РС встановлено тісний зв'язок між атрофією глибоких структур сірої речовини головного мозку та ураженням білої речовини, тоді як сенсомоторні та задньокіркові моделі були

частково незалежними від пошкодження білої речовини і, можливо, пов'язані з первинними механізмами [137].

У хворих на РС з рецидивуюче-ремітуючим типом перебігу, ураження білої речовини є основним фактором втрати об'єму для всіх глибоких структур сірої речовини. При цьому, роль локального мікроструктурного пошкодження, яке, у свою чергу, є основним детермінантом атрофії глибоких структур сірої речовини у пацієнтів із прогресуючим РС є незначною [138].

За останніх 10-15 років дослідження підтвердили, що локальне ураження сірої речовини і подальша атрофія сірої речовини мають місце вже на ранніх стадіях РС і розвиваються швидше, ніж патологія білої речовини [139, 140]. Впровадження нових гістопатологічних і нейровізуалізаційних методик поліпшило розуміння патології сірої речовини головного мозку при РС [141].

Цікавим відкриттям, яке поєднується з клінічними спостереженнями, є зміни в об'ємах структур залучених в систему винагороди при хронічному болю у хворих на РС, зокрема, в ділянках мозку залучених до її мотиваційних аспектів. Зміни об'єму товщини сірої речовини переважали у групі хворих на РС з болем у мезіальній ділянці скроневих часток, хвостатому ядрі, шкаралупі, таламусі та лобно-тім'яній корі [142].

Є публікації, в яких продемонстровано, що пошкодження білої речовини можуть бути просторово пов'язані з подальшою атрофією кіркової і підкіркової сірої речовини головного мозку при РС [143].

В інших роботах показано, що більша частина атрофічних змін сірої речовини головного мозку не пов'язана з ураженням білої речовини [137].

Наприклад, при такому нейродегенеративному процесі, як хвороба Альцгеймера, дискримінаційні компоненти болю зберігаються навіть на найпізніших стадіях захворювання, тоді як толерантність до болю зростає з прогресуванням тяжкості захворювання [144].

Потенційним маркером і перспективною ціллю для дослідження у хворих на РС є така структура підкіркової сірої речовини як таламус. Останній з множинними реципрокними зв'язками чутливий до запальних процесів, що

відбуваються у різних ділянках мозку пацієнтів із РС, тому може слугувати «барометром» для оцінки дифузного ураження паренхіми мозку при РС [133].

Дані спостережень підтвердили, що атрофія таламуса є прогностичною ознакою зниження когнітивних функцій і нейродегенеративних процесів [145]. У моделі з використанням купризону, який використовується для моделювання РС на тваринах, спостерігався первинний стрес олігодендроцитів, який супроводжувався демієлінізацією, активацією мікроглії/астроцитів і гострим пошкодженням аксонів. Було виявлено, що ці дегенеративні ураження, спричинені купризonom, є більш вираженими в латеральній частині таламуса порівняно з медіальною [133]. Також досліджувалася можливість виміру атрофії таламуса за допомогою штучного інтелекту. Це дослідження продемонструвало потенційну можливість оцінки та прогнозування прогресування інвалідизації протягом середньострокового спостереження у хворих на РС на основі змін об'єму таламуса [146].

Накопичений об'єм досліджень демонструє, що таламус є важливою структурою у формуванні відчуття болю та різних його компонентів [140]. Він бере участь у низхідному гальмуванні модуляції ноцицептивних імпульсів [17, 42, 146]. Реакції таламічних нейронів досліджено також на моделях нейропатичного болю. Ці дані свідчать про те, що таламус відіграє важливу роль у модуляції ноцицепції в нормі та формуванні нейропатичного больового синдрому [17, 42, 146]. В одній роботі продемонстрували асиметрію перфузії таламуса при нейропатичному болю, що з часом може призводити до їхньої структурної асиметрії [147].

Дослідження, в якому вивчали зміни об'єму таламуса при оптичному нейромієліті та їхній взаємозв'язок з інтенсивністю болю, встановило асиметрію таламусів, пов'язану зі зміною об'єму вентрального заднього ядра таламуса [148]. Також були отримані дані на тваринних моделях щодо асиметричної латералізації таламусів під час обробки болю [149].

Зміни об'єму таламуса потенційно можуть бути предикторами і рухової функції, так в одній з публікацій було продемонстровано, що зміна тимчасового

соматосенсорного порогу розрізнення та сенсомоторної інтеграції пов'язані зі структурним пошкодженням таламуса та базальних гангліїв при РС та, ймовірно, впливають на рухові показники [150].

В останні роки також розробляються алгоритми виявлення кортикальних вогнищ РС за допомогою глибокого машинного навчання та штучного інтелекту на ультрависокопольних МРТ [151].

В опублікованій у 2021 році роботі Plantone et al. було продемонстровано роль правої дорсолатеральної префронтальної ділянки в модуляції сприйняття болю та в появі хронічного болю у хворих на РС, а також асиметрію між півкулями у сприйнятті та модуляції болю [152].

Характерна локалізація вогнищ у хворих на РС з хронічним болем та без болю представлена на рисунку 1.3.

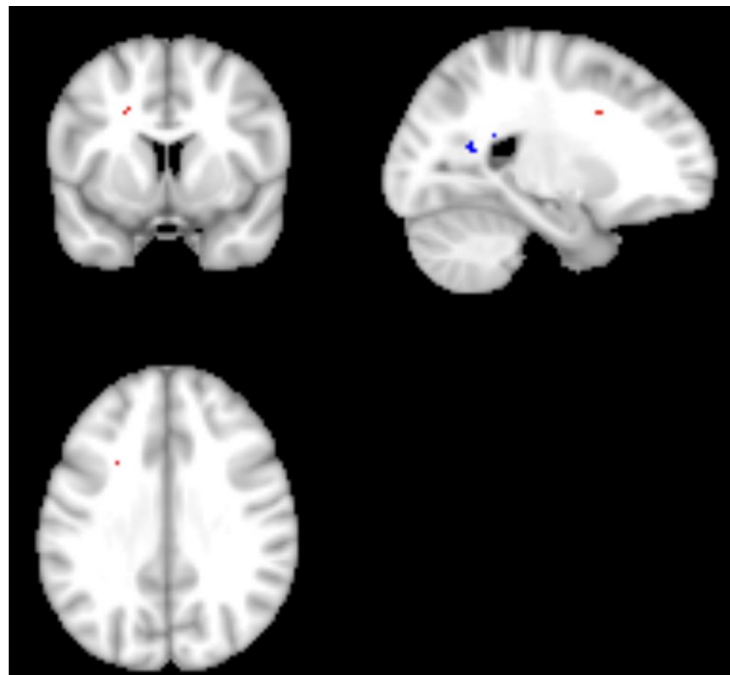


Рис. 1.3 Типова локалізація вогнищ демієлінізації у хворих на РС без больових синдромів (червоний) і у хворих на РС із хронічним болем (синій) (адаптовано з Плонтоне та ін. 2021).

Ураження правої дорсолатеральної префронтальної ділянки значно більше поширені у хворих на РС без болю (червоний), а задні перивентрикулярні ураження значно більш поширені у пацієнтів із хронічним болем (синій).

Ураження в правій дорсолатеральній префронтальній ділянці є значно поширенішими у хворих на РС без хронічного болю. Дорсолатеральна префронтальна кора пов'язана з модуляцією болю та його емоційними та когнітивними компонентами. Вона пов'язана з орбітофронтальною корою, з таламусом, з дорсальною частиною хвостатого ядра, з гіпокампом а також з задньою скроневою, тім'яною та потиличною кірковими асоціативними зонами, усі ці зони ймовірно беруть участь у обробці болю [153]. На противагу цьому, у хворих на РС які мали хронічний біль, вогнища частіше розташовувалися в задній перивентрикулярній білій речовині. Можна припустити, що ці вогнища в перивентрикулярній білій речовині призводять до роз'єднання на рівні відповідних шляхів передачі болю.

Відповідно до останнього консенсусу Magnetic Resonance Imaging in MS (MAGNIMS) – Consortium of Multiple Sclerosis Centres (CMSC)– North American Imaging in MS (NAIMS) 2021 року щодо використання МРТ при РС, визначення кількісних змін об'єму головного та спинного мозку як предикторів прогресування розсіяного склерозу та моніторингу ефектів лікування є перспективним напрямком, що потребує подальших досліджень і вдосконалення [154]. Покращення розуміння зв'язку змін об'ємів структур головного мозку з характеристиками перебігу РС та симптомами, що виникають у хворих на РС, відкриває нові можливості діагностики та моніторингу перебігу РС, а також допоможе в розробці нових методик лікування.

Таким чином, визначення об'ємів структур головного мозку з використанням сучасних можливостей МРТ діагностики є перспективним напрямком досліджень, що відкриває нові можливості перед сучасною наукою в вивченні нейродегенеративних та атрофічних процесів головного мозку у хворих на РС та потенційно може пояснити симптоми, які не можливо пояснити вогнищами димієлінізації.

1.5. Сучасні можливості діагностики та прогнозування виникнення нейропатичного виду болю у хворих на розсіяний склероз

Відповідно до актуального визначення Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), нейропатичний біль - це біль, який виникає як прямий наслідок уражень або захворювань, що уражають соматосенсорну систему [155]. У хворих на РС соматосенсорна система може бути однією з структур, що уражаються внаслідок патогенетичних механізмів захворювання на РС [9].

За відсутності біомаркерів болю, нейропатичний вид болю можна визначити лише на основі клінічних критеріїв та стандартизованих опитувальників. Діагностика нейропатичного болю ґрунтується на типових симптомах і ознаках нейропатичного болю, зокрема, комбінації мінус-симптомів (сенсорні дефіцити, такі як гіпестезія, гіпалгезія) і плюс-симптомів (пекучий біль, особливо у спокої, стріляючий біль, алодинія, гіпералгезія) [58].

Найпоширенішими опитувальниками, які використовуються в клінічній практиці для виявлення нейропатичного виду болю є PainDETECT, Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ), the Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4), ID Pain15, The Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). Ці опитувальники переважно базуються на основі словесних дескрипторів болю, таких як пекучий біль, відчуття удару струмом або відчуття поколювання шпильками та голками. Всі вони потребують окремого часу для збору інформації [156]. Також важливим є співставлення отриманих в них даних з клінічною картиною та неврологічним оглядом [65].

На сьогоднішній день не існує діагностичних алгоритмів виявлення нейропатичного болю у хворих на РС на основі даних, які отримуються в процесі рутинного огляду та з врахуванням коморбідних станів. Також не розроблені прогностичні алгоритми, які б допомогли спрогнозувати потенційну появу нейропатичного болю у хворих на РС, а отже дали б можливість попередити його виникнення.

Водночас, були спроби створити такі прогностичні моделі при нейропатичному болю іншого генезу. Так, літній вік, психологічні фактори, інтенсивність болю, сенсорні ознаки та симптоми найчастіше описувалися як предиктори розвитку стійкого нейропатичного болю при постгерпетичній невралгії, корінцевому болю, ішіасі та після торакотомії [157].

Також важливим напрямком наднових досліджень є ідентифікація ключових генів-кандидатів, які збільшують ймовірність виникнення нейропатичного болю, на основі комплексного біоінформаційного аналізу. Так Tang et al. [158] в своїй роботі виділили ключові мікроРНК (mmu-mir-16-5p) і фактор транскрипції (MEF2A) пов'язані з патогенетичним процесом нейропатичного болю, а Гао та ін. [159] припустили що ген p53 може бути частково відповідальним за розвиток хронічного нейропатичного болю.

На сьогоднішній день не існує засобів для прогнозування та попередження виникнення нейропатичного болю у хворих на РС, саме тому виявлення клінічних предикторів нейропатичного болю, які з часом можна буде поєднати з схильністю до його виникнення на основі даних генетичного тестування, відкривають нові можливості в попередженні та лікуванні нейропатичного болю у хворих на РС. Хоча існують універсальні опитувальники для оцінки виду болю, розробка опитувальника, який враховував би особливості формування виду больових синдромів у хворих на РС, покращила б діагностичні можливості та зробила б оцінку виду болю більш зручною та персоніфікованою.

Висновки до розділу 1

Біль є дуже частою скаргою у хворих на РС, проте, механізми виникнення болю, пов'язаного із РС, все ще залишаються погано зрозумілими. Відчуття болю є багатогранною моделлю, що модулюється складними процесами взаємодії структур в головному мозку та потребує подальшого вивчення задля покращення діагностичних і терапевтичних можливостей.

На сьогоднішній день не існує загальноприйнятої класифікації больових синдромів при РС, а ті, що зараз використовуються давно не оновлювалися і не відповідають усім сучасним діагностичним і терапевтичним потребам, та потребують актуалізації відповідно до сучасного розуміння болю. Більшість досліджень оцінюють окремі типи больових синдромів, тому структура больових синдромів у хворих на РС залишається недостатньо вивченою.

Сучасні методи лікування РС, насамперед, ефективні для запобігання рецидивів, але не настільки ефективні для запобігання зниження працездатності та якості життя, пов'язаних з прогресуванням хвороби. Тому, впродовж останніх років ключовим напрямком роботи з хворими на РС стає покращення якості їхнього життя, працездатності та можливостей їх соціальної взаємодії. Хворі на РС вважають біль одним з ключових симптомів, який впливає на якість їх життя. При цьому, біль часто недооцінюється лікарями, через що хворі не отримують адекватного лікування. Імовірною причиною цього є мала кількість даних щодо взаємозв'язку РС та больових синдромів, впливу болю на якість життя, а також обмеженість можливостей об'єктивізації болю.

Оновлене в 2020 році визначення болю підкреслює індивідуальний характер сприйняття болю та значний вплив на його характеристики психо-емоційних факторів та попереднього досвіду. У хворих на РС було продемонстровано часту одночасну появу больових синдромів, тривоги та депресії, проте, нам все ще не відома структура цього взаємозв'язку і досліджень, які б намагалися її оцінити, одиниці.

Перспективним напрямком для об'єктивізації больових синдромів, якості життя, тривоги та депресії є нейровізуалізація. Відповідно до останнього

консенсусу MAGNIMS 2021 року, щодо використання МРТ при РС, значення кількісних змін об'єму головного та спинного мозку, як предикторів прогресування розсіяного склерозу та моніторингу ефектів лікування, є напрямком, який потребує подальших досліджень і може відкрити перед нами нові можливості в діагностиці та лікуванні.

Можливості об'єктивізації болю, якості життя, тривоги та депресії на сьогоднішній день є обмеженими і базуються на стандартизованих опитувальниках, які не є специфічними для РС. Розробка специфічних опитувальників та прогностичних моделей, з врахуванням особливостей їх формування саме у хворих на РС, могла б покращити діагностичні та прогностичні можливості об'єктивізації болю в цієї групи пацієнтів.

Таким чином, проведений аналіз літературних джерел показав важливість вивчення больових синдромів, тривоги, депресії та якості життя у хворих на РС і пов'язаних з ними структурних та функціональних змін в головному мозку. Вони мають важливе не лише фундаментальне, але й клінічне та прикладне значення, що визначає актуальність та лягло в основу проведених нами досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих та дизайн дослідження

Представлена робота виконана на кафедрі неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та у Львівському обласному науковому центрі з вивчення проблем розсіяного склерозу та інших демієлінізуючих захворювань, що знаходиться на базі неврологічного відділення комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (КНП ЛОР "ЛОКЛ"). Експериментальні радіологічні дослідження нейровізуалізації головного мозку були проведені відповідно до договору про співпрацю з товариством з обмеженою відповідальністю "Абсолют Мед", що розташоване в неврологічному корпусі КНП ЛОР "ЛОКЛ".

Робота виконувалась у термін з 2018 по 2022 рр. Організація дослідження ґрунтувалася на положеннях Гельсінської декларації. Комісією з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №1 від 21 січня 2019 р.), встановлено, що це наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно з наказом МОЗ України № 281 від 01.11. 2000 р., передбачені заходи стосовно безпеки для здоров'я учасників дослідження, дотримання їхніх прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину. Від усіх хворих отримали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Було проведено проспективне комплексне клініко-неврологічне та МРТ обстеження 120 хворих на РС з різними типами перебігу. Обстежені хворі на РС були на різних стадіях захворювання (загострення або ремісія) та проходили комплексне стаціонарне або амбулаторне лікування у неврологічному відділенні КНП ЛОР "ЛОКЛ" на клінічній базі кафедри неврології у період з 2018 по 2022 рр.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: розсіяний склероз, підтверджений відповідно до критеріїв Макдональда 2017 року [160], вік від 18 років, наявність больового синдрому пов'язаного з РС, індивідуальна згода пацієнта на участь у дослідженні. Критерії виключення: важкі супутні вроджені та набуті захворювання, больові синдроми спричинені іншими захворюваннями, протипокази до МРТ дослідження, інші неврологічні захворювання в анамнезі, відмова підписання інформаційної згоди.

У ході клінічного обстеження збирали анамнез життя та хвороби пацієнтів, проводили клініко-неврологічний та соматичний огляди та збір даних щодо больових синдромів. З цією метою розробили спеціальну анкету-запитальник, що включала 8 блоків, кожен з яких містив від одного до дванадцяти пунктів (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 112304 від 04 березня 2022 р.).

При клініко-анамнестичному аналізі оцінювали анамнестичні дані, отримані під час розмови з хворим або взяті з медичної документації, з обов'язковим уточненням віку і статі хворого, тривалості РС. При клініко-неврологічному обстеженні оцінювався неврологічний статус, стадія захворювання (загострення чи ремісія) та ступінь інвалідизації за шкалою EDSS.

При детальному фізикальному обстеженні пацієнтів клінічно визначали відсутність супутніх захворювань за системами організму. При необхідності проводили консультації інших спеціалістів (офтальмолог, кардіолог, ревматолог). Одночасне проведення загальних клініко-лабораторних, інструментальних досліджень у обстежених хворих на РС дали змогу виключити патологію інших органів та систем, які б змогли вплинути на результати радіологічних досліджень. Детальне опитування, ретельний огляд дали можливість виявити відсутність у обстежених хронічної патології, а також супутні захворювання. Виключено виробничий та побутовий контакт із радіоактивними речовинами та іншими сполуками, що мають вплив на нервову систему.

Робота проводилась у п'ять етапів. На першому етапі власних досліджень вивчали поширеність і структуру больових синдромів у хворих на РС. Серед обстежених 120 хворих на РС, 104 особи, що становить 86,7 %, скаржилися на біль протягом останнього місяця. Із 85 жінок, хворих на РС, скарги на біль мали 89,4±3,3 % (n=76), із 35 хворих на РС чоловіків – 80,0±6,8 % (n=28). Значна частина хворих на РС (37,5±4,8 %) мали понад один тип болю.

104 хворі на РС, що скаржилися на біль протягом останнього місяця, були залучені для подальшого детального аналізу характеристик больових синдромів. Середній вік у вибірці становив 38,7±9,6 року, а середній вік дебюту захворювання - 30,4±10,0 років. На рисунку 2.1 представлено розподіл хворих на РС за віком початку захворювання.

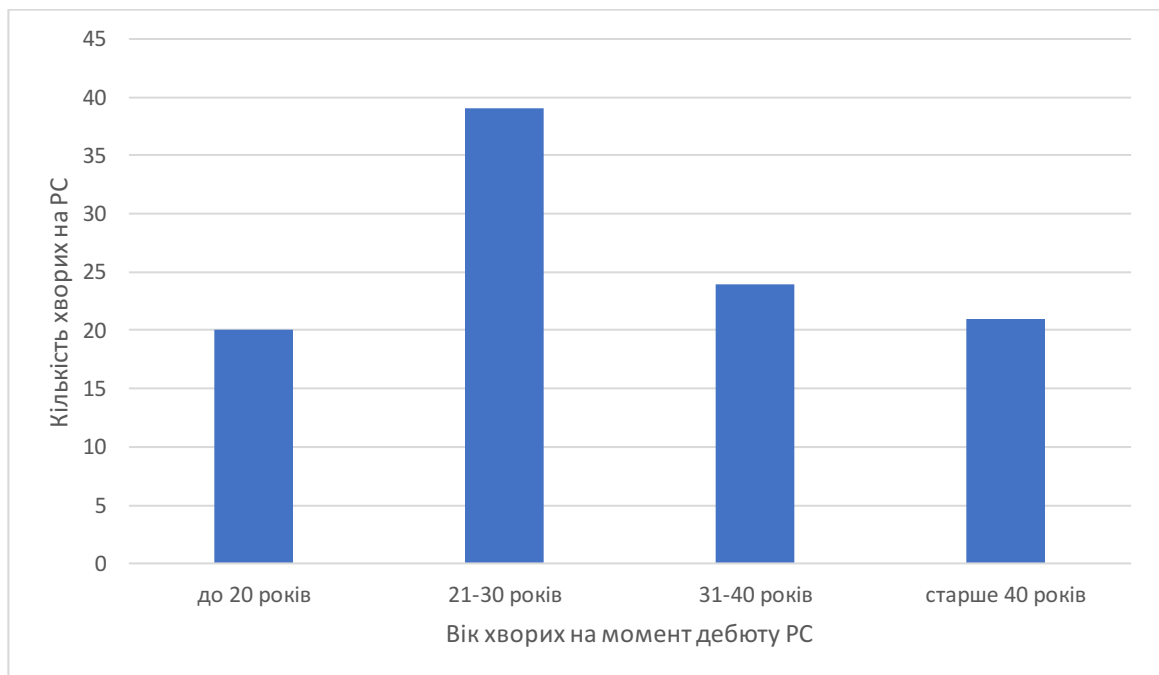


Рис. 2.1 Розподіл обстежених хворих на РС за віком дебюту захворювання

Як видно з рис. 2.1, в досліджуваній вибірці хворих, РС вперше проявлявся в різному віці, проте, найбільша частка у віці 21-30 років ($p < 0,05$). Симптоми, які згідно збору анамнезу можна вважати дебютом РС представлені на рисунку 2.2.

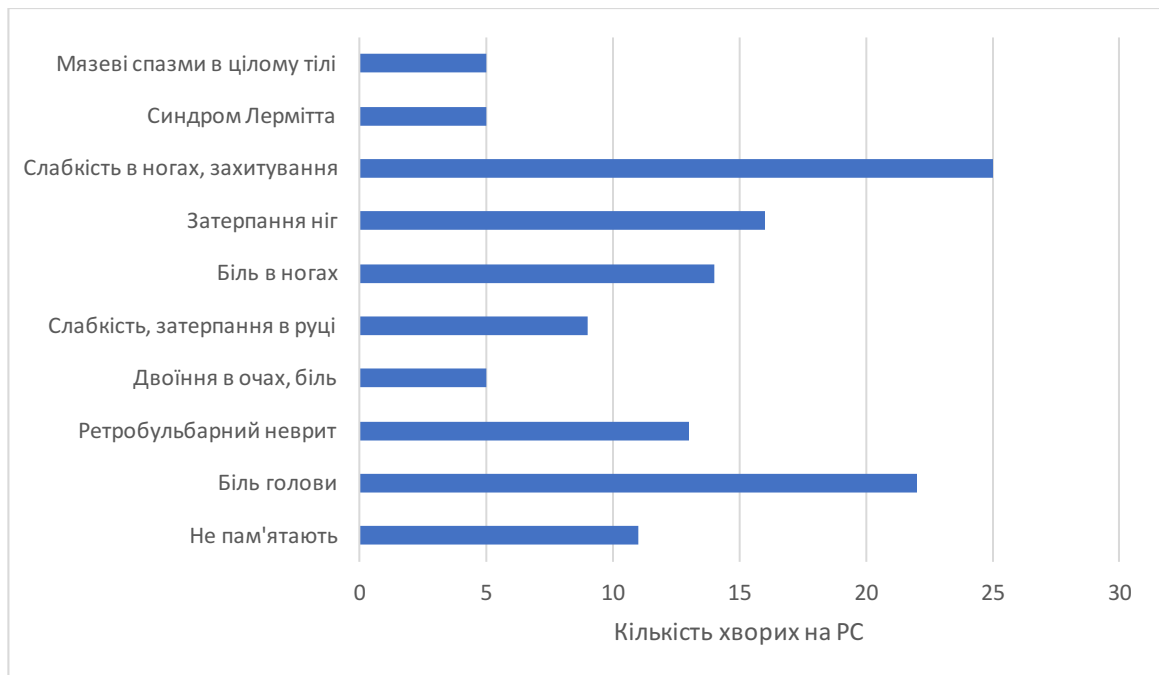


Рис. 2.2 Симптоми дебюту РС у обстежених хворих

Серед симптомів, які хворі вважали дебютом РС, значна частина представлена больовими синдромами. Також слід зазначити, що як дебют РС в деяких пацієнтів виникали різні поєднання вищезазначених симптомів.

В досліджуваній групі пацієнтів було 76 (73,1%) жінок та 28 (26,9%) чоловіків. Таке співвідношення відповідає типовому для РС гендерному розподілу [26]. Тривалість захворювання у вибірці становила від 0 до 31 року, а медіана тривалості РС — 6 років [3; 12,25]. Розподіл хворих на РС за тривалістю захворювання представлено на рисунку 2.3.

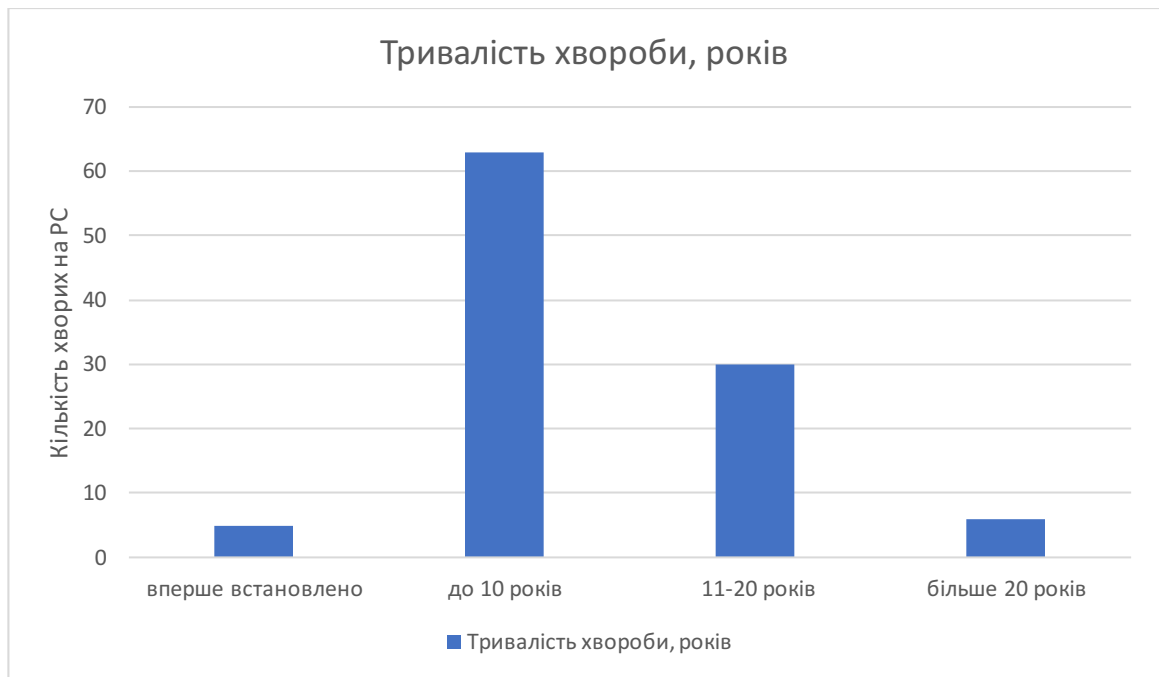


Рис. 2.3 Розподіл обстежених хворих на РС за тривалістю захворювання. В досліджуваній вибірці найбільша частка осіб мають тривалість РС до 10 років ($p < 0,05$).

Медіана кількості загострень РС до моменту обстеження в анамнезі пацієнтів становила 10 [3; 15], медіана кількості загострень за останні 3 роки становила 4 [2; 6]. За останній рік медіана кількості загострень складала 1 [1; 2] а бал за шкалою EDSS — $3,6 \pm 0,2$.

На другому етапі досліджували вплив больових синдромів на формування характеристик структури якості життя у 104-ох хворих на РС з больовими синдромами із попередньої вибірки.

На третьому етапі наукової роботи вивчали взаємозв'язок психо-емоційних та соціальних факторів з характеристиками больових синдромів у 104-ох хворих на РС з больовими синдромами, які описані на першому та другому етапах. Було проведено оцінку психо-емоційного компоненту, шляхом аналізу рівнів тривоги і депресії серед хворих на РС з больовими синдромами. Провели аналіз зв'язку таких соціальних факторів як освіта і релігійність з рівнем тривоги та депресії, а також оцінили їх вплив на формування структури больових синдромів.

На четвертому етапі власних досліджень вивчали діагностичне та прогностичне значення характеристик об'ємів структур головного мозку як маркерів перебігу РС, характеристик больових синдромів, тривоги, депресії та якості життя у обстежених пацієнтів.

Опираючись на результати аналізу репрезентативності вибірки, із загальної вибірки обстежених рандомізаційним методом сформували групу пацієнтів у кількості 17 осіб, яких залучили до більш детального вивчення об'ємів структур головного мозку на основі даних нейровізуалізації. Медіана віку у вибірці становила 37,0 [35,0; 46,0] років. Серед пацієнтів було 82,35 % жінок і 17,65 % чоловіків. Тривалість захворювання від 0 до 27 років, медіана — 12 [5,0; 18,0] років. Оцінка за розширеною шкалою інвалідизації EDSS — 3,5 [3,0; 4,0] бала. Медіана кількості загострень до обстеження в анамнезі пацієнтів — 12,0 [8,0; 18,0]. У 88,2 % хворих на РС протягом останнього місяця були больові синдроми, такі як постійний біль у кінцівках, тригемінальна невралгія, феномен Лермітта, скелетно-м'язовий біль, біль у спині, мігрень, головний біль напруження, болючі тонічні спазми, біль при спастичності. Цій групі пацієнтів було проведено волуметричний аналіз структур головного мозку за допомогою опрацювання МРТ обстеження голови і головного мозку.

На п'ятому етапі дисертаційної роботи розробляли прогностичну модель ймовірності виникнення нейропатичного виду болю та опитувальник оцінки нейропатичного виду болю. Для побудови прогностичної моделі ймовірності виникнення нейропатичного виду болю у хворих на РС з болем застосували метод логістичної регресії.

Контрольна група. Контрольну групу сформували 20 практично здорових анонімізованих осіб відповідних до досліджуваної вибірки за віком і статтю, в яких не було виявлено патології головного мозку під час МРТ обстеження. МРТ обстеження в цих осіб проходило на тому ж магнітно-резонансному томографі, що і хворих на РС з досліджуваної вибірки. Середній вік обстежених становив $41,2 \pm 5,3$ років, розподіл за статтю відповідав досліджуваній вибірці. Особам

контрольної групи проводили аналіз об'ємів структур головного мозку на основі даних МРТ обстеження.

2.2. Методи дослідження

Для вивчення клінічних особливостей перебігу РС, характеристик больових синдромів, тривоги, депресії та якості життя, пацієнтам проводилось комплексне клініко-неврологічне дослідження, опитування з використанням стандартизованих опитувальників та МРТ обстеження головного мозку з аналізом об'єму структур головного мозку. Особам із контрольної групи проводили аналіз об'єму структур головного мозку на основі даних МРТ обстеження головного мозку. Методика обстеження передбачала отримання від досліджуваних добровільної письмової інформованої згоди. Усі обстеження виконували за єдиною схемою з використанням запатентованих карт обстеження хворого на розсіяний склероз з больовими синдромами, інформацію з яких вводили в комп'ютеризовану базу даних.

2.2.1. Клініко-неврологічні методи дослідження

Аналіз неврологічного симптомокомплексу у хворих на РС проводився з урахуванням клініко-інструментального обстеження, детальної характеристики скарг, даних неврологічного і соматичного статусу. Для встановлення діагнозу РС користувалися переглянутими критеріями McDonald et al. 2017 року [160].

Був проведений детальний неврологічний та соматичний огляд пацієнтів з оцінкою ступеня інвалідизації за допомогою розширеної шкали ступеня інвалідизації EDSS, яка дає уявлення про ступінь інвалідизації та тяжкість проявів хвороби, вираженої в балах від 0 (норма) до 10 (смерть) та шкали ураження функціональних систем за J. Kurtzke [161]. Оцінка неврологічного статусу проводилася за стандартною методикою з визначенням вищих мозкових функцій, функцій ЧМН, дослідження рухової сфери (активні, пасивні рухи, сила м'язів верхніх та нижніх кінцівок, оцінка вираженості спастичності, фізіологічні та патологічні рефлекси), поряд із цим здійснювалось обстеження чутливої сфери (визначення больової, тактильної, м'язово-суглобової, температурної чутливості; визначення вібраційної чутливості за допомогою камертону з

частотою 128 Гц (С); визначення двомірноп просторової чутливості та стереогнозу), а також функцій статичної та координації рухів. Більшість пацієнтів мали ремітуючо-рецидивуючий перебіг або знаходилися на стадії клінічно-ізолюваного синдрому (КІС). Визначали частоту клінічно зафіксованих загострень РС за рік, за 3 роки і за весь період захворювання.

Активність розсіяного склерозу визначали при клінічній наявності рецидивів і/або МРТ активності (вогнища, що накопичували контраст (гадоліній); нові чи зростаючі T2 вогнища, що оцінювалися не менше одного разу на рік) [162].

Для оцінки характеристик болю, тривоги, депресії та якості життя використали запатентовану калібровану шкалу-запитальник “Карта обстеження хворого на розсіяний склероз з больовими синдромами” (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 112204 від 4 березня 2022), в яку інтегрували результати з стандартизованих опитувальників

Інтенсивність болю вивчали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) – найбільш вживаного методу суб'єктивної оцінки болю, завдяки якому інтенсивність болю може бути оцінена від 0 до 10. Для оцінки видових характеристик болю використовувували опитувальник розроблений німецькими вченими - Pain Detect [163]. Цей опитувальник дозволяє віддиференціювати нейропатичний та ноцицептивний види болю при різних захворюваннях, у тому числі при РС, а також дозволяє визначити їх типовий перебіг (патерн) болю та дає можливість пацієнту візуально відобразити локалізацію болю.

У результаті підсумовування балів встановлювали присутність нейропатичного компонента болю: 0-12 балів – біль ноцицептивний (наявність нейропатичного компонента болю мало ймовірна (<15%)); 13-18 балів – результат невизначений, проте, можлива наявність нейропатичного компонента болю; 19-38 балів – біль нейропатичний (висока (> 90%) ймовірність наявності нейропатичного компонента болю).

За допомогою опитувальника Pain Detect також оцінювали характер перебігу болю за допомогою розподілу на типові патерни перебігу болю: 1

патерн – постійний біль (безперервний біль, який трохи змінювався за інтенсивністю), 2 патерн – постійний біль з нападами (безперервний біль з періодичними нападами), 3 патерн – нападopodobний біль (приступи болю без больових відчуттів у проміжках між ними), 4 патерн – постійний нападopodobний біль (напади болю, які супроводжуються больовими відчуттями в проміжках між ними).

Коротку форму опитувальника болю МакГілла - 2 (SF-MPQ-2) [164] використали для оцінки структури болю і рівня прояву таких його компонентів як тривалий біль, різкий біль, афективний біль, нейропатичний біль у хворих на РС. Опитувальник складається з 22 різних дескрипторів болю, кожен із яких оцінюється за шкалою інтенсивності болю в 0-10 балів, де 0 – відсутність болю, 10 – найгірший біль за останній тиждень. Загальний бал обчислювали шляхом підсумовування 22 індивідуальних балів. У цілому 22 дескриптори SF-MPQ-2 розподіляли між 4 видами болю: нейропатичний (гарячий пекучий біль, холодний біль, біль, викликаний легким дотиком, свербінням, поколювання або «шпильками та голками», оніміння), тривалий (безперервний пульсуючий біль, спазмований біль, ниючий біль, сильний біль), різкий (переривчастий стріляючий біль, колючий біль, біль як від удару електричним струмом, пронизливий) та афективний (втомлювально-виснажливий, хворобливий, страшний, карально-жорстокий) біль.

Дослідження рівня тривоги та депресії у хворих на РС проводилось за допомогою госпітальної шкали тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [165]. Ця шкала дозволила виявити первинні прояви тривоги і депресії у пацієнтів. Шкала HADS включає 14 тверджень, які формують дві підшкали: підшкала А – «тривога» (anxiety - непарні пункти), підшкала D – «депресія» (depression - парні пункти). Кожне твердження має 4 варіанти відповіді, які відображають ступінь наростання симптоматики і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 4 балів (максимальна вираженість). Бали підсумовуються: 0-7 балів – норма (відсутність достовірно

виражених симптомів тривоги й депресії); 8-10 балів – субклінічно виражена тривога/депресія; 11 балів і більше – клінічно виражена тривога/депресія.

За рівнем освіти хворих розділили на 3 групи: з середньою освітою, з неповною вищою і вищою освітою. Рівень релігійності був визначений шляхом самооцінки пацієнтом за допомогою 10-бальної шкали.

Провели оцінку характеристик якості життя у хворих на РС, порівняли якість життя у хворих на РС з больовими синдромами та без. Для цього використали опитувальник 36-Item Short Form Survey (SF-36). Він дає можливість оцінити загальне благополуччя та ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на які впливає стан здоров'я. SF-36 складається з 36 питань, які групувались у вісім шкал: фізичне функціонування (Physical functionin), рольові обмеження через фізичні проблеми (Role limitations due to physical health), рольові обмеження через емоційні проблеми (Role limitations due to emotional problems), життєздатність (дослівно: енергія / втома - Energy/fatigue), емоційне самопочуття (Emotional well-being), соціальне функціонування (Social functioning), біль (Pain), загальний стан здоров'я (General health). Також вважали доцільним виділити дев'яту шкалу: зміна здоров'я (Health change).

Для узагальнення шкали групували в два показники: РН (Physical health - «фізичний компонент здоров'я») і МН (Mental Health - «психологічний компонент здоров'я»). До фізичного компоненту здоров'я (РН) входять 4 шкали: фізичне функціонування; рольові обмеження через фізичні проблеми; біль; загальний стан здоров'я. До психологічного компоненту здоров'я (МН) віднесено 4 шкали: емоційне самопочуття; рольові обмеження через емоційні проблеми; соціальне функціонування; життєздатність. Чим вище значення показника (від 0 до 100 %), тим краща оцінка якості життя за обраною шкалою.

2.2.2. Радіологічні нейровізуалізаційні методи дослідження

Провели сканування голови і головного мозку у хворих на РС за допомогою високопольного магнітно-резонансного томографа Siemens Avanto

1,5 Тл у режимах T1 MPRAGE та FLAIR, з вокселем 1*1*1 у сагітальних проєкціях.

Волуметричний аналіз структур головного мозку провели з використанням алгоритму Vol2Brain, який часто застосовується спеціалістами зі всього світу для аналізу об'ємів структур головного мозку [166]. Vol2Brain це набір завдань обробки зображень, спрямованих на покращення якості вхідних даних і встановлення їх у певний геометричний простір та простір інтенсивності, сегментування різних структур і генерування корисної об'ємної інформації з виділенням окремих структур.

На етапі препроцесингу, з метою покращення якості зображення, необроблене зображення знешумили за допомогою фільтра просторово адаптивних нелокальних засобів (SANLM) [167], а неоднорідність виправили методом N4 [168]. Потім отримане зображення зареєстрували в просторі Монреальського неврологічного інституту (MNI) за допомогою програмного забезпечення ANTS [169]. Зображення в просторі MNI має розмір $181 \times 217 \times 181$ вокселів з роздільною здатністю вокселів 1 мм³. Далі проводили корекцію неоднорідності на основі інструментарію SPM8 [170]. Нормалізацію зображення за інтенсивністю виконали із застосуванням частково-лінійного відображення тканин на основі методу TMS, як описано в дослідженні Manjón і Couré [171].

Наступним етапом було масштабне маркування та оцінка кортикальної товщини.

Після попередньої обробки, зображення готові до сегментації та вимірювання. Цю сегментацію виконали в декілька етапів. Першим кроком у процесі сегментації була внутрішньочерепна порожнинна екстракція. Вона виконана за допомогою методу NICE [171]. Для повної сегментації структур мозку використали багатомасштабну адаптацію методу OPAL [172], запропоновану раніше в дослідженні Romero et al. (2017), який користується перевагами концепції наближених полів найближчих сусідів (ANMF) [166]. З метою корекції впливу систематичних помилок, використали метод корекції помилок за допомогою нейронних мереж на основі патчів (PEC для Patch-based

Ensemble Corrector) для підвищення точності сегментації, шляхом зменшення систематичних помилок [166].

Після виконання повної сегментації мозку різні версії масштабу були обчислені шляхом комбінування кількох міток для створення більш загальних даних і забезпечення багатопоказникового аналізу мозку. 135 міток було об'єднано, щоб створити карту сегментації за типом тканини, включаючи вісім різних тканин (ЦСР, кіркова сіра речовина, біла речовина головного мозку, підкіркова сіра речовина, мозочкова сіра речовина, мозочкова біла речовина, стовбур та змінена біла речовина). Етапи алгоритму vol2Brain відображені на рисунку 2.4.

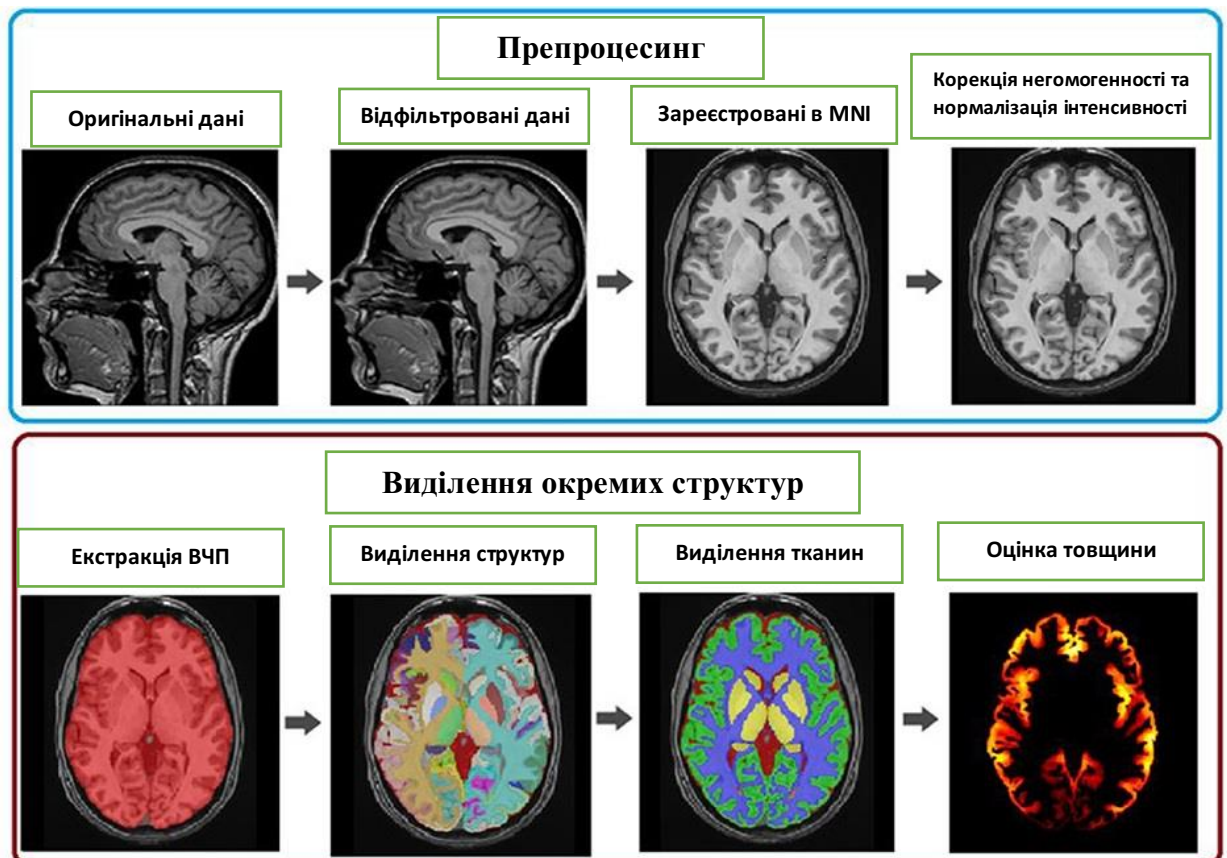


Рис. 2.4 Етапи підготовки даних МРТ для аналізу об'єму структур головного мозку за допомогою алгоритму vol2Brain (адаптовано з Manjón та ін. 2022)

2.2.3. Статистична обробка отриманих результатів

Було розроблено і створено аналітичні таблиці, в які вносились отримані у процесі виконання наукової роботи первинні дані для подальшого аналізу. При проведенні статистичної обробки отриманих даних було застосовано наступні методи: розрахунок відносних величин, аналіз варіаційних рядів, проведення оцінки вірогідності отриманих результатів, проведення кореляційного аналізу, метод логістичної регресії.

На основі первинних даних було сформовано варіаційні ряди, які перевіряли на нормальність розподілу, використовуючи критерій Шапіро-Вілка. В показниках, в яких критерій показав нормальний (гаусівський) характер розподілу даних, для опису варіаційного ряду було використано середнє арифметичне значення та його стандартне відхилення ($X \pm SD$). В рядах, де критерій показав негаусівський розподіл визначали медіану (Me) та 25% ($Q1$) і 75% квантили ($Q3$).

Категорійні (номінальні) показники представлені у вигляді відсотків та похибки відсотка ($P \pm mp$), яка розраховувалась методом Вальда. Різниця між групами категорійних (номінальних) показників досліджували за допомогою таблиці частот та встановлювали наявність достовірності за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона. Якщо очікуване значення в одній із комірок таблиці частот становило менше 5, то використовувався точний критерій Фішера.

Для виявленні достовірності різниці між двома групами використовували t критерій для непов'язаних груп даних із нормальним розподілом, або U -критерій Манна-Уїтні. Для перевірки значущості різниці між пов'язаними групами використовували t критерій для пов'язаних груп або W -критерій знакових рангів Уїлкоксона (Манна-Уїтні-Уїлкоксона). Для виявлення різниці між трьома та більше груп використовували H -критерій Краскела-Уолліса із подальшим апостеріорним тестом Дана для попарного порівняння.

Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

З метою встановлення взаємозв'язку поміж отриманими даними переважно використовували критерій кореляції Спірмена.

Для побудови прогностичної моделі ймовірності виникнення нейропатичного виду болю у хворих на РС з болем, нами застосовано метод логістичної регресії. Цей метод дозволяє виявити залежність ознаки, що досліджується (ймовірність виникнення нейропатичного виду болю у хворих на РС з болем) одночасно від декількох ознак; а також робити прогноз від різноманітних значень ознак, які включені у регресійну модель.

Імовірність виникнення нейропатичного компоненту у пацієнтів з болем при РС (N) залежно від вибраних нами факторів обчислювалась за формулою 2.1:

$$N = \frac{1}{1 + e^{-R}} \cdot 100\% \quad (2.1)$$

де $e = 2,718...$ – основа натуральних логарифмів,

R – величина, обчислена за формулою 2.2:

$$R = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n + K, \quad (2.2)$$

де β_i - коефіцієнти при кожному факторі,

x_i - значення факторів ,

K - константа.

Теоретично N може приймати значення від 0% (неможлива подія) до 100% (подія відбувається завжди). Для визначення достовірності моделі використовували ксі-квадрат (Chi-square) та похідне значення p з встановленим рівнем достовірності $p < 0,05$. Для оцінки точності отриманої моделі використовували класифікаційну таблицю з порівнянням різниці у відсотках прогнозованих та реальних значень. За допомогою ROC аналізу було проведено обрахунок оптимального порогу прийняття рішення (“cut-off”) в залежності від співвідношення між чутливістю та специфічністю.

Статистичні обрахунки проводилося із використанням програмного забезпечення Microsoft Excel та RStudio v. 1.4.1106.

Висновки до розділу 2

Другий розділ досліджень демонструє, що дисертаційна наукова робота виконана на достатньому клінічному матеріалі з використанням сучасних клінічних та радіологічних методик і методів. Для формування клінічних висновків використано достатню кількість хворих на РС та осіб контрольної групи.

Для стандартизації структури результатів оцінки характеристик болю, тривоги, депресії та якості життя розробили та запатентували шкалу-запитальник “Карта обстеження хворого на розсіяний склероз з больовими синдромами” в яку інтегрувалися дані, отримані з стандартизованих опитувальників.

На першому етапі власних досліджень вивчали поширеність і структуру больових синдромів у хворих на РС. Серед обстежених 120 хворих на РС, 104 особи скаржилися на біль протягом останнього місяця. Ці 104 хворі на РС, що скаржилися на біль протягом останнього місяця, були залучені для подальшого детального аналізу характеристик больових синдромів. Усі хворі, які ввійшли до досліджуваної групи, знаходилися на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у КНП ЛОР "ЛОКЛ", або ж отримували консультації у Львівському обласному науковому центрі з вивчення проблем розсіяного склерозу та інших демієлінізуючих захворювань. Моноцентричний тип дослідження забезпечив об'єктивність відбору та аналізу з урахуванням клініко-анамнестичного обстеження.

Інтенсивність болю вивчали за допомогою візуальної аналогової шкали. Для оцінки видових характеристик болю використали опитувальник Pain Detect. Коротку форму опитувальника болю МакГілла - 2 (SF-MPQ-2) використали для оцінки структури болю і рівню прояву таких його компонентів як тривалий біль, різкий біль, афективний біль, нейропатичний біль у хворих на РС.

На другому етапі проводили дослідження впливу больових синдромів на формування характеристик та структури якості життя у 104-ох хворих на РС з больовими синдромами із попередньої вибірки. Для оцінки структури та

характеристик якості життя використали опитувальник 36-Item Short Form Survey (SF-36)

На третьому етапі наукової роботи вивчали взаємозв'язок психо-емоційних та соціальних факторів з характеристиками больових синдромів у 104-ох хворих на РС з больовими синдромами, які описані на першому та другому етапах. Дослідження рівня тривоги та депресії у хворих на РС проводилось за допомогою госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS).

На четвертому етапі власних досліджень вивчали діагностичне та прогностичне значення характеристик об'ємів структур головного мозку як маркерів перебігу РС, характеристик якості життя та больових синдромів. Опираючись на результати аналізу репрезентативності об'єму вибірки, із загальної вибірки обстежених рандомізаційним методом сформували групу хворих на РС у кількості 17 осіб та контрольну групу з 20 практично здорових осіб відповідних до досліджуваної вибірки за віком і статтю, яких залучили до більш детального вивчення об'ємів структур головного мозку на основі даних нейровізуалізації. Волуметричний аналіз структур головного мозку провели з використанням алгоритму аналізу МРТ досліджень vol2Brain.

На п'ятому етапі дисертаційної роботи розробляли прогностичну модель ймовірності виникнення нейропатичного виду болю та опитувальник оцінки нейропатичного виду болю у хворих на РС з болем. Для побудови прогностичної моделі ймовірності виникнення нейропатичного виду болю у хворих на РС з болем, застосували метод логістичної регресії.

Було використано сучасні та відповідні методи статистичного аналізу, які дали змогу зробити коректні клінічні висновки: критерії Стьюдента, Манна-Уїтні, Шапіро-Уїлка, Спірмена, Вальда, Уїлкоксона, Фішера, ксі-квадрат Пірсона, Краскела-Уолліса, логістичної регресії. Вказані методики дали змогу провести клініко-радіологічні кореляції, виявити важливі закономірності та запропонувати для практичного використання прогностичну модель та опитувальник для оцінки виду болю.

Нейровізуалізаційні дослідження, представлені у цій науковій роботі, включали сучасні та достовірні методики досліджень, які мають перспективне значення в оцінці нейродегенеративно-атрофічних змін в головному мозку хворих на РС.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ СТРУКТУРИ І ХАРАКТЕРИСТИК БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Гострий біль має важливе індикаторне значення про наявність змін в організмі, які потребують корекції. На відміну від гострого болю, хронічний біль втрачає цю функцію і стає проблемою, яка суттєво впливає на життя людини [173]. Результати досліджень демонструють, що понад 30% людей у всьому світі мають хронічний біль [55]. Серед хворих на РС частка осіб з хронічним болем є значно вищою. Так, за даними мета-аналізу поширеність болю серед хворих на РС складає 63% а в деяких дослідженнях і понад 80% [61, 70].

Попри те, що біль є одним з найпоширеніших синдромів в хворих на РС, все ще недостатньо вивчена структура больових синдромів та характеристики болю при цьому захворюванні [35]. Тому аналіз структури больових синдромів серед хворих на РС, вивчення характеристик різних типів болю, а також зв'язок больових синдромів з перебігом захворювання є важливими для покращення діагностики і лікування цієї групи пацієнтів.

Провели детальний аналіз структури больових синдромів у хворих на РС. Найперше проаналізували поширеність больових синдромів серед 120 хворих залучених у дослідження, шляхом опитування щодо наявності в них больових синдромів протягом останнього місяця. Термін “біль” був інтерпретований згідно з визначенням міжнародної асоціації дослідження болю (IASP). Для підтвердження болю були використані опитувальники SF-MPQ-2 та Pain Detect.

Поширеність больових синдромів у хворих на РС представлено на рисунку 3.1, а їх розподіл за статтю в таблиці 3.1.



Рис. 3.1 Поширеність больових синдромів у хворих на РС

Таблиця 3.1

Розподіл хворих на РС з больовими синдромами залежно від статі

Стать	% хворих з больовим синдромом	Похибка відносної величини
Чоловіки	80,0%	$\pm 6,8$ %
Жінки	89,4%	$\pm 3,3$ %

Як видно з рис. 3.1, больові синдроми виявилися дуже поширеною скаргою серед хворих на РС (86,7%), що зустрічається однаково часто, як серед чоловіків (80,0%), так і серед жінок (89,4%) (табл.3.1). Значна частина пацієнтів ($37,5 \pm 4,8\%$) мали понад один тип болю.

Середній вік обстежених хворих на РС з больовими синдромами становив $38,7 \pm 9,6$ років. Серед них було 76 жінок та 28 чоловіків. Тривалість захворювання у вибірці – від 0 до 31 року, з медіаною – 6 років [3; 12,25]. Середній бал за шкалою EDSS $3,6 \pm 0,2$. Медіана кількості загострень РС до моменту обстеження в анамнезі пацієнтів складала 10 [3; 15].

3.1. Характеристики інтенсивності больових синдромів у хворих на розсіяний склероз

Оцінили основні характеристики больових синдромів серед обстежених нами хворих на РС. Для оцінки інтенсивності болю на момент огляду, середньої інтенсивності болю за місяць, найінтенсивнішого болю за останній місяць використали візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Ці дані представлено на рисунку 3.2.

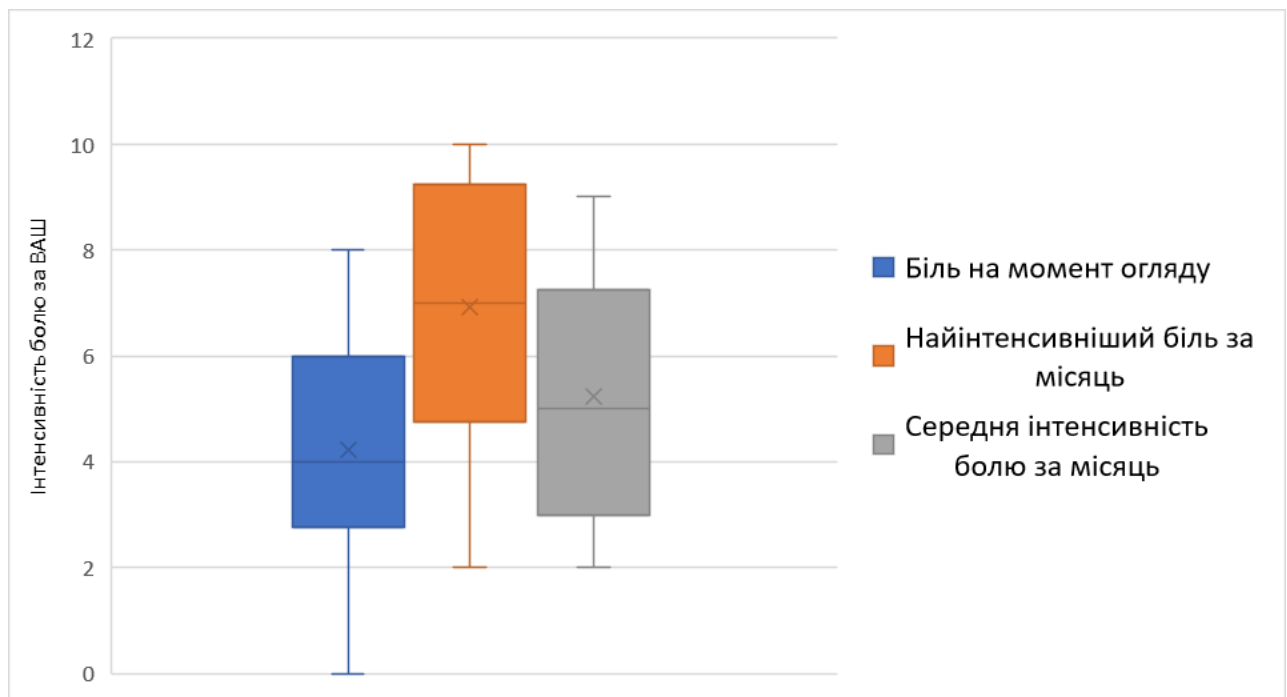


Рис. 3.2 Розподіл хворих на РС за характеристиками інтенсивності болю

Аналізуючи дані з рис. 3.2, бачимо, що медіана інтенсивності болю за шкалою ВАШ на момент огляду хворих на РС з больовими синдромами становила 4 [2;6]. Медіана середньої інтенсивності болю складала 5 [3,75;7], а медіана найінтенсивнішого болю за місяць - 7 [5;9]. Серединні значення інтенсивності болю на момент обстеження чи середнього болю за місяць не мали суттєвих відмінностей за статтю ($p > 0,05$) і знаходились у межах 4-5 балів за ВАШ. Близько половини хворих на РС при дослідженні мали біль середньої інтенсивності (4-7 балів) - $46,4 \pm 9,4$ % у чоловіків та $46,1 \pm 5,7$ % у жінок ($p = 0,97$). Найсильніший біль за місяць високої інтенсивності (8-10 балів) зустрічався у

практично половини ($48,7 \pm 5,7\%$) жінок та у $39,3 \pm 9,2\%$ чоловіків ($p=0,39$).

За середньою інтенсивністю болю протягом останнього місяця хворих розподілили на групи: з низькою інтенсивністю болю (1-3 бали за ВАШ), помірною інтенсивністю (4-7 балів за ВАШ) та високою інтенсивністю (8-10 балів за ВАШ).

На рисунку 3.3. представлено дані про розподіл хворих на РС за середньою інтенсивністю болю впродовж місяця.

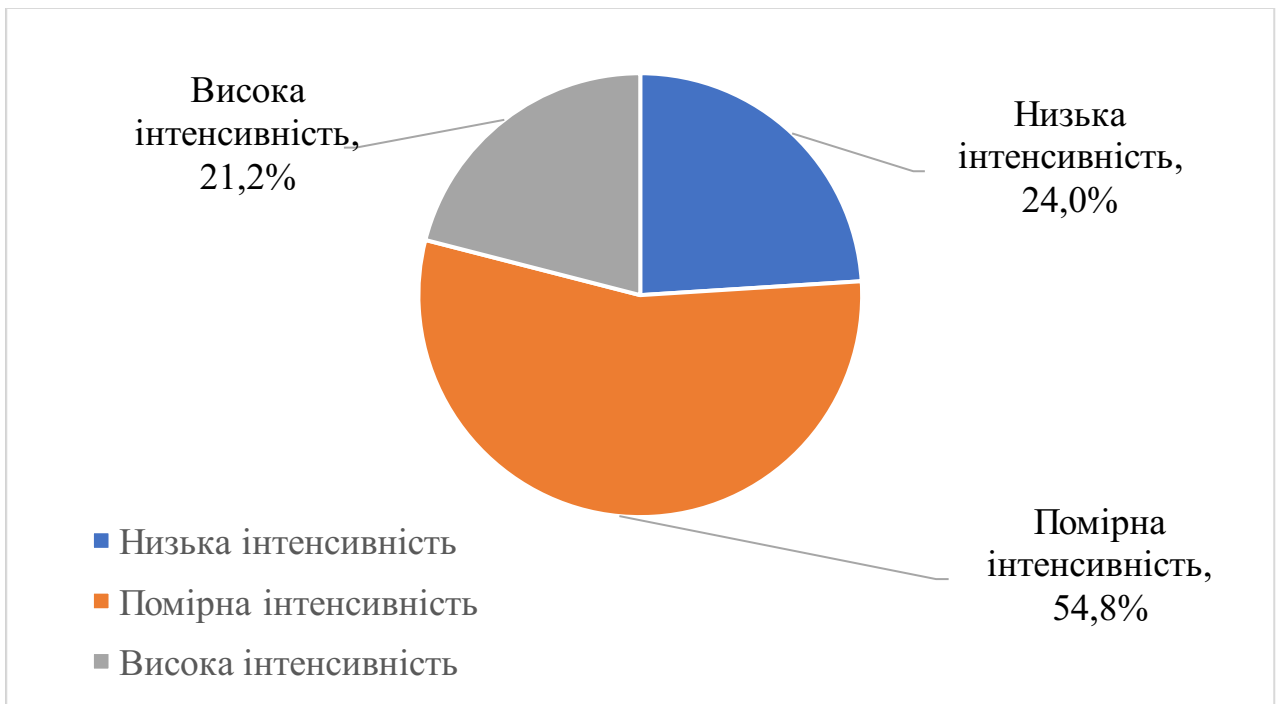


Рис.3.3 Розподіл хворих на РС за середньою інтенсивністю болю впродовж місяця

Представлені на рисунку 3.3. характеристики середньої інтенсивності болю за місяць демонструють те, що у пацієнтів переважає помірна інтенсивність болю. Так, серед хворих на РС 24,0% мали біль низької, 54,8% – помірної, 21,2% – високої інтенсивності. Такий розподіл за середньою інтенсивністю болю демонструє те, що в значній кількості хворих на РС, біль може відігравати важливу роль в структурі захворювання.

Для суб'єктивної оцінки важливості больових синдромів у синдромальній структурі РС, хворим задали запитання, чи є для них біль синдромом пов'язаним з РС, що турбує їх найбільше. 37,5% серед усіх хворих на РС і 43,3% серед хворих на РС з больовими синдромами, вважали біль найбільш турбуючим синдромом

у структурі свого захворювання.

Вивчили вплив інтенсивності болю на сприйняття болю, як найбільш турбуючого синдрому. Встановили, що є статистично вірогідна різниця між групами з різною інтенсивністю болю за сприйняттям болю як найбільш турбуючого синдрому. Найсильніший біль за місяць був вищим за балами ВАШ у групі хворих, у яких біль був найбільш турбуючим синдромом – 8 [7; 9] балів, ніж у групі хворих, де біль не був найбільш турбуючим синдромом – 6 [4; 8] балів ($p=0,0001$).

Розподіл хворих за інтенсивністю найсильнішого болю в пацієнтів із болем як найбільш турбуючим синдромом і без такого, представлено на рисунку 3.4.

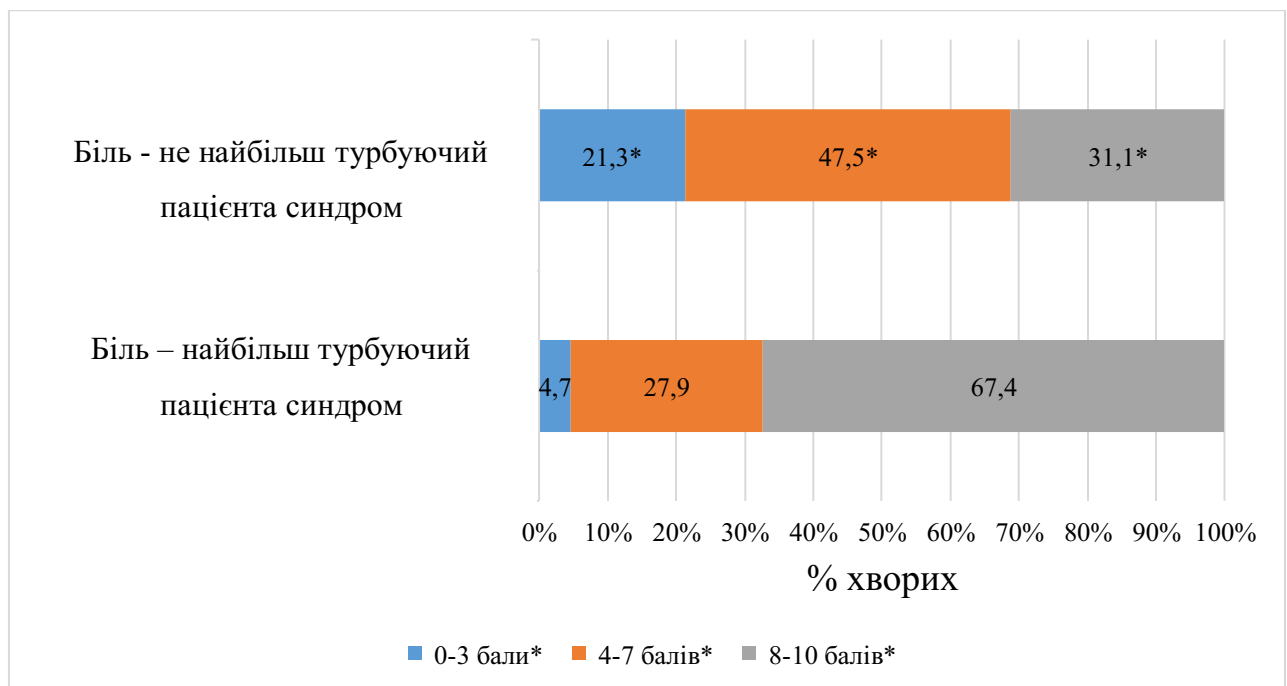


Рис. 3.4 Розподіл хворих на РС за інтенсивністю найсильнішого болю за місяць (%)

Примітка.* - статистично достовірна відмінність між групами при $p<0,05$

Аналізуючи дані з рис. 3.4, бачимо, що частка хворих із больовим синдромом як найбільш турбуючим проявом РС, у 2,2 рази перевищувала частку хворих, для яких больові синдроми не були найбільш турбуючими при високій інтенсивності найсильнішого болю у 8-10 балів: $67,4\pm 7,1\%$ проти $31,1\pm 5,9\%$ відповідно ($p=0,0003$). Це свідчить про те, що інтенсивний (8-10 балів за ВАШ)

найсильніший біль за місяць суттєво впливає на сприйняття болю хворими, як ключового синдрому в структурі РС.

Подібну різницю виявили при порівнянні розподілу хворих за інтенсивністю середнього болю за місяць, де частка пацієнтів із високоінтенсивним середнім болем за місяць у понад 2 рази вища серед пацієнтів, які вважають біль найбільш турбуючим синдромом РС. Також звертає увагу те, що, на відміну від структури найінтенсивнішого болю за місяць, де у хворих, які вважають біль найбільш турбуючим синдромом, значно переважає біль високої інтенсивності, в структурі середньої інтенсивності болю за місяць, серед хворих, які вважають біль найбільш турбуючим синдромом, більшість мають біль помірної інтенсивності (рис. 3.5).

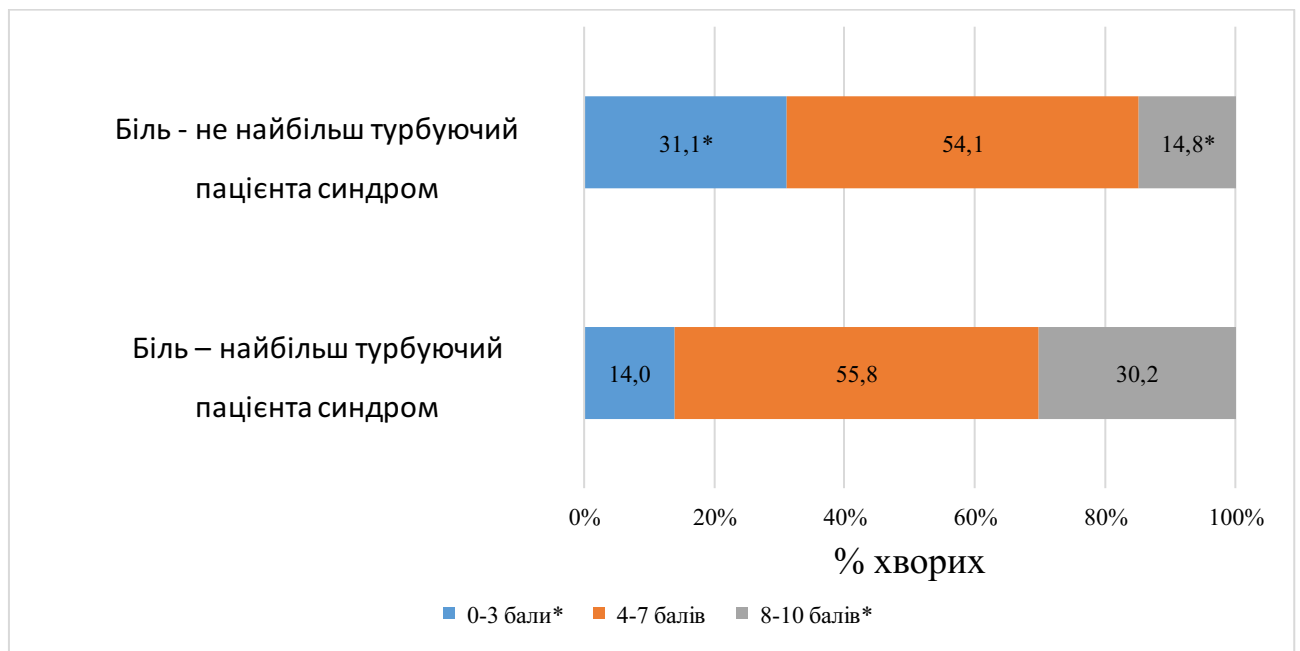


Рис. 3.5 Розподіл хворих на РС за середньою інтенсивністю болю за місяць (%)

Примітка.* - статистично достовірна відмінність між групами при $p < 0,05$, де біль був найбільш турбуючим синдромом порівняно з тими, у кого він не був найбільш турбуючим синдромом РС.

Враховуючи, що у частини обстежених нами хворих на РС було зафіксовано 2-3 типи больових синдромів протягом останнього місяця, проаналізували вплив понад одного типу болю на характеристики інтенсивності

болю. Характеристики інтенсивності болю при наявності одного типу болю і двох - трьох типів болю представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл хворих на РС з одним та 2-3 типами болю за показниками інтенсивності болю

Бали за ВАШ	один тип болю		2-3 типи болю		χ^2	p
	n=65	P \pm m _p (%)	n=39	P \pm m _p (%)		
Біль зараз						
0-3	32	49,2 \pm 6,2	11	28,2 \pm 7,2	4,44	0,04
4-7	26	40,0 \pm 6,1	22	56,4 \pm 7,9	2,64	0,10
8-10	7	10,8 \pm 3,8	6	15,4 \pm 5,8	0,47	0,49
Найсильніший біль за місяць						
0-3	13	20,0 \pm 5,0	2	5,1 \pm 3,5	4,37	0,04
4-7	26	40,0 \pm 6,1	15	38,5 \pm 7,8	0,02	0,88
8-10	26	40,0 \pm 6,1	22	56,4 \pm 7,9	2,64	0,10
Середній біль за місяць						
0-3	24	36,9 \pm 6,0	1	2,6 \pm 2,5	15,76	0,000
4-7	28	43,1 \pm 6,1	29	74,4 \pm 7,0	9,63	0,002
8-10	13	20,0 \pm 5,0	9	23,1 \pm 6,7	0,14	0,71

За даними таблиці 3.2 встановили різницю в характеристиках інтенсивності болю між групами хворих з одним типом болю та 2-3 типами болю протягом останнього місяця. Доведено, що у хворих на РС з одним типом болю частіше був біль меншої інтенсивності (0-3 бали за ВАШ). Виявили, що значення найсильнішого болю за місяць, середньомісячного болю та болю на момент обстеження були достовірно вищими у хворих на РС з 2-3 типами болю, порівняно з хворими, які мали лише один тип болю (p<0,05).

Графічне відображення порівняння серединних значень інтенсивності болю у хворих на РС з одним типом болю та 2-3 типами болю представлено на

рисунку 3.6.

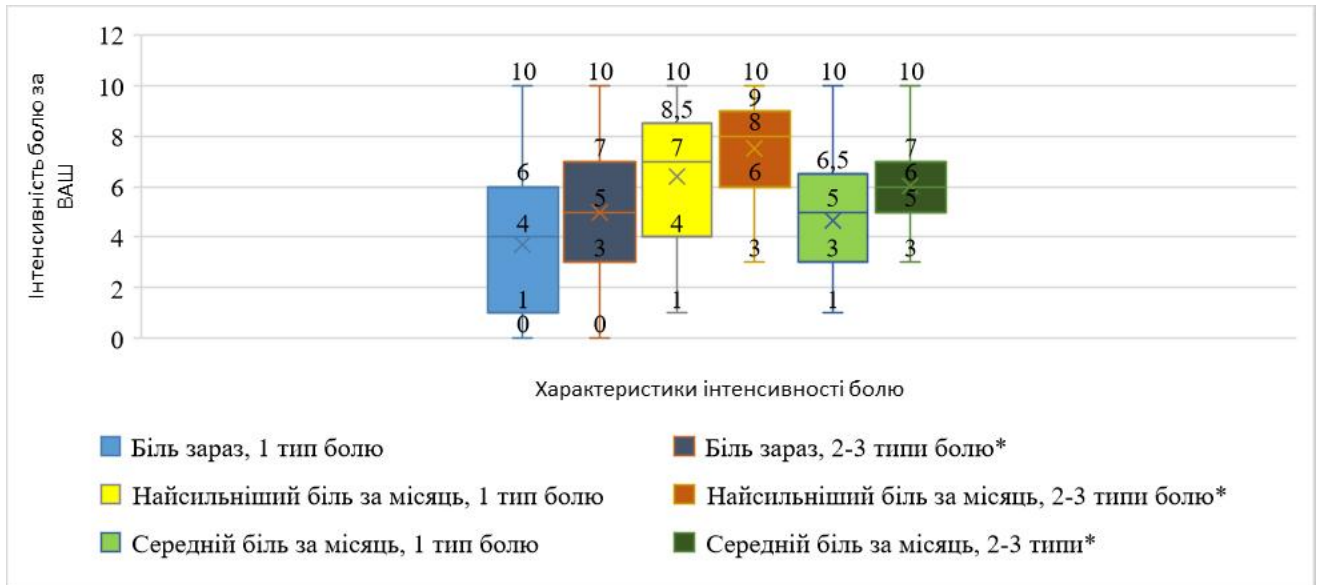


Рис. 3.6 Порівняння характеристик інтенсивності болю у хворих на РС з одним типом болю та 2-3 типами болю (бали за ВАШ)

Примітка.* - статистично достовірна відмінність між групами при $p < 0,05$, де був 1 тип болю порівняно з тими, у кого було 2-3 типи болю.

Таким чином, більшість хворих на РС мали помірну інтенсивність болю, медіана середньої інтенсивності болю склала 5 [3,75;7] балів за ВАШ, а наявність 2-3 типів болю була пов'язана з вищими показниками інтенсивності болю. Серед хворих на РС з високою інтенсивністю найсильнішого болю, значна частка хворих вважали біль найбільш турбуючим синдромом.

3.2. Видова структура больових синдромів у хворих на розсіяний склероз та особливості її формування

Важливими характеристиками структури болю є вид больового синдрому, патерн його перебігу, а також локалізація та наявність іррадіації. Ці характеристики вивчали шляхом аналізу даних, отриманих за допомогою опитувальника Pain Detect, структурованого інтерв'ю та неврологічного огляду.

Відповідно до результатів отриманих на основі даних з опитувальника Pain Detect, у 30,8% оглянутих нами хворих на РС з больовими синдромами біль мав характеристики нейропатичного виду, в 47,1% – ноцицептивного, а у 22,1% - невизначеного (рис. 3.7).

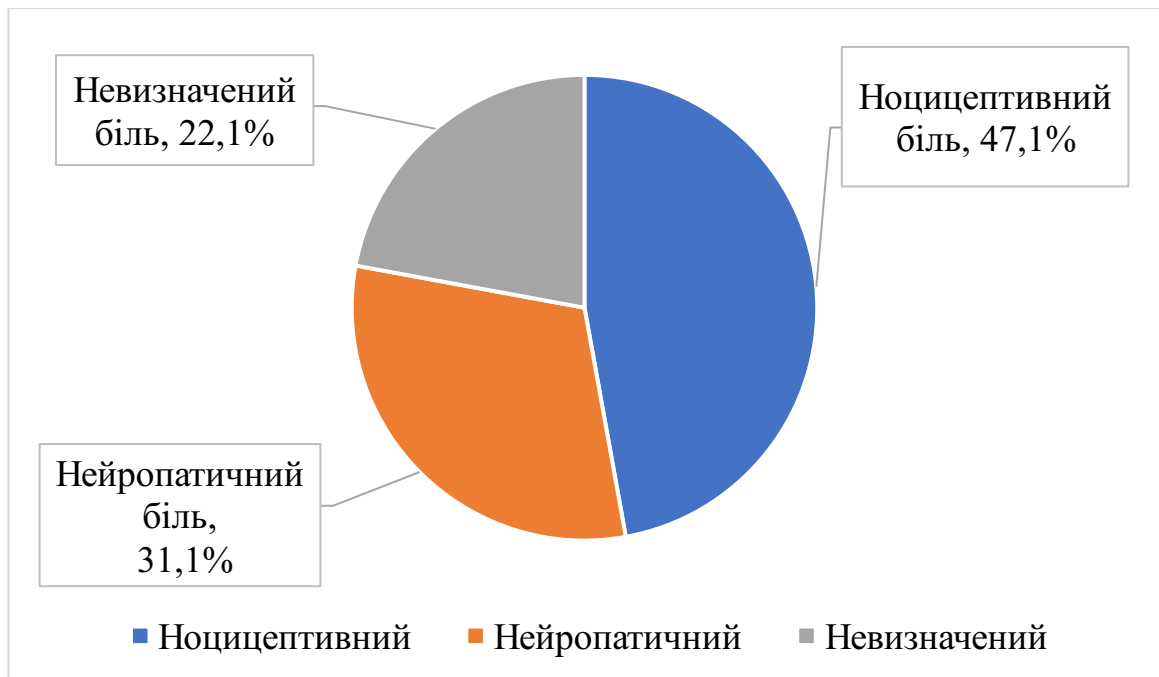


Рис. 3.7 Розподіл хворих на РС за видом болювого синдрому

Як видно з рис. 3.7, серед хворих на РС зустрічався як нейропатичний, так і ноцицептивний вид болю, а в частини хворих вид болю визначити було важко. Оцінка виду болю є дуже важливим елементом при виборі лікувальної тактики.

Хворі з невизначеним видом болю, відповідно до бальної оцінки за Pain Detect, потребують ретельної індивідуальної оцінки додаткових характеристик, непрямих ознак і факторів, що можуть допомогти уточнити вид болю.

Провели аналіз розподілу виду болю залежно від статі пацієнтів (рис. 3.8).

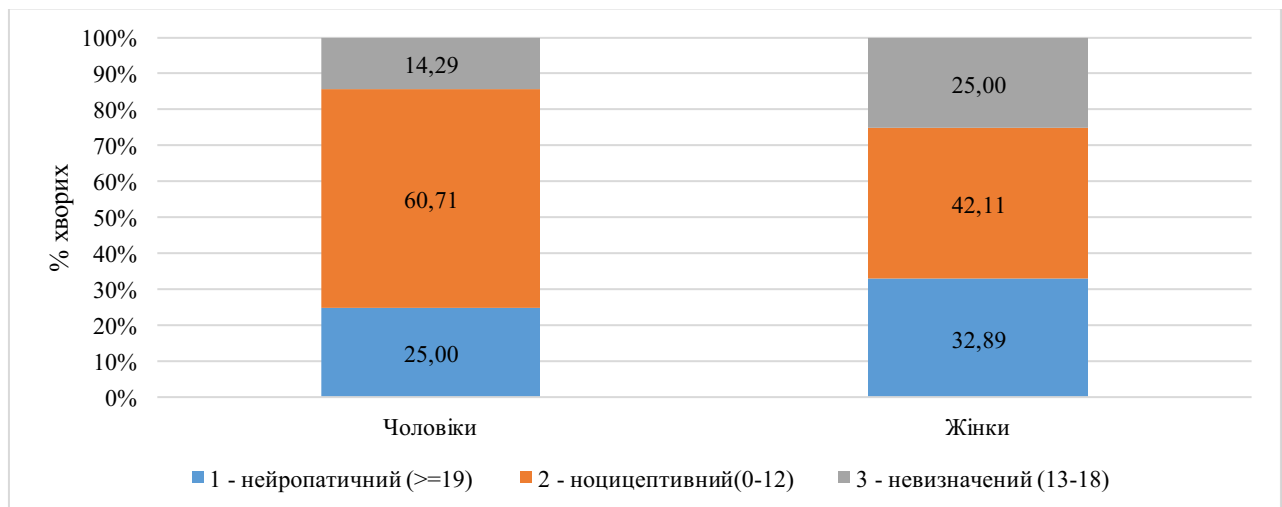


Рис. 3.8 Розподіл хворих на РС за видом болювого синдрому залежно від статі

Як видно з рис. 3.8, серед чоловіків була більша частка хворих на РС із ноцицептивним видом болю, серед жінок - з нейропатичним, проте, різниця між цими даними не була достовірною ($p > 0,05$).

Проаналізували тривалість болю в анамнезі та характеристики його інтенсивності серед хворих на РС залежно від виду болю за результатами Pain Detect (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Зміни тривалості та характеристик інтенсивності болю залежно від виду болю за результатами Pain Detect у хворих на РС з больовими синдромами

Характеристики болю	Нейропатичний біль (1)		Ноцицептивний біль (2)		Невизначений біль (3)		p		
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	1 з 2	1 з 3	2 з 3
Тривалість болю, років	6,0	3,0; 12,3	3,0	2,0; 7,0	4,0	1,5; 10,0	0,04	0,36	0,42
Біль зараз, бали за ВАШ	6,0	3,8; 7,0	3,0	1,0; 5,0	4,0	2,5; 5,0	0,01	0,12	0,22
Найсильніший біль за місяць, бали за ВАШ	8,5	7,0; 9,0	7,0	4,0; 8,0	7,0	5,0; 8,0	0,001	0,03	0,29
Середній біль за місяць, бали за ВАШ	6,5	5,0; 8,0	4,0	3,0; 5,0	5,0	4,0; 7,0	0,001	0,18	0,04

Встановили, що хворі на РС з нейропатичним видом болю, порівняно з хворими на РС з ноцицептивним, мали удвічі довшу тривалість болю (6,0 [3,0; 12,3] років проти 3,0 [2,0; 7,0] років, $p=0,041$), удвічі вищу інтенсивність болю на момент обстеження (6,0 [3,8; 7,0] балів проти 3,0 [1,0; 5,0] балів, $p=0,007$), в 1,2 рази вищу інтенсивність найсильнішого болю за місяць (8,5 [7,0; 9,0] балів проти 7,0 [4,0; 8,0] балів, $p=0,001$), в 1,6 рази більшу інтенсивність середнього болю за місяць (6,5 [5,0; 8,0] балів проти 4,0 [3,0; 5,0] балів, $p < 0,0001$).

У табл. 3.4 навели дані стосовно розподілу хворих на РС за видом і основними характеристиками інтенсивності болю.

Таблиця 3.4

Розподіл хворих на РС за видом і основними характеристиками інтенсивності болю

Бали за ВАШ	Нейропатичний біль (1)		Ноцицептивний біль (2)		Невизначений біль (3)		p		
	n	P±m _p (%)	n	P±m _p (%)	n	P±m _p (%)	1 з 2	1 з 3	2 з 3
Біль зараз									
0-3	8	25,0±7,7	26	53,1±7,1	9	39,1±10,2	0,01	0,26	0,27
4-7	19	59,4±8,7	18	36,7±6,9	11	47,8±10,4	0,046	0,40	0,37
8-10	5	15,6±6,4	5	10,2±4,3	3	13,0±7,0	0,47	0,79	0,72
Найсильніший біль за місяць									
0-3	1	3,1±3,1	11	22,4±6	3	13±7	0,02	0,16	0,35
4-7	9	28,1±7,9	23	46,9±7,1	9	39,1±10,2	0,09	0,39	0,53
8-10	22	68,8±8,2	15	30,6±6,6	11	47,8±10,4	0,001	0,12	0,16
Середній біль за місяць									
0-3	2	6,3±4,3	19	38,8±7	4	17,4±7,9	0,001	0,19	0,07
4-7	17	53,1±8,8	26	53,1±7,1	14	60,9±10,2	1,00	0,57	0,53
8-10	13	40,6±8,7	4	8,2±3,9	5	21,7±8,6	0,0005	0,14	0,10

Результати аналізу розподілу структури хворих на РС за характеристиками інтенсивності болю в групах із різними видами болю показали, що частка хворих з вищими балами інтенсивності болю (4-10 балів за ВАШ) була вищою в групі з нейропатичним видом болю, порівняно з ноцицептивним. А частка хворих з нижчими балами (0-3 бали за ВАШ) була вищою у групі з ноцицептивним видом болю ($p < 0,05$).

Проаналізували кореляційні зв'язки у хворих на РС між видами болю і віком хворих на момент початку РС, тривалістю хвороби, тривалістю болю та кількістю загострень (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Зміни виду болю у хворих на РС залежно від віку, тривалості патологічного процесу та кількості загострень РС

Показники	Нейропатичний біль (1)		Ноцицептивний біль (2)		Невизначений біль (3)	
	r	p	r	p	r	p
Вік початку РС	-0,11	0,27	0,21	0,03	0,22	0,03
Тривалість захворювання, років	0,22	0,02	0,23	0,02	-0,07	0,47
Кількість загострень за 3 роки	0,32	0,001	0,30	0,002	-0,33	0,001
Кількість загострень за рік	0,35	0,000	0,03	0,72	-0,16	0,10
Кількість загострень всього	0,30	0,002	0,33	0,000	0,03	0,80

Як видно з табл. 3.5, вік початку РС мав прямий кореляційний зв'язок із ноцицептивним ($r=0,21$, $p=0,03$) та невизначеним ($r=0,22$, $p=0,03$) видами болю, при цьому була тенденція до оберненого кореляційного зв'язку з нейропатичним видом болю ($p>0,05$). Це демонструє те, що серед хворих на РС, в яких захворювання розпочалося в старшому віці ноцицептивний вид болю буде зустрічатися частіше ніж нейропатичний.

Підтвердили те, що ноцицептивний вид болю у хворих на РС є взаємопов'язаний з болем, як першим проявом хвороби ($r=0,26$, $p=0,01$), що свідчить про більшу ймовірність появи саме ноцицептивного виду болю у цієї групи пацієнтів на початкових етапах захворювання.

Довели наявність прямого середньої сили кореляційного зв'язку у хворих на РС між нейропатичним видом болю та тривалістю болю ($r=0,40$, $p<0,0001$), що свідчить про те, що ймовірність появи нейропатичного виду болю у хворих на РС зростає зі збільшенням тривалості больового синдрому.

На рисунку 3.9 представлені дані розподілу хворих на РС із різними видами болю та кількістю загострень.

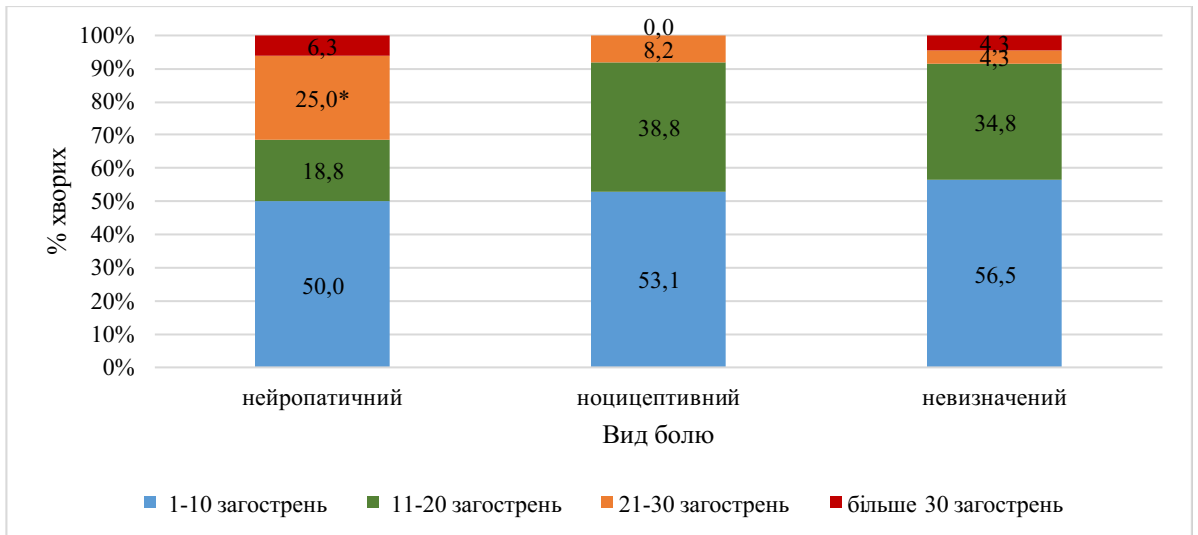


Рис. 3.9 Розподіл хворих на РС за кількістю загострень за весь період захворювання (%) за видом болю за Pain Detect

Примітка. * - статистично достовірна відмінність між групами за видом болю при $p < 0,05$.

Аналізуючи дані, представлені на рис. 3.9, бачимо, що частка хворих на РС із нейропатичним видом болю ($25,0 \pm 7,7$ %), які мали значну загальну кількість загострень (21-30 епізодів), була в 3,0 рази вищою, ніж частка хворих з ноцицептивним видом болю ($8,2 \pm 3,9$ %, $p = 0,037$) та у 5,8 рази вищою, ніж частка пацієнтів із невизначеним видом болю ($4,3 \pm 4,3$ %, $p = 0,041$). Водночас, при малій кількості загострень в анамнезі різниці між показниками у цих групах не встановлено ($p > 0,05$). Таким чином, хворі з нейропатичним видом болю мали в анамнезі більшу кількість загострень ($p < 0,05$).

При порівнянні пацієнтів з одним больовим синдромом та пацієнтів з 2-3 больовими синдромами, встановили, що середні бали опитувальника Pain Detect були достовірно вищими у хворих на РС, які протягом останнього місяця мали 2-3 типи болю, порівняно з пацієнтами із одним типом болю: $17,0$ [9,5; 22,0] проти $12,0$ [7,0; 18,0], $p = 0,04$ відповідно. Вищі бали за даними опитувальника Pain Detect характеризують вищий рівень прояву нейропатичного виду болю. Також встановили, що частка хворих на РС з 2-3 типами болю, у яких є нейропатичний вид болю, була вищою: $43,6 \pm 7,9$ % проти $23,1 \pm 5,2$ % хворих з одним типом болю, $p = 0,03$. Отже, можна стверджувати, що наявність 2-3 типів

болю у хворих на РС пов'язана з нейропатичним видом болю.

Таким чином, серед хворих на РС поширений як нейропатичний, так і ноцицептивний вид болю та різні їх комбінації. Нейропатичний вид болю пов'язаний з вищими показниками інтенсивності болю, характерний для хворих на РС з тривалим болем, 2-3 типами болю, а також значною кількістю загострень РС в анамнезі.

3.3. Патерни перебігу больових синдромів у хворих на розсіяний склероз та їх характеристики

За допомогою опитувальника Pain Detect оцінили характер перебігу болю. Хворим було запропоновано обрати один із 4 типових патернів перебігу болю, що найбільше відповідає їхнім відчуттям. Типові патерни болю: 1 патерн – постійний біль (безперервний біль, який дещо змінювався за інтенсивністю), 2 патерн – постійний біль з вираженими нападами (безперервний біль з періодичними нападами), 3 патерн – нападopodobний біль (приступи болю без больових відчуттів у проміжках між ними), 4 патерн – постійний нападopodobний біль (напади болю, які супроводжуються больовими відчуттями в проміжках між ними).

Розподіл хворих на РС за патерном перебігу больового синдрому представлено на рисунку 3.10.

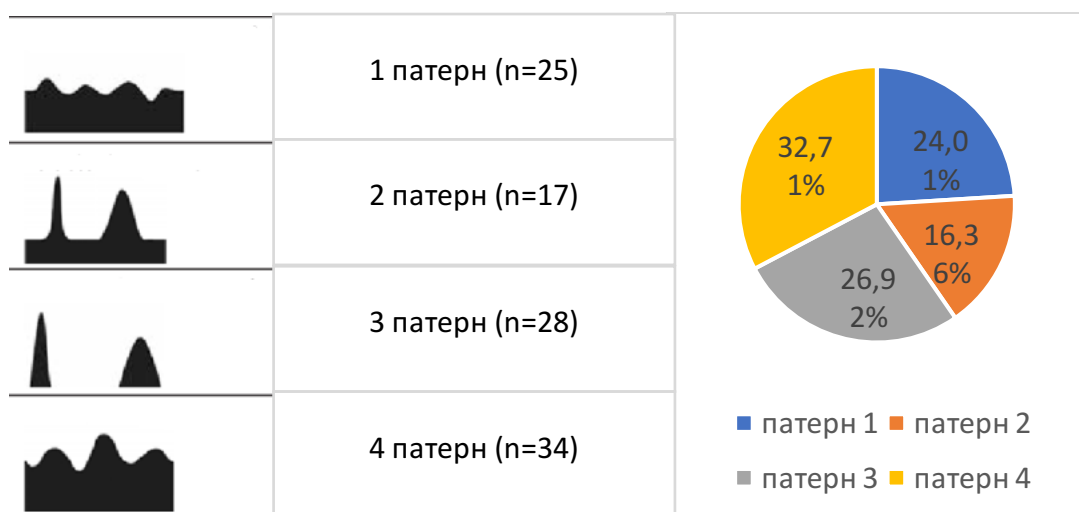


Рис. 3.10 Розподіл хворих на РС за патерном перебігу больового синдрому

Як видно з рис. 3.10, серед хворих на РС зустрічаються різні патерни

перебігу больових синдромів.

Вивчили потенційні відмінності в патернах перебігу больових синдромів між чоловіками і жінками. Структура патернів перебігу больових синдромів серед жінок і чоловіків представлена на рисунку 3.11.

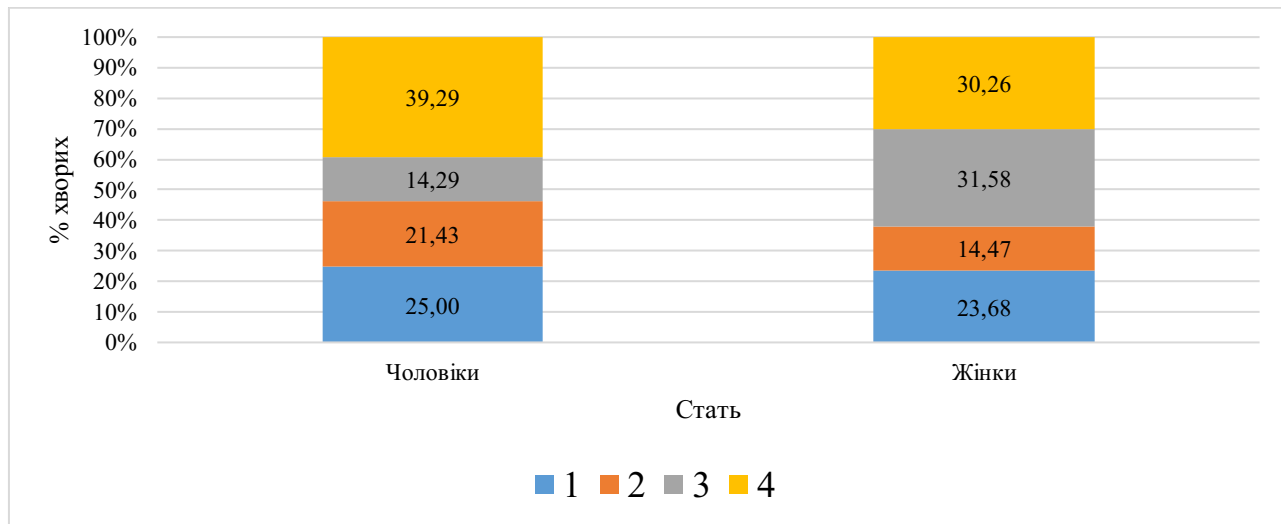


Рис. 3.11 Розподіл хворих на РС різної статі за патерном болю (%)

Як видно з рис. 3.11, серед чоловіків частіше зустрічалися 1, 2 та 4 патерни, а серед жінок – 3 патерн, проте, різниця між цими даними не була статистично достовірною ($p > 0,05$).

Для оцінки характеристик інтенсивності болю при різних патернах перебігу, порівняли характеристики інтенсивності болю у хворих на РС з різними типовими патернами (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Розподіл хворих на РС із типовими патернами болю за інтенсивністю болю (бали за ВАШ)

Показники болю	1 патерн (n=25)		2 патерн (n=17)		3 патерн (n=28)		4 патерн (n=34)		1 з 2	1 з 3	1 з 4	2 з 3	2 з 4	3 з 4
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3						
Біль зараз, бали за ВАШ	5,0	3,0; 7,0	5,0	3,0; 7,0	2,5	0; 5,0	4,0	3,0; 6,0	0,86	0,01	0,40	0,02	0,48	0,03
Найсильніший біль за місяць, бали за ВАШ	7,0	4,0; 9,0	8,0	7,0; 9,0	6,0	3,8; 8,0	7,5	5,3; 9,0	0,15	0,38	0,41	0,01	0,34	0,04
Середній біль за місяць, бали за ВАШ	5,0	2,0; 7,0	7,0	5,0; 8,0	4,0	3,0; 5,0	5,0	4,0; 7,0	0,12	0,42	0,34	0,02	0,29	0,02

Аналізуючи представлені в табл. 3.6 дані, встановили, що найвищі бали інтенсивності болю у хворих на РС на момент дослідження були при постійному болю (патерн 1, $p=0,01$ із 3 патерном) та постійному болю з вираженими нападами (патерн 2, $p<0,05$ із 3 та 4 патернами): 5,0 [3,0; 7,0] балів. Найсильніший біль за місяць та середній біль за місяць був найвищої інтенсивності у хворих з 2 патерном: 8,0 [7,0; 9,0] балів ($p<0,05$ з 3 та 4 патернами) й 7,0 [5,0; 8,0] балів ($p=0,02$ з 3 патерном).

Для оцінки виду болю серед хворих з різними патернами перебігу, їх розподілили за патерном і видом болю (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Розподіл хворих на РС із різними видами болю залежно від патерну болю (%)

Патерн болю	Нейропатичний біль (1)		Ноцицептивний Біль (2)		Невизначений біль (3)		p		
	n	$P\pm m_p(\%)$	n	$P\pm m_p(\%)$	n	$P\pm m_p(\%)$	1 з 2	1 з 3	2 з 3
Патерн болю									
1	4	12,5 \pm 5,8	16	32,7 \pm 6,7	5	21,7 \pm 8,6	0,04	0,36	0,34
2	7	21,9 \pm 7,3	7	14,3 \pm 5	3	13 \pm 7	0,38	0,40	0,89
3	7	21,9 \pm 7,3	16	32,7 \pm 6,7	5	21,7 \pm 8,6	0,29	0,99	0,34
4	14	43,8 \pm 8,8	10	20,4 \pm 5,8	10	43,5 \pm 10,3	0,03	0,98	0,04

Аналізуючи представлені в таблиці 3.7 дані, звертає увагу те, що перший патерн болю (постійний біль) частіше зустрічався у хворих з ноцицептивним видом болю (32,7 \pm 6,7% проти 12,5 \pm 5,8 %, $p=0,04$), тоді як 4 патерн (постійний нападopodobний біль) – у хворих з нейропатичним видом болю (43,8 \pm 8,8 % проти 20,4 \pm 5,8 %, $p=0,03$).

Для оцінки інших характеристик болю при різних патернах, хворих було розподілено на групи за оцінкою болю, як найбільш турбуючого синдрому, інтенсивністю болю, локалізацією і наявністю іррадіації. Цей розподіл і порівняння за патернами представлені у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Розподіл хворих на РС із різними патернами больових синдромів залежно від характеристик болю

Характеристики больового синдрому	1 патерн (n=25)		2 патерн (n=17)		3 патерн (n=28)		4 патерн (n=34)		1 з 2	1 з 3	1 з 4	2 з 3	2 з 4	3 з 4	
	n	P±m _p (%)	n	P±m _p (%)	n	P±m _p (%)	n	P±m _p (%)							
Біль - найбільш турбуючий синдром	10	40,0±9,8	10	58,8±11,9	8	28,6±8,5	15	44,1±8,5	0,23	0,38	0,75	0,045	0,32	0,21	
Біль зараз															
0-3 бали за ВАШ	7	28,0±9,0	5	29,4±11,1	17	60,7±9,2	14	41,2±8,4	0,92	0,02	0,30	0,04	0,41	0,13	
4-7 балів за ВАШ	14	56,0±9,9	10	58,8±11,9	9	32,1±8,8	15	44,1±8,5	0,86	0,08	0,37	0,08	0,32	0,34	
8-10 балів за ВАШ	4	16,0±7,3	2	11,8±7,8	2	7,1±4,9	5	14,7±6,1	0,70	0,31	0,89	0,60	0,77	0,35	
Найсильніший біль за місяць															
0-3 бали за ВАШ	4	16,0±7,3	1	5,9±5,7	7	25,0±8,2	3	8,8±4,9	0,32	0,42	0,40	0,10	0,71	0,08	
4-7 балів за ВАШ	11	44,0±9,9	4	23,5±10,3	12	42,9±9,4	14	41,2±8,4	0,17	0,93	0,83	0,19	0,21	0,89	
8-10 балів за ВАШ	10	40,0±9,8	12	70,6±11,1	9	32,1±8,8	17	50,0±8,6	0,051	0,55	0,45	0,01	0,16	0,16	
Середній біль за місяць															
0-3 бали за ВАШ	7	28,0±9,0	2	11,8±7,8	12	42,9±9,4	4	11,8±5,5	0,21	0,26	0,11	0,03	1,00	0,01	
4-7 балів за ВАШ	14	56,0±9,9	8	47,1±12,1	11	39,3±9,2	24	70,6±7,8	0,57	0,22	0,25	0,61	0,10	0,01	
8-10 балів за ВАШ	4	16,0±7,3	7	41,2±11,9	5	17,9±7,2	6	17,6±6,5	0,07	0,86	0,87	0,09	0,07	0,98	
Локалізація болю зараз															
голова	7	28,0±9,0	14	82,4±9,2	10	35,7±9,1	14	41,2±8,4	0,001	0,55	0,30	0,002	0,01	0,66	
ліва половина тіла	3	12,0±6,5	1	5,9±5,7	2	7,1±4,9	0	0±0	0,51	0,55	0,04	0,87	0,15	0,11	
права половина тіла	4	16,0±7,3	1	5,9±5,7	1	3,6±3,5	1	2,9±2,9	0,32	0,12	0,08	0,72	0,61	0,89	
ноги	8	32,0±9,3	5	29,4±11,1	10	35,7±9,1	17	50,0±8,6	0,86	0,78	0,17	0,66	0,16	0,26	
руки	0	0±0	3	17,6±9,2	0	0±0	4	11,8±5,5	0,03	-	0,08	0,02	0,56	0,06	
Іррадіація болю															
так	4	16,0±7,3	4	23,5±10,3	13	46,4±9,4	18	52,9±8,6	0,54	0,02	0,004	0,12	0,046	0,61	
ні	21	84,0±7,3	13	76,5±10,3	15	53,6±9,4	16	47,1±8,6	0,54	0,02	0,004	0,12	0,046	0,61	

Аналізуючи представлені в таблиці 3.8 дані бачимо, що біль, як найбільш турбуючий синдром найчастіше ($58,8 \pm 11,9$ %) сприймали пацієнти з 2 патерном, який характеризується постійним болем з вираженими нападами ($p=0,045$ порівняно із 3 патерном). Також для цього патерну був характерним найвищий рівень (8-10 балів) найсильнішого болю за місяць ($70,6 \pm 11,1$ %, $p=0,01$ порівняно з 3 патерном). Найменшу (0-3 бали) інтенсивність болю на момент обстеження встановили у пацієнтів із 3 патерном, який характеризується приступами болю без больових відчуттів у проміжках між ними, що свідчить що в значної частини не було больових відчуттів на момент обстеження і підтверджує репрезентативність такого розподілу на патерни ($60,7 \pm 9,2$ %, $p < 0,05$ порівняно з 1 та 2 патернами);

Найбільш поширеною локалізацією болю на тілі хворих при 2 типовому патерні, який характеризується постійним болем з вираженими нападами була голова - $82,4 \pm 9,2$ % випадків, $p < 0,05$ із рештою 1, 3, 4 патернів. Це свідчить про те, що цей патерн є характерним для головного та лицевого болю. У той же час, іррадіація болю була найпоширенішою при 4 патерні, який характеризується нападами болю, які супроводжуються больовими відчуттями в проміжках між ними - $52,9 \pm 8,6$ % хворих, $p < 0,05$ із 1 та 2 патерном.

Отже, у хворих на РС зустрічалися всі 4 типові патерни перебігу больових синдромів. При цьому перший патерн болю (постійний біль) частіше зустрічався у хворих з ноцицептивним видом болю, тоді як 4 патерн (постійний нападopodobний біль) – у хворих з нейропатичним видом болю. Найвища інтенсивність болю була у хворих на РС з 2 патерном, який був характерним для хворих з головним та лицевим болем і саме при ньому найбільше хворих вважали біль найбільш турбуючим синдромом.

3.4. Типи та особливості структури больових синдромів у хворих на розсіяний склероз

Обстежених нами хворих на РС розділили за типом болю. Для поділу больових синдромів на типи, використали класифікацію, що базується на механізмі виникнення болю та часто використовується в клінічній практиці та в

наукових дослідженнях, авторами якої є Truini et al. (2013). Згідно з цією класифікацією, кожний із 4-х видів болю (нейропатичний, ноцицептивний, змішаний, інший) поділяється на типи, формуючи таким чином, на загал 12 типів болю.

До нейропатичного болю належать постійний біль у кінцівці/кінцівках (1); тригемінальна невралгія (2); феномен Лермітта (3).

До ноцицептивного болю належать біль, пов'язаний з невритом зорового нерва (4); скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями (5); біль у спині (6); мігрень (7); головний біль напруги (8); біль, викликаний надмірним споживанням ліків (9).

До змішаного болю відносять болючі тонічні спазми (10); біль при спастичності (11). Окремо виділяють інший біль.

Розподіл здійснили шляхом детальної оцінки характеристик болю, збору анамнезу життя і захворювання, неврологічного огляду, аналізу даних стандартизованих опитувальників. Розподіл обстежених нами хворих на РС за типом болю представлено на рисунку 3.12.

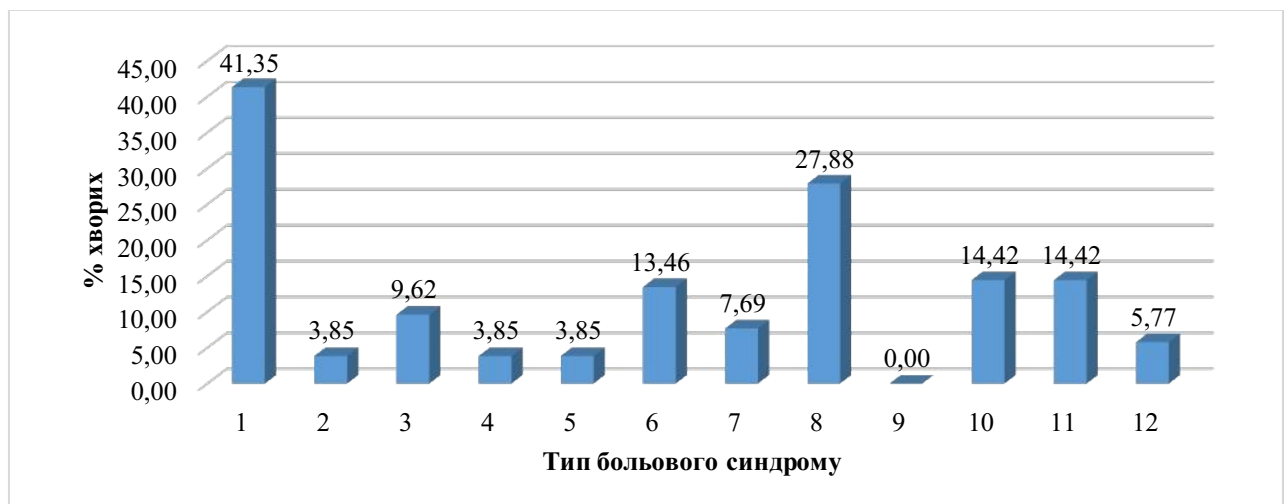


Рис. 3.12 Розподіл хворих на РС за типом болю (%)

Примітка: хворі на РС могли мати декілька типів болю протягом останнього місяця.

Аналізуючи дані з рисунку 3.12, звертає увагу те, що близько половини хворих на РС ($41,4 \pm 4,8$ %) мали постійний біль у кінцівці/кінцівках (тип 1), практично третина ($27,9 \pm 4,4$ %) - головний біль напруги (тип 8) та кожний

сьомий ($14,4 \pm 3,5$ %) мав або болючі тонічні спазми (тип 10) або біль викликаний спастичністю (тип 11). Жодний із досліджуваних хворих не скаржився на біль, викликаний надмірним споживанням ліків (тип 9).

Попри номінальну приналежність кожного з 12 типів до одного із 4-х видів болю (нейропатичний, ноцицептивний, змішаний, інший), оцінка розподілу за видами болю хворих з 12 типами болю показала, що практично всі типи болю можуть мати ознаки як нейропатичного, так і ноцицептивного виду (рис.3.13).

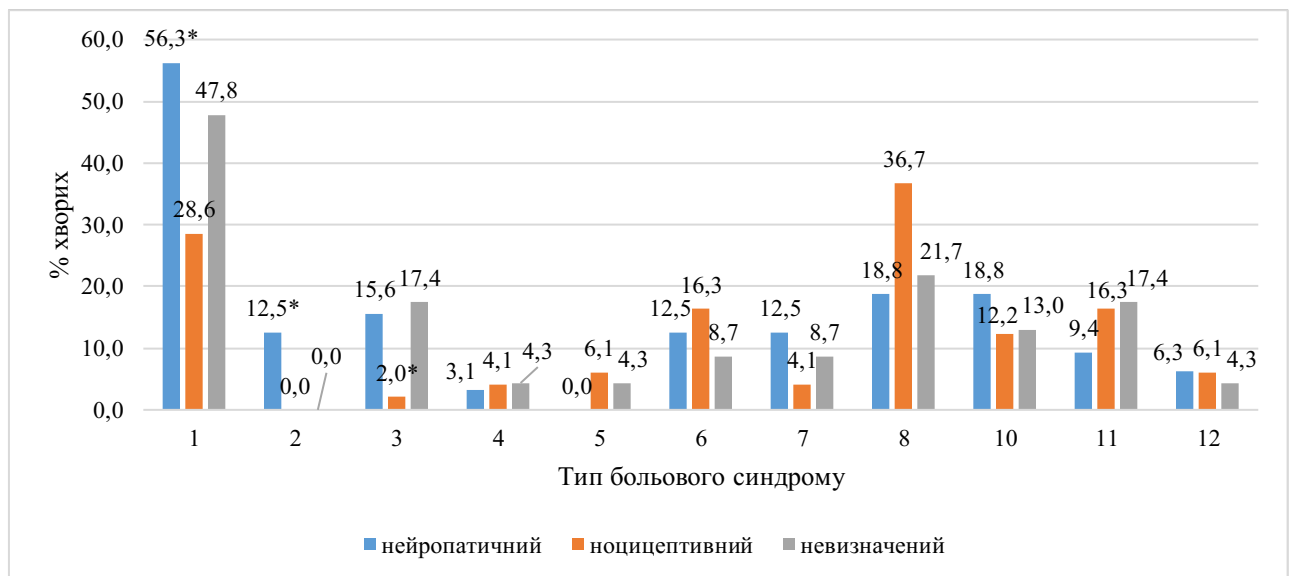


Рис. 3.13 Розподіл хворих на РС з різними видами болю (за балами Pain Detect) за типами болю

Примітка.* - статистично достовірна відмінність між групами при $p < 0,05$.

Аналізуючи дані представлені на рисунку 3.13, бачимо, що при всіх типах болю окрім тригемінальної невралгії зустрічалися як нейропатичний, так і ноцицептивний і невизначений вид болю. При нейропатичному та невизначеному видах болю найбільш поширеним був 1 тип болю «Постійний біль у кінцівці/кінцівках» - $56,3 \pm 8,8$ % та $47,8 \pm 10,4$ % відповідно ($p = 0,01$ з ноцицептивним видом). Іншою важливою особливістю розподілу за типами болю є те, що 2 тип болю «Тригемінальна невралгія» мав лише характеристики нейропатичного виду болю - $12,5 \pm 5,8$ % ($p < 0,05$ з іншими видами болю).

Головний біль турбував $59,6\%$ хворих на РС з болювими синдромами. Серед них $27,9\%$ мали головний біль, що відповідає критеріям головного болю

напруги, 7,7% – мігрені, у 24,1% пацієнтів головний біль не відповідав критеріям первинного головного болю. У 35,6% хворих на РС із головним болем спостерігалися ознаки нейропатичного болю з відчуттям печіння та гіперестезії, що не типово для первинного головного болю.

Далі провели аналіз кореляційних зв'язків між видами і типами болю у хворих на РС, результати якого представлені у табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Дані кореляційного зв'язку (r) видів болю у хворих на РС (за балами Pain Detect) із типами болю за класифікацією Truini et al.

	Нейропатичний біль		Ноцицептивний біль		Невизначений біль	
	r	p	r	p	r	p
1	0,13	0,19	0,00	0,96	0,14	0,15
2	-0,14	0,14	-	-	-	-
3	0,09	0,38	-0,20	0,04	0,31	0,001
4	0,00	1,00	-0,03	0,79	0,05	0,59
5	-	-	0,17	0,08	-0,19	0,048
6	0,14	0,14	0,02	0,83	-0,01	0,91
7	0,00	1,00	-0,17	0,08	-0,19	0,052
8	-0,14	0,15	-0,35	0,00	0,07	0,47
10	0,22	0,02	0,18	0,07	0,17	0,08
11	0,24	0,01	-0,07	0,46	-0,02	0,86
12	0,00	1,00	0,22	0,02	0,18	0,07

Аналізуючи представлені у таблиці 3.9 результати аналізу кореляційного зв'язку між видом болю, згідно результатів Pain Detect, та типами болю у хворих на РС, виявили прямий кореляційний зв'язок між нейропатичним видом та 10-м типом (Болючі тонічні спазми – $r=0,22$, $p=0,02$) і 11 типом болю (Біль при спастичності – $r=0,24$, $p=0,01$), при тому, що ці типи болю за класифікацією Truini et al., належать до змішаних, а також між ноцицептивним видом та 12

типом болю (Інший біль – $r=0,22$, $p=0,02$). Такі результати кореляційного аналізу ще раз підтверджують відсутність чіткої приналежності типів болю, згідно класифікації Truini et al., до певного виду болю у хворих на РС. Це демонструє нам потенційні напрямки удосконалення структури класифікації.

Вивчили характеристики віку початку РС, тривалості захворювання і кількості загострень при різних типах болю. Отримані дані представлено в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Характеристики віку початку РС, тривалості захворювання і кількості загострень залежно від типу болю

Тип болю	Вік початку РС, років (Me [Q1; Q3])	Тривалість захворювання, років (Me [Q1; Q3])	Кількість загострень за 3 роки (Me [Q1; Q3])	Кількість загострень за рік (Me [Q1; Q3])	Кількість загострень всього (Me [Q1; Q3])
1	27 [24; 40,5]	5 [3; 12,5] [#]	5 [3; 6]	2 [1; 2]	8 [4; 14] ^α
2	23 [18,8; 28]*	19 [14; 21]	4,5 [2,5; 6]	1,5 [0,8; 2]	15,5 [7,8; 24,5]
3	30 [27; 35]	4 [2,3; 8] [#]	3 [2; 3,8]	2 [1,3; 2]	4,5 [2; 8,8] ^α
4	23 [17,5; 33,8]*	3 [1,5; 10,8] [#]	4 [2,5; 5,3]	1,5 [1; 2]	5 [2,5; 9] ^α
5	31 [24,5; 38,5]	15,5 [11,3; 19,3]	6 [6; 7,5]	2 [1,8; 2,3]	20 [15,3; 24,3]
6	28,5 [23,5; 44]	8 [2,3; 16]	3,5 [2,3; 5,5]	2 [1; 2,8]	6 [4; 11,8] ^α
7	34,5 [32,5; 37,3]	3,5 [2; 12,8] [#]	6 [4,3; 8]	2 [1,8; 3,3]	10 [4,8; 16,3]
8	23 [19; 28]*	8 [5; 13]	3 [2; 6]	2 [1; 2]	10 [3; 16]
10	32 [28; 35]	9 [6,5; 11,5]	6 [3; 7,5]	2 [2; 3]	15 [9; 16]
11	27 [21; 31,5]	5 [3; 10] [#]	5 [3; 6]	2 [1,5; 3]	9 [3,5; 12] ^α
12	39,5 [29; 44,8]	4,5 [1,5; 6,8] [#]	5 [2,5; 7,5]	2 [1,3; 2]	10 [3,5; 12,8]

Примітки:

- 1.* достовірна відмінність показників з болем типу 12 при $p<0,05$;
- 2.[#] - достовірна відмінність показників з болем типу 2 при $p<0,05$;
- 3.^α – достовірна відмінність показників з болем типу 5 при $p<0,05$.

Аналізуючи дані представлені у таблиці 3.10, бачимо, що серед хворих, в яких РС розпочався в молодому віці (медіана початку РС становить 23 роки), поширеними були тригемінальна невралгія (2 тип), біль, пов'язаний з невритом зорового нерву (4 тип) та головний біль напруги (8 тип), $p<0,05$ порівняно з 12 типом «Інший біль», який був характерним для хворих на РС з пізнім початком

хвороби (медіана початку РС становить 39,5 років).

У хворих на РС з найкоротшою тривалістю захворювання зустрічалися 4 тип болювого синдрому «Біль, пов'язаний з невритом зорового нерва» (3 [1,5; 10,8] роки), 7 тип «Мігрень» (3,5 [2; 12,8] роки) та 3 тип «Феномен Лермітта» (4 [2,3; 8] років), $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами з 2 типом болю «Тригемінальна невралгія», при якому тривалість хвороби була найдовшою (19 [14; 21] років).

Виявили, що залежно від типу болю, в пацієнтів спостерігалася різна кількість загострень РС в анамнезі. Найменшу кількість загострень в анамнезі мали хворі на РС з феноменом Лермітта (4,5 [2; 8,8], болем, пов'язаним з невритом зорового нерва (5 [2,5; 9]) та болем у спині (6 [4; 11,8]), $p < 0,05$ порівняно з скелетно-м'язовим болем, індукованим постуральними аномаліями, при якому кількість загострень в анаменезі була найбільшою - 20 [15,3; 24,3] загострень.

Встановили, що такі болюві синдроми, як «Феномен Лермітта» і «Біль, пов'язаний з невритом зорового нерва» зустрічалися у хворих на РС з найменшою кількістю загострень та найменшою тривалістю РС в анамнезі, при болі, пов'язаному з невритом зорового нерва спостерігався ще і ранній початок захворювання. Це свідчить про високу ймовірність появи цих болювих синдромів на початкових етапах захворювання. На противагу цьому, «Скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями» зустрічався серед пацієнтів з великою кількістю загострень і довгою тривалістю захворювання. Це дає нам підстави розглядати цей тип болю, як такий, що виникає на пізніх етапах захворювання. Тип болю «Тригемінальна невралгія» зустрічався у хворих на РС, які мали найдовшу тривалість хвороби, при тому що в 66,6% пацієнтів він був одним з перших її проявів. І навпаки, 12 тип болю «Інший біль» - виникав у хворих на РС з пізнім початком та короткою тривалістю хвороби.

Вивчили патерни перебігу при різних типах болю серед хворих на РС. Розподіл патернів перебігу болю у хворих на РС з різними типами болю представлено на рисунку 3.14.

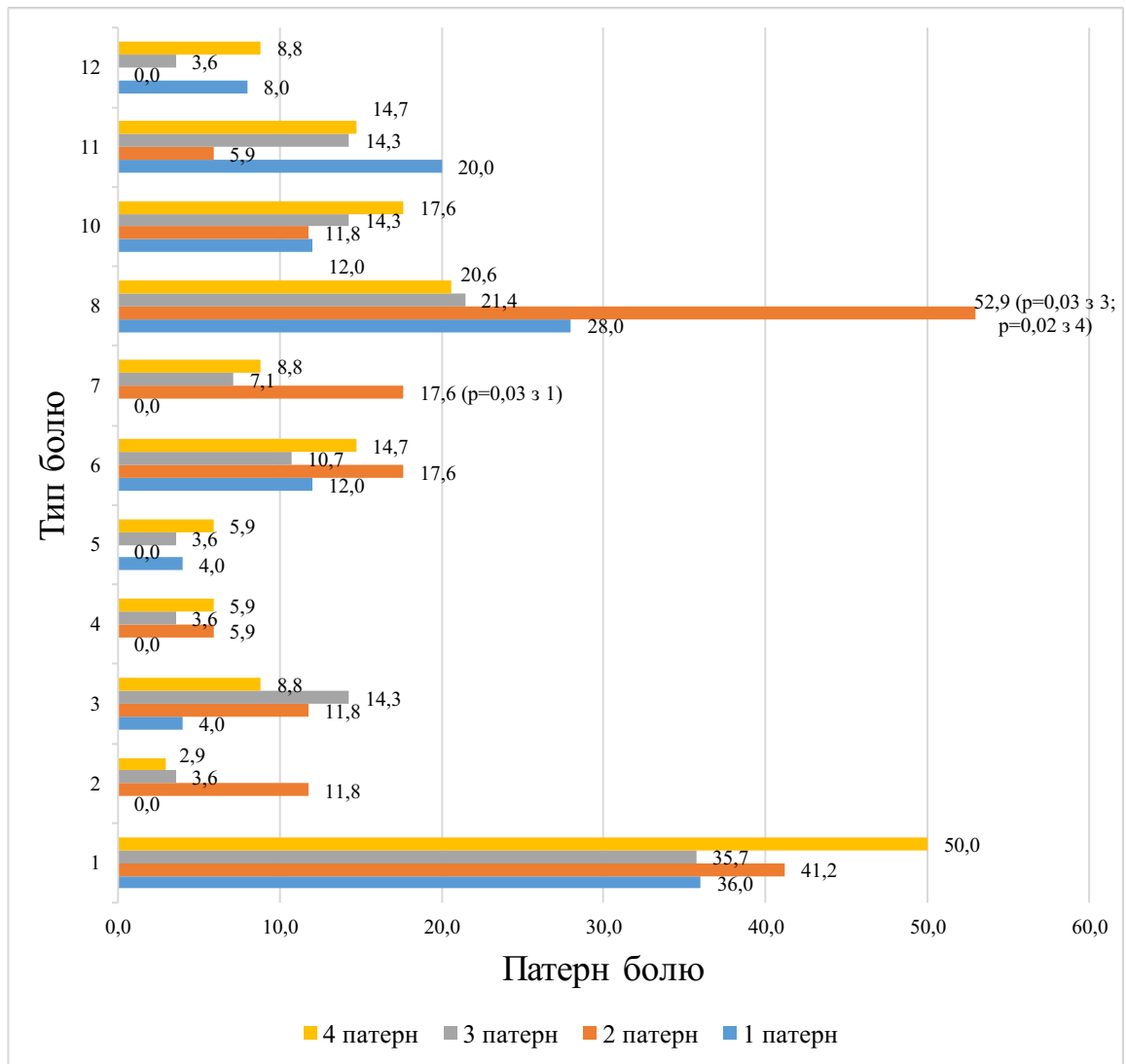


Рис. 3.14 Розподіл хворих на РС з різними типами болю залежно від патернів його перебігу (%)

Аналізуючи дані представлені на рис. 3.14, бачимо достовірно більшу частоту 2 патерну перебігу (постійний біль з нападами) серед хворих на РС з головним болем напруги (8 тип) ($52,9 \pm 12,1$ %, $p < 0,05$ з іншими патернами) та мігренню (7 тип) ($17,6 \pm 4,1$ %, $p = 0,03$ з 1). Це свідчить що постійний біль з нападами є характерним для головного болю у хворих на РС і допомагає віддиференціювати його від первинного головного болю, який характеризується нападами без головного болю між ними.

При порівнянні типових патернів у групах з одним та 2-3 типами болю виявили доведено більшу поширеність випадків із першим типовим патерном (постійний біль) у хворих з одним типом болю «Постійний біль у

кінцівці/кінцівках» ($30,8 \pm 5,7$ %), ніж у хворих з 2-3 типами болю ($12,8 \pm 5,4$ %), при $p=0,04$. При інших патернах доведеної різниці у цих групах не було ($p>0,05$).

При вивченні особливостей виникнення іррадіації болю, встановили, що вона мала місце значно частіше у жінок ($44,7 \pm 5,7$ %), ніж у чоловіків ($17,9 \pm 7,2$ %), при $p=0,01$. Розподіл хворих на РС за наявністю іррадіації та видом болю представлено в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Розподіл хворих на РС за наявністю іррадіації та видом болю

Іррадіація болю	Нейропатичний біль (1)		Ноцицептивний біль (2)		Невизначений біль (3)		p		
	n	$P \pm m_p(\%)$	n	$P \pm m_p(\%)$	n	$P \pm m_p(\%)$	1 з 2	1 з 3	2 з 3
так	21	$65,6 \pm 8,4$	8	$16,3 \pm 5,3$	10	$43,5 \pm 10,3$	0,001	0,10	0,01
ні	11	$34,4 \pm 8,4$	41	$83,7 \pm 5,3$	13	$56,5 \pm 10,3$	0,001	0,10	0,01

Згідно даних, наведених у табл. 3.11, біль супроводжувався іррадіацією значно частіше при нейропатичному ($65,6 \pm 8,4\%$), ніж при ноцицептивному виді болю ($16,3 \pm 5,3\%$), $p=0,001$.

Вивчили особливості основних характеристик перебігу РС та тривалості болю у хворих, які вважають больові синдроми першим проявом їх захворювання. Порівняння основних характеристик перебігу РС та тривалості болю у хворих, які вважають больові синдроми першим проявом їх захворювання з хворими на РС, які не вважають больові синдроми першим проявом свого захворювання представлено в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Розподіл хворих на РС, які вважають і які не вважають біль першим проявом свого захворювання за характеристиками його перебігу, віком пацієнтів, тривалістю болю

Показники	Біль – перший прояв РС (n=51)		Біль - не перший прояв РС (n=53)		t	p
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3		
Вік пацієнта, років	38,0	30,0; 44,0	39,0	33,0; 48,0	1,36	0,18
Вік початку РС, років	29,0	24,5; 40,0	27,0	22,0; 33,0	1,13	0,26
Тривалість РС, років	5,0	2,0; 8,0	11,0	4,0; 16,0	3,92	0,001

Продовження таблиці 3.12

Термін до постановки діагнозу РС, місяців	11,0	1,0; 40,1	10,0	0; 37,0	0,19	0,85
Кількість загострень за 3 роки	4,0	2,0; 6,0	5,0	3,0; 6,0	0,75	0,46
Кількість загострень за рік	2,0	1,0; 2,0	2,0	1,0; 2,0	0,63	0,53
Кількість загострень всього	7,0	2,5; 12,0	13,0	5,0; 21,0	3,88	0,001
Тривалість болю, років	4,0	2,0; 8,0	5,0	2,0; 10,0	0,70	0,49

Аналіз даних представлених в таблиці 3.12 продемонстрував, що вік хворих на РС а також вік початку РС, у групі, де вважали больові синдроми першим проявом свого захворювання не відрізнявся від інших пацієнтів ($p > 0,05$). Це демонструє те, що больові синдроми можуть бути першим проявом РС в різному віці. Водночас, пацієнти, у яких першим проявом хвороби не був біль, мали довшу тривалість РС: 11,0 [4,0; 16,0] років проти 5,0 [2,0; 8,0] років ($p = 0,001$). В обстеженій нами групі пацієнтів частка хворих із тривалістю хвороби понад 10 років була вищою серед осіб, у яких першим проявом хвороби був не біль ($p = 0,001$), і, навпаки, тривалість захворювання до 10 років була більш характерною для пацієнтів, які вважали біль першим проявом РС ($p = 0,001$). Водночас, виявили різницю в кількості загострень за весь час захворювання між цими групами. У хворих на РС, які вважали біль першим проявом свого захворювання, медіанне значення загострень за весь час захворювання було 7 [2,5; 12,0], а у хворих з іншими першими проявами – 13 [5,0; 21,0] ($p = 0,001$). Це демонструє що серед хворих на ранніх етапах РС більша кількість пам'ятає больові синдроми, які на їхню думку були пов'язані з РС і були першим проявом хвороби. З перебігом захворювання, наростанням рівня скарг і симптомів, пріоритизація болю зменшується, а можливість пригадати больові синдроми на початкових етапах захворювання погіршується.

Встановили, що термін до постановки діагнозу РС, від перших скарг, які хворий пов'язує з захворюванням не відрізнявся у обстежених осіб досліджуваних груп і становив 11 [1,0;40,1] років у хворих із першим проявом болю та 10 [0; 37,0] років у хворих з іншими першими проявами РС ($p = 0,85$).

Порівняння розподілу характеристик перебігу РС та інтенсивності болю у хворих, які вважають больові синдроми першим проявом їх захворювання з хворими на РС, які не вважають больові синдроми першим проявом свого захворювання представлено в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Розподіл хворих на РС, які вважають і які не вважають біль першим проявом свого захворювання за тривалістю РС, кількістю загострень та інтенсивністю болю

Показники	Біль – 1-ий прояв (n=51)		Біль - не 1-ий прояв (n=53)		χ^2	p
	n	$P \pm m_p(\%)$	n	$P \pm m_p(\%)$		
Тривалість РС						
дебют	3	5,9 \pm 3,3	2	3,8 \pm 2,6	0,25	0,62
до 10 років	40	78,4 \pm 5,8	23	43,4 \pm 6,8	13,36	0,001
11-20 років	7	13,7 \pm 4,8	23	43,4 \pm 6,8	11,15	0,001
більше 20 років	1	2,0 \pm 1,9	5	9,4 \pm 4,0	2,67	0,10
Кількість загострень РС						
1-10	35	68,6 \pm 6,5	20	37,7 \pm 6,7	9,95	0,002
11-20	14	27,5 \pm 6,2	19	35,8 \pm 6,6	0,85	0,36
21-30	2	3,9 \pm 2,7	11	20,8 \pm 5,6	6,73	0,01
більше 30	0	0 \pm 0	3	5,7 \pm 3,2	2,97	0,08
Біль - найбільш турбуючий синдром	27	52,9 \pm 7,0	16	30,2 \pm 6,3	5,55	0,02
Найсильніший біль за місяць, бали за ВАШ						
0-3	3	5,9 \pm 3,3	12	22,6 \pm 5,7	5,91	0,02
4-7	24	47,1 \pm 7,0	17	32,1 \pm 6,4	2,44	0,12
8-10	24	47,1 \pm 7,0	24	45,3 \pm 6,8	0,03	0,86
Середній біль за місяць, бали за ВАШ						
0-3	7	13,7 \pm 4,8	18	34,0 \pm 6,5	5,83	0,02
4-7	33	64,7 \pm 6,7	24	45,3 \pm 6,8	3,96	0,05
8-10	11	21,6 \pm 5,8	11	20,8 \pm 5,6	0,01	0,92

Як видно з таблиці 3.13, була достовірна відмінність в сприйнятті болю як найбільш турбуючого синдрому між пацієнтами з болем як першим проявом РС і пацієнтами з іншими першими проявами РС. У половини (52,9 \pm 7,0 %) хворих із больовим проявом дебюту РС він був найбільш турбуючим синдромом, тоді як у хворих з іншими першими проявами РС, больовий синдром був найбільш турбуючим лише в третини (30,2 \pm 6,3 %) досліджуваних (p=0,02). Також виявили

що серед хворих на РС, що вважають біль першим проявом свого захворювання, була менша кількість пацієнтів з великою кількістю загострень та тривалим перебігом РС в анамнезі. Також виявили, що серед хворих на РС, які вважають біль першим проявом свого захворювання була менша частка хворих з низькою інтенсивністю болю $13,7 \pm 4,8\%$ проти $34,0 \pm 6,5\%$, $p=0,02$. Інтенсивність прояву болю і відповідна його пріоритизація можуть сприяти тому, що хворі на РС, вкажуть больовий синдром в анамнезі, який ймовірно міг бути першим проявом РС.

Таким чином, серед хворих на РС зустрічалися всі типи больових синдромів виділені в класифікації запропонованій Truini et al., окрім болю, викликаного надмірним споживанням ліків. Проте, типи болю не мали чіткої видової приналежності за своїми характеристиками, як розділено в класифікації. Найчастішими типами болю були постійний біль у кінцівці/кінцівках та головний біль напруги. У хворих на РС з найкоротшою тривалістю захворювання типовими больовими симптомами були біль, пов'язаний з невритом зорового нерва, мігрень та феномен Лермітта. На противагу цьому скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями зустрічався серед пацієнтів з великою кількістю загострень і довгою тривалістю захворювання.

Висновки до розділу 3

Підтвердили, що больові синдроми є дуже частою скаргою серед хворих на РС (86,7% обстежених нами хворих на РС мали больові синдроми). В третини хворих на РС був понад один больовий синдром.

У хворих на РС переважає помірна інтенсивність болю, так серед них 24,0% мали біль низької, 54,8% – помірної, 21,2% – високої інтенсивності. Медіанний показник середньої інтенсивності болю протягом останнього місяця склав 5 [3,75;7] балів за шкалою ВАШ.

Інтенсивність найсильнішого болю за місяць була вищою за балами ВАШ у групі хворих, у яких біль був найбільш турбуючим синдромом ($p=0,0001$). Серед них частка хворих з високою інтенсивністю болю (8-10 балів за ВАШ) склала 67,4%, що у 2,2 рази перевищує аналогічну частку серед хворих, для яких больові синдроми не були найбільш турбуючим синдромом РС. Подібну різницю виявили при порівнянні розподілу хворих за інтенсивністю середнього болю за місяць. Ці знахідки демонструють що висока інтенсивність найінтенсивнішого болю а місяць та середнього болю за місяць відіграють важливу роль в сприйнятті болю, як найбільш турбуючого синдрому РС.

Встановили, що серед хворих на РС були поширеними як нейропатичний, так і ноцицептивний вид болю та різні їх комбінації, так у 30,8% оглянутих нами хворих на РС з больовими синдромами біль мав характеристики нейропатичного виду, в 47,1% – ноцицептивного, а у 22,1% - невизначеного.

Наявність у хворого на РС понад одного типу болю, пов'язана з вищими показниками інтенсивності болю і нейропатичним видом болю ($p<0,05$).

Встановлено, що у хворих на РС з нейропатичним видом болю всі показники інтенсивності болю вищі ніж у хворих на РС з ноцицептивним видом ($p<0,05$).

Виявили залежність між тривалістю больових синдромів і нейропатичним видом болю ($r=0,40$, $p<0,0001$), а також встановили, що хворі на РС з нейропатичним видом болю, порівняно з хворими на РС з ноцицептивним, мали

удвічі довшу тривалість болю в анамнезі (6,0 [3,0; 12,3] років проти 3,0 [2,0; 7,0] років, $p=0,041$). Серед хворих на РС з нейропатичним видом болю була значно більша частка пацієнтів з великою кількістю загострень в анамнезі ($p<0,05$).

У хворих на РС з ноцицептивним видом болю частіше зустрічався патерн болю, що характеризується постійним болем без виразних загострень ($32,7\pm 6,7\%$ проти $12,5\pm 5,8\%$, $p=0,04$). Водночас, напади болю, які супроводжуються больовими відчуттями в проміжках між ними, частіше зустрічалися у хворих з нейропатичним видом болю ($43,8\pm 8,8\%$ проти $20,4\pm 5,8\%$, $p=0,03$).

Найвища інтенсивність (8-10 балів) найсильнішого болю за місяць була характерна для постійного болю з вираженими нападами ($70,6\pm 11,1\%$, $p=0,01$ порівняно з 3 патерном). Цей патерн болю є типовим для головного та лицевого болю, так локалізацією болю при цьому патерні у $82,4\pm 9,2\%$ випадків була голова, $p<0,05$ із рештою 1, 3, 4 патернів.

При всіх 12 типах болю, класифікованих за Truini et al., окрім тригемінальної невралгії, зустрічалися як нейропатичний, так і ноцицептивний вид болю. Це демонструє потребу в персоніфікованому підході до оцінки виду болю попри емпіричну приналежність типів болю до певного виду.

Встановили, що такі больові синдроми, як «Феномен Лермітта» і «Біль, пов'язаний з невритом зорового нерва» зустрічалися у хворих на РС з найменшою кількістю загострень та найменшою тривалістю РС в анамнезі, що демонструє типовість появи цих больових синдромів на початкових етапах РС. На противагу цьому, «Скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями» зустрічався серед пацієнтів з великою кількістю загострень і довгою тривалістю захворювання, що демонструє характерність появи цього больового синдрому на пізніх стадія захворювання.

Встановили, що у хворих на РС, які вважали біль першим проявом свого захворювання, порівняно з хворими, які мали інші перші прояви РС, була менша тривалість захворювання: $11,0$ [4,0; 16,0] років проти $5,0$ [2,0; 8,0] років ($p=0,001$) та менша кількість загострень РС в анамнезі 7 [2,5; 12,0] 13 [5,0; 21,0] загострень

($p=0,001$). Це демонструє диспріоритизацію зв'язку болю з РС у хворих з прогресуванням захворювання.

При вивченні особливостей виникнення іррадіації болю, встановили, що вона мала місце значно частіше у жінок ($44,7\pm 5,7\%$), ніж у чоловіків ($17,9\pm 7,2\%$), $p=0,01$ та при нейропатичному ($65,6\pm 8,4\%$) виді болю, ніж при ноцицептивному ($16,3\pm 5,3\%$), $p=0,001$.

Таким чином, серед хворих на РС зустрічаються больові синдромів різних видів, типів і патернів, структура яких пов'язана з тривалістю болю і перебігом РС. При цьому, характеристики больових синдромів впливають на сприйняття болю, як найбільш турбуючого синдрому. Тому дуже актуальним для оптимізації персоналізованого підходу до лікування є вивчення впливу окремих характеристик болю на якість життя хворих на РС.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Боженко МІ. Місце болю в структурі неврологічних симптомів у хворих на розсіяний склероз та характеристики, які впливають на пріоритизацію болю пацієнтом. Український неврологічний журнал. 2021;(1-2):19-24.
2. Боженко МІ. Патерни перебігу больових синдромів і їх характеристики у хворих на розсіяний склероз=Bozhenko M. Pain syndrome patterns and their characteristics in multiple sclerosis patients. Acta Medica Leopoliensia=Львівський медичний часопис. 2021;27(1-2):36-45.
3. Bozhenko M, Bozhenko N, Nehrych T. Features of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. J Neurol Sci. 2019;405(Suppl: Abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2019):286-287.
4. Bozhenko M, Nehrych T. Pain as a first and one of the most disturbing symptoms of multiple sclerosis. EFIC Congress 2019 - Pain in Europe XI, Valencia, Spain, Sep 4-8, 2019 [Internet].
5. Bozhenko M, Nehrych T, Bozhenko N. Back pain associated with multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2021;429(Suppl: Abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2021):118623.

6. Bozhenko M, Nehrych T, Bozhenko N. Headache features in multiple sclerosis patients. *J Headache Pain*. 2021;22(Suppl 1: The International Headache Congress – IHS and EHF joint congress 2021):129-130.

7. Sacco S, Lampl C, Maassenvanden Brink A, Caponnetto V, Braschinsky M, Ducros A, ..., Bozhenko M. Burden and attitude to resistant and refractory migraine: a survey from the European Headache Federation with endorsement of the European Migraine Headache Alliance. *Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):Art 39.

8. Боженко МІ. Больовий синдром у пацієнтів з розсіяним склерозом : інформаційний лист. Львів; 2022.

9. Боженко МІ, Негрич ТІ, Боженко НЛ, Негрич НО. Головний біль : навчальний посібник. Київ: Медкнига; 2019. 48 с.

10. Боженко МІ, Негрич ТІ, Боженко НЛ, Негрич НО. Головний біль : навчальний посібник. Вид. 2, доп. Київ: Професійні видання. Україна; 2021. 84 с.

11. Боженко НЛ, Негрич ТІ, Слободін ТМ, Боженко МІ. Біль в спині: сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні : навчальний посібник. Київ: Професійні видання. Україна; 2022. 68 с.

12. Пшик СС, Боженко НЛ, Пшик РС, Боженко МІ. Деякі аспекти патогенетичної терапії болю спини. *Сімейна медицина*. 2017;(1):127-134. (Особистий внесок – брав участь у зборі даних, аналізі та інтерпретації даних, написанні статті)

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ НА ФОРМУВАННЯ СТРУКТУРИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Опублікований в 2022 році глобальний систематичний огляд та метааналіз якості життя в хворих на РС продемонстрував, що хворі на РС мають помірну якість життя. При цьому, такий фактор, як бал за шкалою EDSS, що відображає рівень фізичної інвалідизації впливав на рівень якості життя менше ніж депресія чи тривалість захворювання [174]. Багато досліджень виділяють больові синдроми, як один з основних факторів, який впливає на якість життя хворих на РС [109, 125, 126]. Проте, механізм цього впливу залишається незрозумілим. А досліджень, які б характеризували вплив окремих характеристик больових синдромів на формування структури якості життя хворих на РС на сьогодні дуже мало.

Метою цього етапу дослідження була оцінка ролі больових синдромів та їх характеристик у формуванні структури якості життя хворих на РС, а також оцінка структури якості життя при різних типах болю.

4.1. Вплив болю та кількості больових синдромів на формування структури якості життя у хворих на розсіяний склероз

Провели детальний аналіз якості життя хворих на РС у вибраній групі хворих осіб. Для цього провели оцінку якості життя 120 хворих на РС, серед яких були хворі з больовими синдромами та без них. Для оцінки якості життя використали опитувальник SF-36 (The Medical Outcome Study Short Form 36)[175].

Для суб'єктивної оцінки важливості больових синдромів в структурі якості життя, хворим додатково було задано запитання, чи є для них біль симптомом пов'язаним з РС, який їх найбільше турбує.

Оцінка сприйняття хворими на РС болю, як найбільш турбуючого синдрому РС представлені на рисунках 4.1 та 4.2.

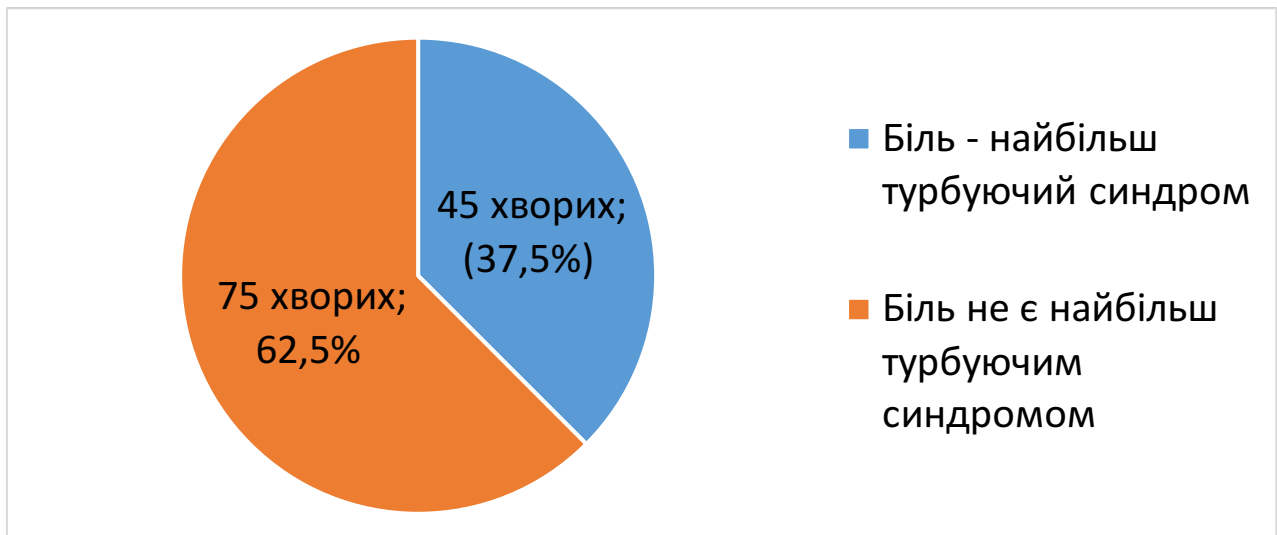


Рисунок 4.1 Частка хворих на РС, які вважають біль найбільш турбуючим їх синдромом пов'язаним з РС

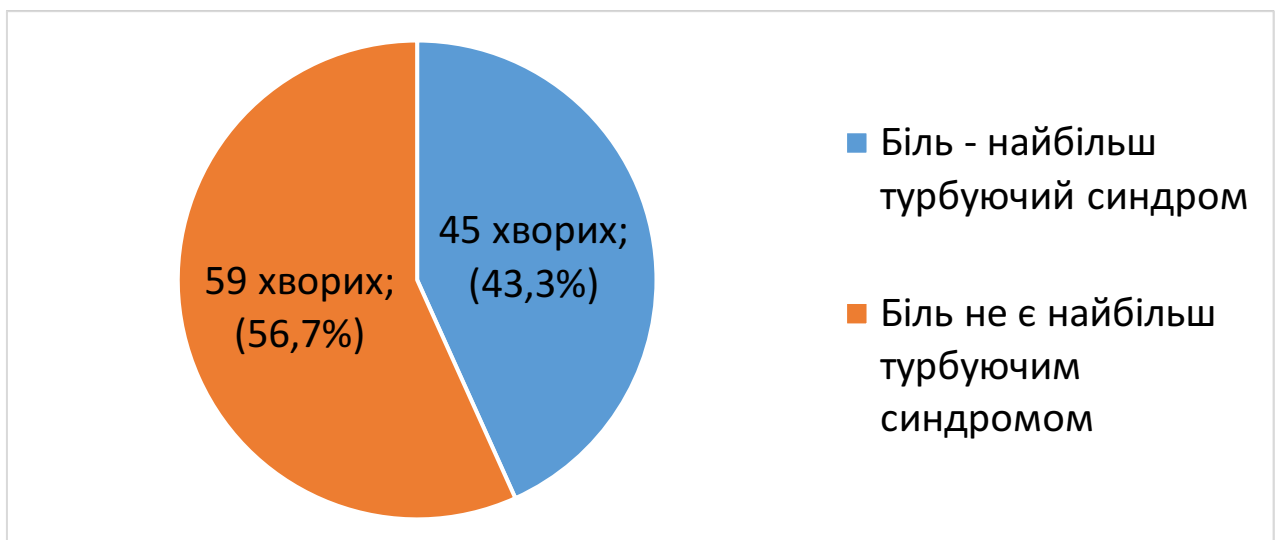


Рисунок 4.2 Частка хворих на РС з больовими синдромами, які вважають біль найбільш турбуючим їх синдромом пов'язаним з РС

Як видно з рисунків 4.1 і 4.2, 37,5% серед усіх хворих і 43,3% серед хворих з больовими синдромами, вважали біль найбільш турбуючим синдромом в структурі свого захворювання. Це свідчить про те, що значна частина хворих сприймають біль як симптом РС, що найбільше впливає на якість їхнього життя.

Опитувальник SF-36 був використаний із метою оцінки загального благополуччя та ступеня задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на які впливає стан здоров'я у досліджуваних хворих на РС. Цей

опитувальник дає можливість в відсотках продемонструвати характеристики якості життя пацієнта, де 0%- низька, 100% - висока.

Дані характеристик якості життя хворих на РС з больовими синдромами порівню з характеристиками якості життя хворих на РС без больових синдромів представлені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл хворих на РС з больовими синдромами і без них за показниками якості життя (%)

Показники якості життя		Група 1 (хворі на РС з болем) (n=104)		Група 2 (хворі на РС без болю) (n=16)		Критерій Манна-Уїтні	
		Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	U	p
1	Фізичний компонент здоров'я	33,9	29,8; 39,7	45,3	38,1; 56,3	366	<0,001
1.1	Фізичне функціонування	45,0	25,0; 76,3	65,0	50,0; 96,3	585	0,056
1.2	Рольові обмеження через фізичні проблеми	0,0	0; 31,3	37,5	25,0; 100	448	0,001
1.3	Біль	45,0	22,5; 55,6	100	77,5; 100	225,5	0,001
1.4	Загальний стан здоров'я	42,5	30,0; 55,0	57,5	45,0; 70,0	508,5	0,012
2	Психологічний компонент здоров'я	38,2	31,9; 45,5	47,4	33,6; 50,6	596	0,068
2.1	Емоційне самопочуття	50,0	36,0; 60,0	64,0	46,0; 76,0	549,5	0,029
2.2	Рольові обмеження через емоційні проблеми	0,0	0; 66,7	66,7	0; 100	582	0,038
2.3	Соціальне функціонування	62,5	50,0; 75,0	75,0	50,0; 90,6	653,5	0,162
2.4	Життєва активність	37,5	25,0; 50,0	57,5	42,5; 71,3	413	0,001
3	Зміна здоров'я	25,0	25,0; 50,0	50,0	25,0; 50,0	713	0,333

Як видно з таблиці 4.1, показники шкал якості життя фізичного компоненту здоров'я: рольові обмеження через фізичні проблеми, біль, загальний стан здоров'я та психологічного компоненту здоров'я: емоційне самопочуття, рольові обмеження через емоційні проблеми, життєва активність у хворих на РС з болем були нижчими, ніж у хворих на РС без болю. Так, фізичний компонент здоров'я у хворих на РС з больовими синдромами мав середнє значення 33,9 % [29,8; 39,7], що достовірно ($p < 0,001$) нижче в 1,34 рази, ніж у хворих на РС без больових синдромів – 45,3 % [38,1; 56,3]. Це свідчить про те, що фізична активність (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення ваги і тощо) у хворих на РС обмежується при наявності больових синдромів.

Психологічний компонент здоров'я також мав нижчі значення у хворих на РС з болем, ніж у хворих без болю, проте, різниця між показниками у цих групах не була статистично значущою: 38,2 % [31,9; 45,5] проти 47,4 % [33,6; 50,6], $p = 0,07$.

Серед шкал якості життя найнижчими були показники «Рольові обмеження через фізичні проблеми» та «Рольові обмеження через емоційні проблеми», середні значення яких дорівнювали 0, при інтерквартильному розмаху від 0 до 31,3% та до 66,7% відповідно. Тоді як у групі хворих без болю середнє значення цих показників було 37,5 % [25,0; 100] та 66,7 % [0; 100] ($p < 0,01$) відповідно. Дуже низькі показники цих характеристик якості життя демонструють, що хворі на РС з болем в значній мірі обмежені в виконанні своєї роботи та повсякденних справ в зв'язку з своїм фізичним і психологічним станом.

У хворих на РС з больовими синдромами середнє значення менше 40 % також мав показник шкали «Життєва активність» - 37,5 % [25,0; 50,0] проти 57,5% [42,5; 71,3] ($p = 0,001$) у групі хворих на РС без больових синдромів відповідно.

Значення показників якості життя до 50 %, у групі хворих на РС з больовими синдромами, було у трьох шкалах, з яких у двох показників була

доведена різниця із групою хворих на РС без больових синдромів: «Загальний стан здоров'я» (42,5 % проти 57,5 %, $p=0,01$) та «Біль» (45,0 % проти 100 %, $p=0,001$); у шкали «Фізичне функціонування» значення показників достовірно не відрізнялось (45,0 % проти 65,0 %, $p=0,06$) відповідно. Різниця в характеристиці якості життя «Біль» між хворими на РС з болем, в яких вона складала 45,0 % і хворими на РС без болю, в яких вона складала 100 %, чітко демонструє прямий вплив больових синдромів на якість життя.

Тільки два показники якості життя у хворих на РС з болем мали значення 50 % і більше: «Емоційне самопочуття», в якому показники всерівно були достовірно нижчими (50,0 % проти 64,0 %, $p=0,03$) та «Соціальне функціонування» - без доведеної різниці між показниками груп (62,5 % проти 75,0 %, $p=0,16$).

Отримані результати яскраво демонструють те, що у хворих на РС біль впливає на більшість характеристик структури якості життя. Так встановлено, що фізична активність хворого обмежується при больовому синдромі, що доводять значно нижчі (в 1,34 рази, $p<0,0001$) значення фізичного компоненту здоров'я у хворих з болем, ніж без нього.

Оскільки значна частина хворих на РС ($37,50\pm 4,75$ %) мала понад один тип болю, провели порівняння показників якості життя у групі хворих з одним типом болю ($n=65$) та у хворих з двома-трьома типами болю ($n=39$).

У таблиці 4.2 представлено порівняння показників якості життя у хворих на РС з одним типом болю та у хворих з двома-трьома типами болю

Таблиця 4.2

Розподіл хворих на РС з одним типом болю та 2-3 типами болю за показниками якості життя (%)

Показники якості життя		1 тип болю		2-3 типи болю		Критерій Манна-Уїтні	
		Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	U	P
1	Фізичний компонент здоров'я	37,2	30,5; 43,8	31,3	27,3; 36,7	839	0,004
1.1	Фізичне функціонування	55,0	35,0; 80,0	30,0	20,0; 57,5	888	0,011
1.2	Рольові обмеження через фізичні проблеми	0,0	0; 50,0	0,0	0; 25,0	1051,5	0,094
1.3	Біль	45,0	32,5; 65,0	32,5	22,5; 45,0	795	0,001
1.4	Загальний стан здоров'я	45,0	35,0; 55,0	35,0	30,0; 50,0	972	0,046
2	Психологічний компонент здоров'я	39,0	32,7; 47,0	37,5	29,3; 41,5	981	0,054
2.1	Емоційне самопочуття	52,0	44,0; 68,0	40,0	30,0; 56,0	901	0,014
2.2	Рольові обмеження через емоційні проблеми	33,3	0; 66,7	0,0	0; 33,3	968	0,028
2.3	Соціальне функціонування	62,5	50,0; 87,5	62,5	50,0; 75,0	1091,5	0,230
2.4	Життєва активність	40,0	30,0; 55,0	30,0	20,0; 40,0	870,5	0,007
3	Зміна здоров'я	25,0	25,0; 50,0	25,0	25,0; 50,0	1220,5	0,739

Аналізуючи дані з таблиці 4.2, бачимо, що більшість показників шкал якості життя мали вищі значення у хворих з одним типом болю, ніж у хворих з

2-3 типами болю ($p < 0,05$). Так, середнє значення фізичного компоненту здоров'я було достовірно вищим у хворих з одним типом болю, ніж з 2-3 типами: 37,2 % [30,5; 43,8] проти 31,3 % [27,3; 36,7] відповідно ($p = 0,004$).

Найбільша різниця у показниках шкал груп (в 1,8 рази) була при показнику «Фізичне функціонування»: 55,0 % [35,0; 80,0] проти 30,0 % [20,0; 57,5] ($p = 0,01$) відповідно; найменша (в 1,3 рази) – при «Загальний стан здоров'я»: 45,0 % [35,0; 55,0] проти 35,0 % [30,0; 50,0] ($p = 0,05$) відповідно.

У психологічному компоненті різниця між групами була меншою: 39,0 % [32,7; 47] проти 37,5 % [29,3; 41,5] відповідно ($p = 0,05$). Одинакові середні показники та відповідно відсутня різниця між ними у цих групах була при трьох шкалах з дев'яти: «Рольові обмеження через фізичні проблеми» (0 %, $p = 0,09$), «Соціальне функціонування» (62,5 %, $p = 0,23$) та «Зміна здоров'я» (25,0 %, $p = 0,74$).

Таким чином, можна підсумувати, що ці три компоненти якості життя не залежать від кількості типів болю у хворих на РС. Отримані дані демонструють, що наявність понад одного типу болю у хворих на РС була пов'язана з більшим впливом саме на фізичний компонент якості життя.

Таким чином, в хворих на РС з больовими синдромами спостерігалася нижча якість життя ніж в хворих на РС без больових синдромів. Ця відмінність спостерігалася і в характеристиках фізичного, і в характеристиках психологічного компонентів якості життя, при чому найвиразніша відмінність спостерігалася в таких характеристиках якості життя, як рольові обмеження через фізичні проблеми та рольові обмеження через психологічні проблеми, що демонструє значні обмеження в працездатності і виконанні буденних справ в хворих на РС з болем. Хворі на РС, які мають 2-3 типи болю, мають ще нижчі показники більшості характеристик якості життя.

4.2. Вплив інтенсивності больових синдромів на формування структури якості життя у хворих на розсіяний склероз

Оскільки встановили, що рівень якості життя був нижчим у хворих на РС з болем ніж без нього, доцільно оцінити як впливають окремі характеристики

болю на формування структури якості життя у хворих на РС. Тому провели детальний аналіз впливу окремих характеристик больових синдромів на формування структури якості життя.

У хворих на РС з больовими синдромами оцінили інтенсивність середнього болю за місяць за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Для аналізу хворих на РС з больовими синдромами розділили на три групи за інтенсивністю болю: 0-3 бали – біль низької інтенсивності; 4-7 балів – біль середньої інтенсивності; 8-10 балів – біль високої інтенсивності.

Порівняння показників якості життя (%) залежно від середньої інтенсивності болю за місяць у хворих на РС представлені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Розподіл хворих на РС із болем різної інтенсивності за показниками якості життя (%)

Показники якості життя		Середній біль за місяць, бали						Порівняння поміж групами (p)		
		0-3 (n=25)		4-7 (n=57)		8-10 (n=22)		«0-3» з «4-7»	«0-3» з «8-10»	«4-7» з «8-10»
		Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3			
1	Фізичний компонент здоров'я	38,1	33,8; 48,5	31,8	28,1; 38,7	33,2	29,3; 38,7	0,006	0,028	0,755
1.1	Фізичне функціонування	60,0	35,0; 85,0	45,0	20,0; 80,0	42,5	26,3; 67,5	0,179	0,200	0,878
1.2	Рольові обмеження через фізичні проблеми	25,0	0; 75,0	0,0	0; 25,0	0,0	0; 25,0	0,046	0,173	0,713
1.3	Біль	57,5	55,0; 67,5	35,0	22,5; 45,0	23,8	20,6; 45,0	0,000	0,000	0,101
1.4	Загальний стан здоров'я	50,0	45,0; 60,0	40,0	25,0; 50,0	42,5	31,3; 55,0	0,005	0,202	0,323

Продовження таблиці 4.3

2	Психологічний компонент здоров'я	43,6	36,2; 49,9	37,8	32,4; 43,2	37,8	25,8; 44,1	0,028	0,046	0,596
2.1	Емоційне самопочуття	56,0	52,0; 68,0	48,0	36,0; 60,0	42,0	25,0; 55,0	0,009	0,004	0,275
2.2	Рольові обмеження через емоційні проблеми	33,3	0; 66,7	0,0	0; 66,7	0,0	0; 58,4	0,109	0,208	0,893
2.3	Соціальне функціонування	75,0	50,0; 87,5	62,5	50,0; 75,0	50,0	40,6; 75,0	0,082	0,123	0,769
2.4	Життєва активність	50,0	35,0; 55,0	35,0	25,0; 45,0	30,0	10,0; 40,0	0,002	0,002	0,135
3	Зміна здоров'я	50,0	25,0; 50,0	25,0	25,0; 50,0	50,0	25,0; 50,0	0,056	0,377	0,522

Як видно з таблиці 4.3, у хворих на РС, які мали середній біль за місяць низької інтенсивності (0-3 бали), більшість показників якості життя були достовірно вищими, окрім фізичного функціонування, рольових обмежень через емоційні проблеми, соціального функціонування, порівняно з хворими з більш вираженим болем (4 бали і більше за шкалою ВАШ).

Обидва узагальнюючих показники фізичного та психологічного здоров'я мали доведено вищі медіанні значення при найнижчих балах інтенсивності середньомісячного болю. Зокрема, фізичний компонент здоров'я – 38,1 % [33,8; 48,5] при 0-3 балах проти 31,8 % [28,1; 38,7], $p=0,01$ при 4-7 балах та 33,2 % [29,3; 38,7], $p=0,03$ при 8-10 балах, психологічний компонент здоров'я – 43,6 % [36,2; 49,9] проти 37,8 % [32,4; 43,2], $p=0,03$ та 37,8 % [25,8; 44,1], $p=0,05$ відповідно (табл. 4.3).

Аналізуючи відмінність в окремих характеристиках структури якості життя між хворими на РС з різною інтенсивністю болю, встановили, що статистично достовірна різниця ($p<0,05$) виявилася між групою хворих на РС з низькою інтенсивністю болю (0-3 бали) та помірною (4-7 балів) в 5 характеристиках якості життя: «Рольові обмеження через фізичні проблеми»,

«Життєва активність», «Емоційне самопочуття», «Біль» та «Загальний стан здоров'я». Між хворими з низькою інтенсивністю болю (0-3 бали) та високою (8-10 балів) така різниця ($p < 0,05$) була доведена при показниках трьох шкал: «Життєва активність», «Емоційне самопочуття» та «Біль». У хворих з помірною інтенсивністю болю (4-7 балів) та високою (8-10 балів) болем доведеної різниці між показниками якості життя не встановлено ($p > 0,05$).

У всіх трьох групах за середньою інтенсивністю болю протягом місяця найбільше значення було в шкали «Соціальне функціонування»: 75,0 % [50,0; 87,5] у групі 0-3 бали; 62,5 % [50,0; 75,0] у групі 4-7 балів; 50,0 % [40,6; 75,0]. На другому місці – «Фізичне функціонування»: 60,0% [35,0; 85,0], 45 % [20,0; 80,0], 42,5 % [26,3; 67,5] відповідно. На третьому – «Біль» - 57,5 % [55,0; 67,5] у групі 0-3 бали. Водночас у групах помірного та високоінтенсивного болю цей показник шкали був на 5-му місці зі значеннями 35,0 % [22,5; 45,0] та 23,8 % [20,6; 45,0] відповідно.

Найменше значення у всіх групах хворих на РС з різною інтенсивністю болю мав показник шкали «Рольові обмеження через фізичні проблеми»: 25,0 % [0;75,0], 0 % [0;25,0] та 0 % [0;25,0] відповідно.

На рисунку 4.3 представлені дані кореляційного зв'язку між інтенсивністю проявів середнього болю за місяць та характеристиками якості життя обстежених нами хворих на РС.

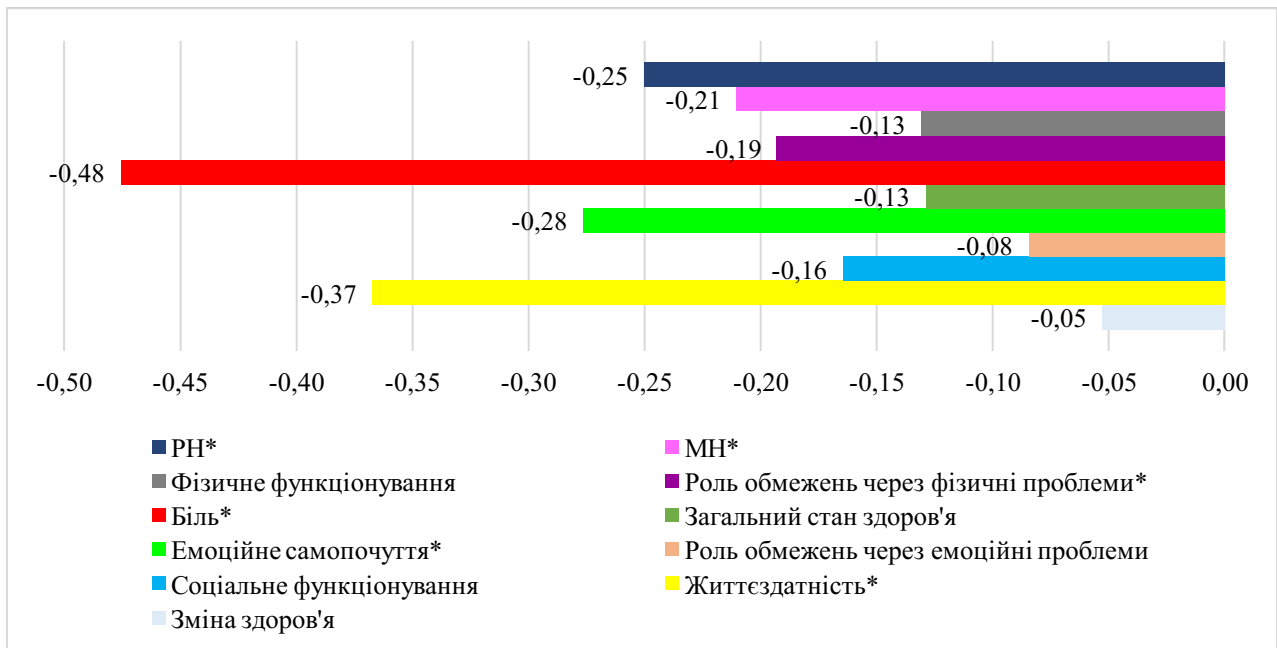


Рисунок 4.3 Дані кореляційного аналізу між середньою інтенсивністю болю у хворих на РС та характеристиками якості життя

Примітка: * - зв'язок доведений при $p < 0,05$.

Аналізуючи дані з таблиці 4.3 і рис. 4.3 можна дійти висновку, що інтенсивність болю впливає як на саму якість життя, так і на її окремі компоненти.

Аналізуючи дані з рис. 4.3, бачимо, що найвиразнішим був вплив на характеристику якості життя «Біль» - середньої сили зворотній зв'язок ($r = -0,48$; $p = 0,0001$), що демонструє те, що з збільшенням інтенсивності болю, саме біль збільшує свій вплив на обмеження активності хворого на РС.

Доведено взаємозв'язок між інтенсивністю болю та даними узагальнюючих показників якості життя, зокрема фізичним компонентом здоров'я та психологічним компонентом здоров'я. При збільшенні інтенсивності болю у хворих на РС знижується рівень фізичного компоненту здоров'я ($r_{РН} = -0,25$; $p = 0,01$) та психологічного компоненту здоров'я ($r_{МН} = -0,21$; $p = 0,03$). Вищі показники середньої інтенсивності болю протягом останнього місяця пов'язані з нижчими показниками таких характеристик якості життя, як «Життєздатність» (життєва активність) ($r = -0,37$; $p = 0,0001$), «Емоційне самопочуття» ($r = -0,28$; $p = 0,004$) та «Рольові обмеження через фізичні проблеми» ($r = -0,19$, $p = 0,047$).

Інші показники якості життя не мали доведених зв'язків із інтенсивністю проявів середнього болю за місяць ($p>0,05$).

На рисунку 4.4 представлено кореляційну взаємозалежність характеристики якості життя «Біль» з середньою інтенсивністю болю у хворих на РС.

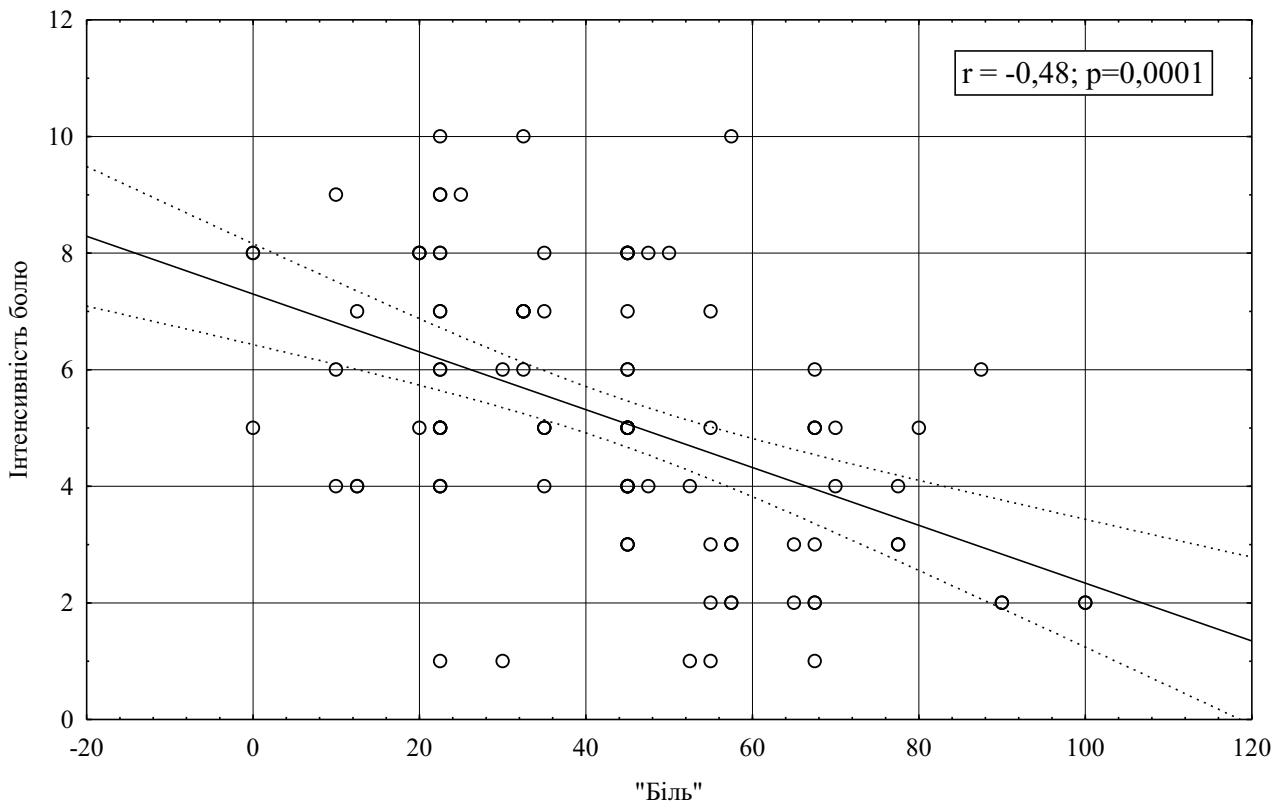


Рисунок 4.4 Розподіл хворих на РС за характеристикою якості життя «Біль» залежно від середньої інтенсивності болю

Як видно з рис. 4.4, рівень характеристики якості життя «Біль» знижувався при підвищенні середньої інтенсивності болю. Характеристика якості життя «Біль» є індикатором того, що саме больові синдроми впливають на якість життя, і їх вплив пов'язаний з інтенсивністю болю.

Таким чином, збільшення інтенсивності болю пов'язане зі зниженням характеристик фізичного і психологічного компонентів якості життя, при чому найвиразніший вплив спостерігався на показник біль, який є індикаторним щодо обмеження життєвої активності саме через відчуття болю і життєздатність, який відображає знесилення хворих на РС при збільшенні інтенсивності болю. При

тому, що біль впливає на якість життя при будь-якій інтенсивності, більшою мірою цей вплив стає відчутним, починаючи з болю середньої інтенсивності і з приблизно однаковою силою впливає біль при середній і високій інтенсивності. Це дає нам можливість оцінити біль середньої інтенсивності як такий, що більш суттєво впливає на якість життя, в порівнянні з болем легкої інтенсивності у хворих на РС, а при збільшенні інтенсивності понад середній рівень, ця якість вже практично не змінюється. Тому можна припустити, що лікування больових синдромів, яке дозволить знизити середню інтенсивність болю з середньої і високої до низької, може покращити якість життя хворих на РС, у яких є больові синдроми.

4.3. Характеристики структури якості життя у хворих на розсіяний склероз із різними типами больових синдромів

Проаналізували характеристики якості життя у хворих на РС з різними типами больових синдромів. Для поділу больових синдромів на типи, було використано класифікацію, яка базується на механізмі виникнення болю запропоновану Труїні і ін. [63], представлену і пронумеровану в розділі 3.4.

У таблиці 4.4 представлено порівняння показників фізичного, а у таблиці 4.5 - психологічного компонентів якості життя у хворих на РС залежно від типу болю.

Таблиця 4.4

Розподіл хворих на РС із різними типами болю за характеристиками фізичного компоненту якості життя (%)

Показники якості життя		1		2		3		4		5		6		7		8		10		11		12	
		Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3
1	Фізичний компонент здоров'я	31,8	27,4; 38,3	38,5	35,7; 42,0	33,4	28,5; 42,0	31,2	29,0; 33,9	25,4	24,8; 28,1	37,8	25,5; 43,8	37,3	31,2; 42,6	34,9	29,9; 38,6	32,5	29,6; 35,9	33,1	26,9; 37,5	30,4	25,3; 35,6
1.1	Фізичне функціонування	45,0	20,0; 60,0	70,0	66,25; 75,0	37,5	21,25; 73,75	37,5	20,0; 57,5	27,5	23,8; 33,8	50,0	26,3; 67,5	62,5	37,5; 83,8	55,0	30,0; 80,0	30,0	25,0; 60,0	30,0	20,0; 45,0	27,5	16,3; 38,8
1.2	Рольові обмеження через фізичні проблеми	0	0; 25	25,0	0; 56,3	0	0; 18,8	0	0; 6,3	0	0;0	25,0	0; 75,0	0	0; 50,0	0	0; 25,0	0	0;0	0	0; 37,5	0	0; 18,75
1.3	Біль	45,0	22,5; 51,3	22,5	21,9; 31,3	33,8	26,9; 42,5	38,8	30,0; 45,0	45,0	26,3; 55,0	26,3	15,0; 42,5	45,0	31,3; 46,3	32,5	22,5; 52,5	45,0	31,3; 52,5	35,0	22,5; 56,25	48,8	28,1; 54,4
1.4	Загальний стан здоров'я	35,0	30,0; 52,5	42,5	37,5; 53,8	42,5	26,3; 57,5	30,0	28,8; 35,0	40,0	27,5; 47,5	45,0	31,3; 60,0	37,5	32,5; 50,0	40,0	30,0; 55,0	40,0	30,0; 50,0	45,0	32,5; 57,5	52,5	46,3; 58,8

Таблиця 4.5

Розподіл хворих на РС із різними типами болю за характеристиками психологічного компоненту якості життя (%)

Показники якості життя		1		2		3		4		5		6		7		8		10		11		12	
		Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3
2	Психологічний компонент якості життя	37,6	33,4; 43,9	38,7	30,0; 46,0	31,1	24,4; 45,9	37,1	30,9; 40,4	40,7	35,0; 45,0	38,0	33,3; 42,1	31,7	29,5; 39,1	37,9	33,9; 43,2	35,4	28,0; 40,2	38,1	29,1; 47,4	46,4	40,3; 49,8
2.1	Емоційне само-почуття	48,0	38,0; 60,0	44,0	34,0; 58,0	38,0	25,0; 65,0	48,0	34,0; 61,0	56,0	37,0; 74,0	44,0	36,0; 55,0	34,0	28,0; 51,0	48,0	32,0; 56,0	44,0	26,0; 58,0	48,0	28,0; 62,0	52,0	52,0; 64,0
2.2	Рольові обмеження через емоційні проблеми	0	0; 33,3	16,7	0; 50,0	0	0; 0	0	0; 0	16,7	0; 33,3	16,7	0; 58,4	16,7	0; 66,7	0	0; 66,7	0	0; 16,7	0	0; 66,7	33,3	8,3; 58,4
2.3	Соціальне функціонування	62,5	50,0; 75,0	75,0	68,8; 78,1	62,5	40,6; 62,5	56,3	43,8; 68,8	62,5	40,6; 75,0	68,8	53,1; 84,4	56,3	46,9; 75,0	62,5	50,0; 75,0	62,5	37,5; 75,0	50,0	31,3; 81,3	56,3	50,0; 62,5
2.4	Життєздатність	35,0	25,0; 45,0	40,0	26,3; 48,8	27,5	20,0; 41,3	35,0	18,8; 46,3	35,0	30,0; 35,0	40,0	25,0; 48,8	32,5	25,0; 41,3	40,0	20,0; 45,0	30,0	15,0; 40,0	30,0	17,5; 45,0	45,0	41,3; 52,5
3	Зміна здоров'я	25,0	25,0; 50,0	50,0	50,0; 56,3	25,0	25,0; 50,0	42,5	32,5; 56,3	37,5	25,0; 56,3	25,0	25,0; 43,8	37,5	18,8; 50,0	35,0	25,0; 50,0	50,0	25,0; 50,0	25,0	25,0; 37,5	25,0	25,0; 25,0

Аналізуючи дані з таблиці 4.4, бачимо, що найнижчий показник фізичного компоненту якості життя був при 5 типі болю «Скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями» - 25,4 % [24,8; 28,1], низькі значення – при 12 типі «Інший біль» та 4 типі «Біль, пов'язаний з невритом зорового нерва» – 30,4 % [25,3; 35,6] та 31,2 % [29,0; 33,9] відповідно. При цьому, порівняно високі значення показників фізичного компоненту якості життя були при другому типі больового синдрому «Тригемінальна невралгія» - 38,5 % [35,7; 42,0], а також при 6 типі «Біль у спині» та 7 типі «Мігрень» - 37,8 % [25,5; 43,8] та 37,3 % [31,2; 42,6] відповідно.

Найнижче значення психологічного компоненту якості життя виявили при 3 типі болю «Феномен Лермітта» – 31,1 % [24,4; 45,9], також низькими були показники 7 типу «Мігрень» та 10 типу «Болючі тонічні спазми» – 31,7 % [29,5; 39,1] та 35,4 % [28,0; 40,2] відповідно. При цьому, порівняно високі показники психологічного компоненту якості життя виявили при 12 типі болю «Інший біль» - 46,4 % [40,3; 49,8], при 5 типі «Скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями» та 2 типі «Тригемінальна невралгія» - 40,7 % [35,0; 45,0] та 38,7 % [30,0; 46,0] (табл.4.5).

Таким чином, хворі на РС з другим типом болю “Тригемінальна невралгія” мали порівняно високі показники обох узагальнюючих компонентів якості життя, а значення характеристик якості життя коливалось від 16,7 % [0; 50,0] до 75,0 % [68,8; 78,1]. Це, ймовірно, пов'язано з приступоподібним характером тригемінальної невралгії і нетривалістю нападів, що не враховується дескрипторами SF-36.

Узагальнюючи, можна відзначити, що найнижчі показники якості життя в фізичному та психологічному компоненті різнилися. Зокрема низький рівень фізичного компоненту якості життя був характерним для хворих на РС з скелетно-м'язовим болем, індукованим постуральними аномаліями, тоді як психологічного – для хворих на РС з феноменом Лермітта, який мав найнижчі значення по шкалах у межах від 0 % [0; 18,8] до 62,5 % [40,6; 62,5].

Оцінюючи рівень показників якості життя у хворих на РС залежно від типу болю за характеристиками, встановили, що найвищими при усіх типах болю були значення «Соціального функціонування»: від 50,0 % [31,3; 81,3] (тип 11) до 75,0 % [68,8; 78,1] (тип 2). На другому місці за значенням часток показників якості життя було «Емоційне самопочуття» - від 34,0 % [28,0; 51,0] (тип 7) до 56,0 % [37,0; 74,0] (тип 5); на третьому – «Фізичне функціонування» - від 27,5 % [16,3; 38,8] (тип 12) до 70,0 % [66,3; 75,0] (тип 2).

Встановили що найнижчі рівні якості у хворих на РС з больовими синдромами відзначались в характеристиці «Рольові обмеження через фізичні проблеми» - більшість (9 з 11) типів болю мали середнє значення цієї характеристики якості життя - 0 %, лише при тригемінальній невралгії та болю в спині – 25,0 %. Низькі значення показників виявили також в характеристиці «Рольові обмеження через емоційні проблеми» - у хворих на РС з 6 з 11 типів болю значення було 0 %, при чотирьох типах болю (2, 5, 6, 7) – 16,65 % та при типі 12 – 33,3 %.

Таким чином, низькі показники характеристик психологічного компоненту якості життя характерні для хворих на РС з больовими синдромами які супроводжуються періодичними інтенсивними нападами болю, такими, як феномен Лермітта, мігрень та болючі тонічні спазми. При цьому найнижчий показник фізичного компоненту якості життя був при скелетно-м'язовому болі, індукованому постуральними аномаліями, який виникає на пізніх стадіях захворювання.

4.4. Вплив виду больового синдрому на формування характеристик якості життя у хворих на розсіяний склероз

Порівняли середні значення характеристик якості життя хворих на РС залежно від виду болю (нейропатичний, ноцицептивний, невизначений), відповідно до даних, отриманих з опитувальника Pain Detect (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Розподіл хворих на РС із різними видами больових синдромів за характеристиками якості життя

Показники якості життя	1 - Нейропатичний		2 - Ноцицептивний		3 - Невизначений		p		
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	1 з 2	1 з 3	2 з 3
Фізичний компонент здоров'я	32,4	28,4; 37,9	37,2	30,4; 43,8	31,9	30,0; 39,1	0,07	0,79	0,28
Фізичне функціонування	40,0	25,0; 58,8	60,0	30,0; 80,0	40,0	20,0; 80,0	0,15	0,93	0,23
Роль обмежень через фізичні проблеми	0	0; 0	0	0; 50,0	0	0; 50,0	0,02	0,07	0,73
Біль	33,8	20,0; 45,0	45,0	22,5; 67,5	45,0	31,3; 47,5	0,001	0,08	0,27
Загальний стан здоров'я	35,0	28,8; 45,0	50,0	35,0; 60,0	45,0	35,0; 55,0	0,01	0,053	0,52
Психологічний компонент здоров'я	32,3	26,2; 37,5	40,9	35,2; 47,4	39,8	34,9; 45,9	0,001	0,001	0,79
Емоційне самопочуття	36,0	28,0; 52,0	56,0	40,0; 68,0	52,0	44,0; 60,0	0,001	0,001	0,80
Роль обмежень через емоційні проблеми	0	0; 33,3	33,3	0; 66,7	33,3	0; 50,0	0,01	0,09	0,30
Соціальне функціонування	50,0	25,0; 62,5	75,0	50,0; 87,5	62,5	50,0; 81,3	0,003	0,13	0,37
Життєва активність	25,0	13,8; 41,3	40,0	30,0; 55,0	35,0	27,5; 45,0	0,002	0,042	0,35
Зміна здоров'я	37,5	0; 50,0	25,0	25,0; 50,0	25,0	25,0; 50,0	0,28	0,99	0,32

Аналізуючи дані з таблиці 4.6, бачимо, що хворі на РС із нейропатичним видом болю мають достовірно нижчі рівні більшості характеристик якості життя окрім фізичного компоненту здоров'я, фізичного функціонування та зміни здоров'я, в порівнянні з хворими на РС із ноцицептивним видом болю ($p < 0,05$). Тому проаналізували вплив рівня прояву нейропатичного компоненту болю (за балами Pain Detect) на характеристики якості життя хворих на РС з больовими синдромами. Результати цього кореляційного аналізу представлені на рис. 4.6.

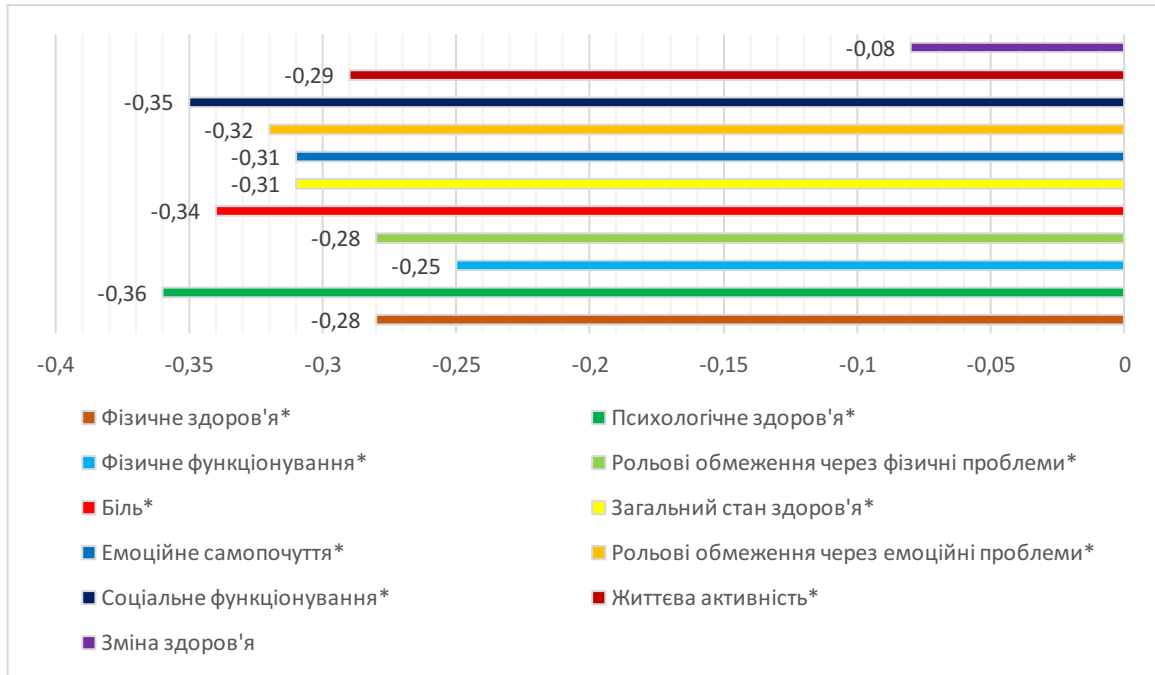


Рис. 4.6 Дані кореляційного аналізу між рівнем прояву нейропатичного компоненту болю і характеристиками якості життя у хворих на РС з больовими синдромами

Примітка: * - зв'язок доведений при $p < 0,05$.

Як видно з рис. 4.6, збільшення рівня прояву нейропатичного компоненту пов'язане зі зниженням всіх характеристик якості життя, окрім зміни здоров'я ($p < 0,05$), що ще раз демонструє що наявність нейропатичного болю і рівень прояву нейропатичного компоненту впливають на зниження якості життя.

Отже, попередження виникнення нейропатичного болю, його ефективна діагностика з відповідним лікуванням є важливим напрямком роботи з хворими на РС, що може допомогти підвищити їх якість життя.

Висновки до розділу 4

Багато хворих на РС вважали, що больові синдроми відіграють значну роль в структурі їх захворювання. Так, 37,5% хворих на РС і 43,3% хворих на РС з больовими синдромами вважали біль найбільш турбуючим синдромом свого захворювання.

Продемонстрували, що у хворих на РС з больовими синдромами такі характеристики якості життя, як узагальнюючий фізичний компонент якості життя, рольові обмеження через фізичні проблеми, біль, загальний стан здоров'я, емоційне самопочуття, рольові обмеження через емоційні проблеми і життєва активність були достовірно нижчими ніж у хворих на РС без болю. Так, фізичний компонент якості життя у хворих на РС з больовими синдромами мав в 1,34 рази нижчий показник ніж у хворих на РС без больових синдромів - 33,9 % [29,8; 39,7] проти 45,3 % [38,1; 56,3] відповідно ($p < 0,001$).

Серед шкал якості життя у хворих на РС з больовими синдромами найнижчими були показники «Рольові обмеження через фізичні проблеми» та «Рольові обмеження через емоційні проблеми», серединні значення яких дорівнювали 0, тоді як у групі хворих без болю серединне значення цих показників було 37,5 % та 66,7 ($p < 0,01$) відповідно. Це вказує на те, що больові синдроми впливають на фізичний та емоційний стан хворих на РС, які людина реалізує в рамках своєї соціальної взаємодії, обмежуючи можливості виконання роботи або іншої повсякденної діяльності хворим, що, в свою чергу, призводить до зниження працездатності.

Виявили, що наявність 2-3 типів болю в хворого на РС була пов'язана з нижчими показниками більшості характеристик якості життя порівняно з хворими на РС з одним типом болю ($p < 0,05$). При цьому визначили, що найбільша різниця серед показників якості життя спостерігалася в фізичному компоненті якості життя, а саме в характеристиці «Фізичне функціонування», показник цієї характеристики якості життя в хворих на РС з 2-3 больовими синдромами був в 1,8 рази нижчим: 30,0 % [20,0; 57,5] проти 55,0 % [35,0; 80,0]

($p=0,01$). Це демонструє що наявність 2-3 типів болю пов'язане з обмеженням можливостей фізичних навантажень.

Визначили, що інтенсивність болю впливала на формування структури якості життя. Збільшення інтенсивності болю було пов'язане зі зниженням характеристик фізичного і психологічного компонентів якості життя, при чому найвиразніший вплив спостерігався в характеристиці біль ($r = -0,48$; $p=0,0001$), яка є індикаторною щодо обмеження життєвої активності, саме через відчуття болю, а також в характеристиці життєздатність ($r = -0,37$; $0,0001$), яка відображає знесилення хворих на РС при збільшенні інтенсивності болю.

У хворих на РС, які мали низьку середню інтенсивність болю (0-3 бали), більшість показників якості життя були достовірно вищими, порівняно з хворими з більш вираженим болем (4 бали і більше за шкалою ВАШ). Це дає нам можливість оцінити біль середньої інтенсивності, як такий, що більш суттєво впливає на якість життя, в порівнянні з болем легкої інтенсивності у хворих на РС, а при збільшенні інтенсивності понад середній рівень, ця якість вже практично не змінюється. Тому можна припустити, що лікування больових синдромів, яке дозволить знизити середню інтенсивність болю з середньої і високої до низької, може покращити якість життя хворих на РС, у яких є больові синдроми.

Встановили, що найнижчі значення психологічного компоненту якості життя виявили у хворих на РС з больовими синдромами які характеризуються різкими нападами інтенсивного болю, такими, як феномен Лермітта – 31,1 % [24,4; 45,9], Мігрень та Болючі тонічні спазми – 31,7 % [29,5; 39,1] та 35,4 % [28,0; 40,2] відповідно. Найнижчий показник фізичного компоненту якості життя був при скелетно-м'язовому болі, індукованому постуральними аномаліями – 25,4 % [24,8; 28,1], низькі значення були також при болі, пов'язаному з невритом зорового нерва – 31,2 % [29,0; 33,9] та при іншому болі 30,4 % [25,3; 35,6].

Хворі на РС із нейропатичним видом болю мають достовірно нижчі рівні більшості характеристик якості життя в порівнянні з хворими на РС із ноцицептивним видом болю ($p<0,05$), а збільшення рівня прояву нейропатичного

компоненту пов'язане зі зниженням всіх характеристик якості життя, окрім зміни здоров'я ($p < 0,05$). Це робить попередження, діагностику та лікування нейропатичних больових синдромів важливим напрямком діагностики і терапії, що може покращити якість життя хворих на РС з больовими синдромами.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Негрич ТІ, Боженко НЛ, Боженко МІ. Вплив інтенсивності та нейропатичного компонента болю на якість життя хворих на розсіяний склероз. Запорізький медичний журнал. 2021;23(5):628-635.

2. Боженко МІ. Характеристики якості життя хворих на розсіяний склероз залежно від типу больового синдрому. Міжнародний неврологічний журнал. 2020;16(7):16-22.

3. Боженко МІ. Місце болю в структурі неврологічних симптомів у хворих на розсіяний склероз та характеристики, які впливають на пріоритизацію болю пацієнтом. Український неврологічний журнал. 2021;(1-2):19-24.

4. Vozhenko M, Nehrych T. Pain as a first and one of the most disturbing symptoms of multiple sclerosis. Abstract book of EFIC Congress 2019 - Pain in Europe XI:9.

5. Боженко МІ, Негрич ТІ, Боженко НЛ. Больові синдроми як важливий елемент у формуванні структури якості життя пацієнтів із розсіяним склерозом. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2020;8(1-2):98.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХО-ЕМОЦІЙНИХ ТА СОЦІАЛЬНИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ З БОЛЬОВИМИ СИНДРОМАМИ

Актуальною на сьогоднішній день є біопсихосоціальна модель болю, яка розглядає біль, як багатовимірну динамічну взаємодію між біологічними, психологічними та соціальними факторами, які взаємно впливають один на одного [13, 176]. Давно відомо, що депресія, тривога, погані соціальні умови, можуть бути наслідком хронічного болю, але погано вивченим є вплив депресії, тривоги, соціальних факторів на формування болю [120, 122, 177]. В серпні 2020 року року, вперше за 40 років було переглянута визначення болю міжнародною асоціацією з вивчення болю (IASP). Відповідно до нового визначення, біль є неприємним відчуттям і емоційним переживанням, а акцент в його формуванні робиться саме на індивідуальному сприйнятті болю, через призму психо-соціальних факторів [54, 55].

Тривога і депресія, як і больові синдроми, є одними з найпоширеніших синдромів серед хворих на РС. Відповідно до наявних на сьогодні даних, можна припустити, що коморбідність болю та депресії або болю і тривоги буде зустрічатися у приблизно третини хворих на РС [120, 177–179]. Дуже важко виділити характер взаємозв'язку між тривогою і депресією та болем. На сьогодні не існує даних, які дозволили б нам стверджувати, що біль є проявом симптоматичної структури тривоги чи депресії, чи навпаки тривога і депресія спровоковані болем. Тому, враховуючи сучасні досягнення в розумінні нейрофізіології, ми розглядаємо ці синдроми, як такі що мають спільні складові нетворків, зміни діяльності яких пов'язані з виникненням цих синдромів. Подальше дослідження взаємозв'язків між цими синдромами дасть можливість зрозуміти клінічні характеристики цих нетворків, що в поєднанні з можливостями математичного моделювання і нейровізуалізації дозволить об'єктивізувати феномен болю і спрогнозувати його характеристики, що в свою

чергу покращить діагностичні можливості і відкриє нові можливості в персоніфікації лікування.

Провели оцінку психо-емоційного статусу хворих на РС з больовими синдромами з попередньої вибірки, шляхом аналізу рівнів тривоги і депресії. Дослідження рівнів тривоги та депресії у хворих на РС проводилось за допомогою госпітальної шкали тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Характеристики рівня тривоги у хворих на РС з больовими синдромами представлені на рисунку 5.1.

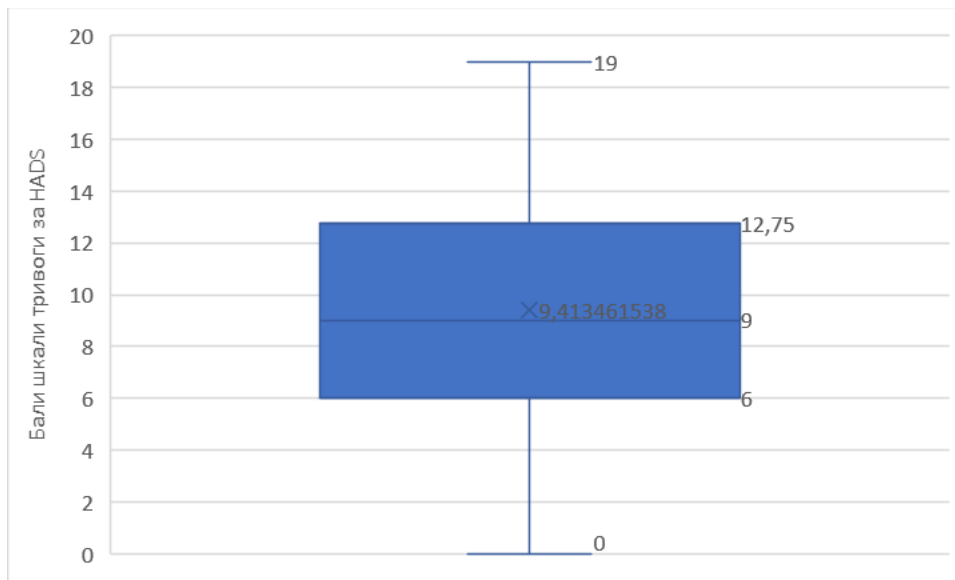


Рис. 5.1 Рівень тривоги у хворих на РС з больовими синдромами (бали)

Як видно з рис. 5.1, медіана рівня тривоги у обстежених нами хворих на РС склала 9 [6; 12,75] балів за шкалою HADS. Показник 9 балів за шкалою HADS відповідає субклінічному рівню тривоги, що свідчить про те, що значна кількість хворих на РС з больовими синдромами мали субклінічний і клінічний рівні тривоги. Частка хворих на РС з больовими синдромами з клінічно вираженою тривогою склала 36,5%, а в 29,8% спостерігався субклінічний рівень тривоги.

Характеристики рівня депресії у хворих на РС з больовими синдромами представлені на рисунку 5.2.

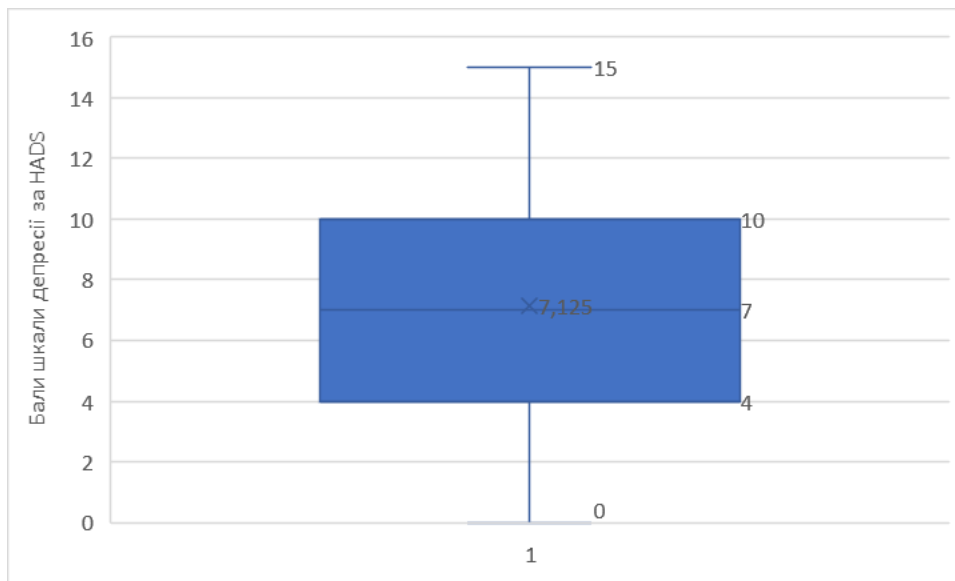


Рис. 5.2 Рівень депресії у хворих на РС з больовими синдромами (бали)

Як видно з рис. 5.2, медіана рівня депресії склала 7 [4; 10] балів за шкалою HADS. Серед хворих на РС з больовими синдромами 26,0% хворих мали субклінічно виражену депресію і 19,2% клінічно виражену депресію.

Таким чином серед хворих на РС з больовими синдромами спостерігаються високі рівні тривоги і депресії.

5.1. Тривога та депресія у хворих на розсіяний склероз з больовими синдромами, їх вплив на сприйняття та формування структури болю

Проаналізували зв'язок основних характеристик перебігу РС з рівнями тривоги та депресії, врахували вік пацієнтів, вік початку РС, кількість загострень за останній рік і останні 3 роки. Ці дані представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Взаємозв'язок рівнів тривоги і депресії з віком, основними характеристиками перебігу РС у хворих на РС з больовими синдромами

Показники	Тривога		Депресія	
	r	p	r	p
Вік пацієнта	0,16	0,11	0,30	0,002
Вік початку РС	0,10	0,31	0,24	0,01
Кількість загострень за 3 роки	0,24	0,01	0,40	0,001
Кількість загострень за останній рік	0,21	0,03	0,26	0,01

Аналізуючи дані, представлені в таблиці 5.1, бачимо що є прямий статистично достовірний взаємозв'язок рівня тривоги з кількістю загострень за 3 роки ($r=0,24$; $p=0,01$) і за останній рік ($r=0,21$; $p=0,03$), а депресії із віком хворих на РС ($r=0,30$; $p=0,002$), віком початку РС ($r=0,24$; $p=0,01$) та кількістю загострень за 3 роки і за останній рік. Найбільшої сили взаємозв'язок встановили між рівнем депресії та кількістю загострень за останні 3 роки ($r=0,40$; $p=0,001$). Отримані результати демонструють, що рівні тривоги та депресії ростуть разом з прогресуванням захворювання, а депресія ще й більш характерна для пацієнтів більш зрілого віку.

Оцінили, як тривога і депресія пов'язані з характеристиками інтенсивності та локалізацією болю. Дані зв'язку тривоги і депресії з характеристиками інтенсивності і локалізації болю представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Взаємозв'язок рівнів тривоги і депресії з характеристиками інтенсивності і локалізації болю у хворих на РС з больовими синдромами

Показники	Тривога		Депресія	
	r	p	r	p
Біль зараз, бали за ВАШ	0,08	0,39	0,11	0,28
Найсильніший біль за місяць, бали за ВАШ	0,13	0,17	0,17	0,08
Середній біль за місяць, бали за ВАШ	0,21	0,03	0,20	0,03
Локалізація болю				
голова	0,11	0,26	0,05	0,58
плечі, спина	0,22	0,03	0,10	0,29
ноги	0,09	0,36	0,19	0,051
руки	0,22	0,03	0,11	0,25

Як видно з таблиці 5.2, рівні тривоги і депресії у обстежених нами хворих на РС з больовими синдромами взаємопов'язані з середньою інтенсивністю болю за місяць ($r=0,21$; $p=0,03$) та не мають статистично значущого взаємозв'язку з болем на момент огляду та найінтенсивнішим болем за останній місяць. Це

демонструє, що саме сприйняття середньої інтенсивності болю протягом місяця має найтісніший взаємозв'язок з психо-емоційним станом пацієнта, а отже може мати емоційне забарвлення. Аналізуючи дані з таблиці 5.4 ми також бачимо, що локалізація болю в руках, плечах і спині пов'язана з вищими рівнями тривоги ($p < 0,05$).

Встановили, що рівень тривоги був достовірно вищим у хворих на РС із 2-3 типами болю, ніж у хворих на РС з одним типом болю: 12,0 [8,0; 14,0] балів проти 8,0 [5,0; 11,0] балів, $p = 0,002$. При цьому частка пацієнтів групи з 2-3 типами болю із клінічно вираженою тривогою була в 2,1 рази більшою, ніж у хворих з одним типом болю: $53,8 \pm 8,0$ % проти $26,2 \pm 5,5$ %, $p = 0,005$.

Рівень депресії не мав значної різниці між цими групами хворих на РС ($p > 0,05$). Отже, у хворих з 2-3 типами болю вищі рівні тривоги ніж у хворих з одним типом болю, що, ймовірно, може мати зв'язок з формуванням больового досвіду, пов'язаного з наявністю іншого типу болю в анамнезі.

Оцінили вплив тривоги і депресії на формування видової структури больових синдромів. Хворих було розподілено на групи з нейропатичним, ноцицептивним і невизначеним видом болю, відповідно до результатів отриманих з опитувальника Pain Detect. Медіанні значення тривоги та депресії були найвищими у пацієнтів із нейропатичним видом болю, порівняно з ноцицептивним видом: 11,5 [9,0; 15,3] балів проти 8,0 [5,0; 10,0] балів ($p < 0,0001$), щодо тривоги та 9,5 [6,0; 12,0] балів проти 6,0 [3,0; 9,0] балів ($p = 0,01$) щодо депресії.

Хворих було розподілено на групи за видом болю і рівнем прояву тривоги і депресії. Цей розподіл представлено в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Розподіл хворих на РС з різними видами больових синдромів за рівнем тривоги та депресії у хворих (%)

Показники	1 - Нейропатичний		2 - Ноцицептивни й		3 - Невизначений		р		
	n	P±m _p	n	P±m _p	n	P±m _p	1 з 2	1 з 3	2 з 3
Тривога									
0-7 немає	6	18,8±6,9	24	49,0±7,1	5	21,7±8,6	0,01	0,78	0,03
8-10 субклінічно виражена	8	25±7,7	14	28,6±6,5	9	39,1±10,2	0,72	0,26	0,37
11 і більше клінічно виражена	18	56,3±8,8	11	22,4±6,0	9	39,1±10,2	0,002	0,21	0,14
Депресія									
0-7 немає	10	31,3±8,2	32	65,3±6,8	15	65,2±9,9	0,003	0,01	0,99
8-10 субклінічно виражена	10	31,3±8,2	10	20,4±5,8	7	30,4±9,6	0,27	0,95	0,35
11 і більше клінічно виражена	12	37,5±8,6	7	14,3±5,0	1	4,3±4,3	0,02	0,004	0,21

Як видно з таблиці 5.3, частка пацієнтів із клінічно вираженою тривогою була найвищою серед хворих на РС із нейропатичним видом болю 56,3%±8,8% проти 22,4%±6,0% при ноцицептивному, $p=0,002$. Аналогічна ситуація спостерігалася щодо хворих з клінічно вираженою депресією, частка пацієнтів із якою була найвищою в групі з нейропатичним видом болю 37,5%±8,6%, проти 14,3%±5,0% при ноцицептивному, $p=0,02$. При цьому частка хворих на РС без ознак тривоги і депресії суттєво більша серед хворих з ноцицептивним видом болю ($p<0,05$).

Візуалізацію кореляційного зв'язку між тривогою і депресією та

нейропатичним видом болю представлено на рисунках 5.3 та 5.4.

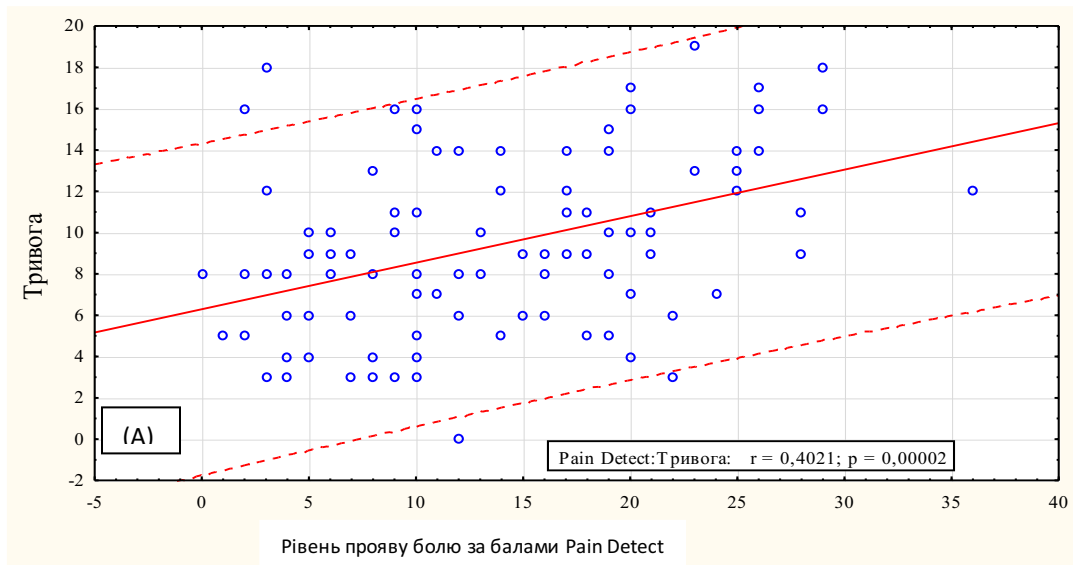


Рис. 5.3 Кореляційний зв'язок між рівнем прояву нейропатичного виду болю у хворих на РС за балами Pain Detect та рівнем тривоги

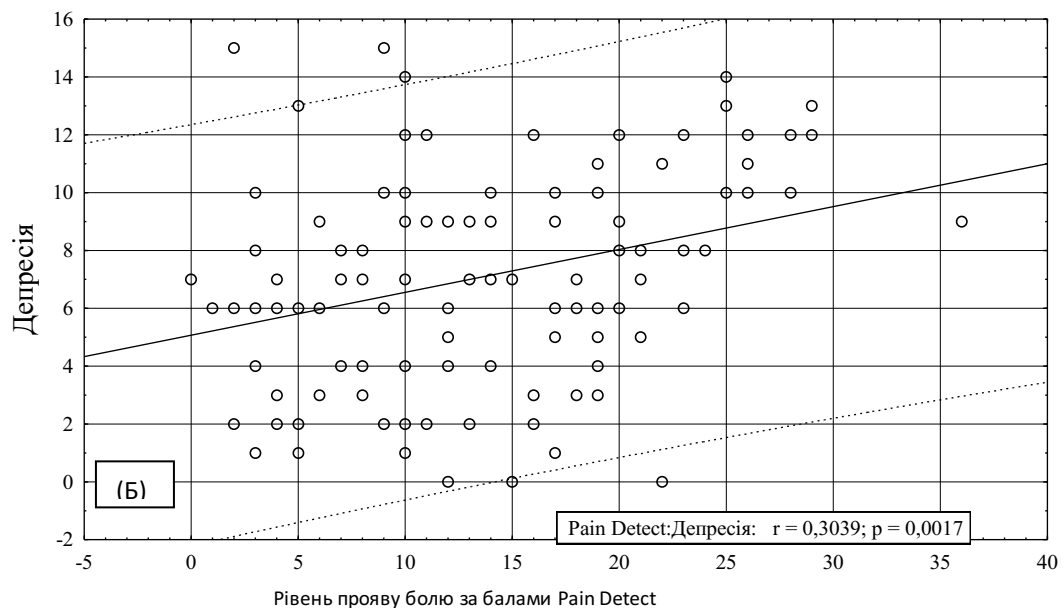


Рис. 5.4 Кореляційний зв'язок між рівнем прояву нейропатичного виду болю у хворих на РС за балами Pain Detect та рівнем депресії

Аналізуючи дані представлені на рисунках 5.3 і 5.4, бачимо наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнями тривоги і депресії та ступенем прояву нейропатичного виду болю у хворих на РС ($r=0,40$; $p<0,001$ з тривогою,

та $r=0,30$; $p=0,002$ з депресією відповідно). Отримані дані чітко демонструють зростання рівня прояву нейропатичного виду болю при збільшенні рівнів тривоги і депресії.

Важливо оцінити чи патерни перебігу больових синдромів мають взаємозв'язки з рівнями тривоги і депресії. Для цього хворих на РС з больовими синдромами розподілили на групи за 4 типовими патернами перебігу болю, представленими в розділі 3.3.

Результати аналізу показників тривоги й депресії у пацієнтів з різними типовими патернами показали, що рівень тривоги не мав значної відмінності в пацієнтів цих груп, проте, рівень депресії був найвищим у пацієнтів із 4 типовим патерном (постійний нападаподібний біль): 9,0 [5,0; 12,0] балів ($p=0,03$ із 3 патерном). Так само, як і частка пацієнтів із клінічно вираженою депресією була найвищою (в 2,0-4,4 рази) при 4 типовому патерні – $35,3 \pm 8,2$ % ($p=0,02$ із 3 патерном). Взаємозв'язок вищих рівнів прояву депресії та 4 патерна також підтверджується наявністю прямого кореляційного зв'язку між ними ($r=0,20$; $p=0,04$). При інших патернах доведеної різниці між показниками депресії у групах не встановили.

Для кращого розуміння впливу тривоги і депресії на формування структури больових синдромів, використали опитувальник SF-MPQ-2, який демонструє інтенсивність прояву кожного з 4 компонентів болю (тривалий, різкий, афективний, нейропатичний). Результати проведеного кореляційного аналізу між показниками тривоги і депресії та компонентами структури болю, представлено в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Кореляційний зв'язок між рівнями тривоги і депресії та показниками характеристик болю за SF-MPQ-2 у хворих на РС

Види болю	Тривога		Депресія	
	r	p	r	p
SF-MPQ-2	0,51	0,001	0,38	0,001
Тривалий	0,46	0,001	0,34	0,001
Різкий	0,38	0,001	0,26	0,01
Афективний	0,57	0,001	0,40	0,001
Нейропатичний	0,37	0,001	0,34	0,001

Аналізуючи дані представлені в таблиці 5.4, бачимо достовірний кореляційний зв'язок між тривогою і депресією і всіма компонентами структури больових синдромів. Найбільш виражений прямий кореляційний зв'язок спостерігався між тривогою і депресією та афективним компонентом болю: $r=0,57$, $p=0,001$ з тривогою, $r=0,40$, $p=0,001$ з депресією.

Таким чином, серед хворих на РС з больовими синдромами спостерігаються високі рівні тривоги і депресії. Привертає увагу те, що найвищі рівні депресії характерні для постійного нападаподібного болю і серед хворих на РС з цим патерном болю, значна частина має депресію. При цьому, ми бачимо виразний взаємозв'язок між тривогою і депресією та всіма компонентами болю за SF-MPQ-2, що демонструє вплив тривоги і депресії на формування характеристик болю. Найвиразніший вплив прослідковується на афективний і нейропатичний компоненти болю, що в значній мірі відображає індивідуальний характер сприйняття болю через характеристики психо-емоційного стану, як важливої складової біопсихосоціальної моделі болю.

5.2. Вплив соціальних факторів на сприйняття болю та їх взаємозв'язок з характеристиками перебігу розсіяного склерозу

Вивчили основні соціальні фактори, які потенційно можуть відігравати важливу роль у формуванні індивідуальних характеристик больового досвіду. Першим таким фактором був рівень освіти. Провели аналіз рівня освіти у хворих на РС залучених у дослідження. За рівнем освіти хворих розділили на 3 групи: з середньою освітою, з неповною вищою і вищою освітою. Результати аналізу порівняння хворих з різним рівнем освіти за ступенем проявів тривоги та депресії не показали статистично значущої відмінності між групами.

Встановили, що медіанні показники тривоги були найвищими у пацієнтів із неповною вищою освітою – 10,0 [9,0; 10,0] балів, найнижчим – із вищою освітою – 8,0 [6,0; 11,0] балів, проте, відмінність між групами не була статистично достовірною ($p > 0,05$). Отже, медіанні показники всіх груп за рівнем освіти відповідають субклінічній тривозі і суттєво не різняться.

Медіанні показники депресії були найвищими у хворих на РС з середньою освітою – 8,0 [6,0; 11,0] балів, що відповідає субклінічній депресії, тоді як в пацієнтів із вищою освітою – на рівні норми 6,0 [4,0; 9,0] балів, проте, різниця між цими групами теж не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Попри відсутність статистично достовірної різниці між групами за рівнем депресії, наявна відмінність в градації клінічних проявів депресії (відсутність і субклінічна депресія) дає можливість припустити наявність статистично значущої різниці при розподілі хворих на групи за рівнем освіти і рівнем клінічного прояву депресії. Тому хворих на РС з больовими синдромами було розподілено на групи. Цей розподіл представлено на рисунку 5.5.

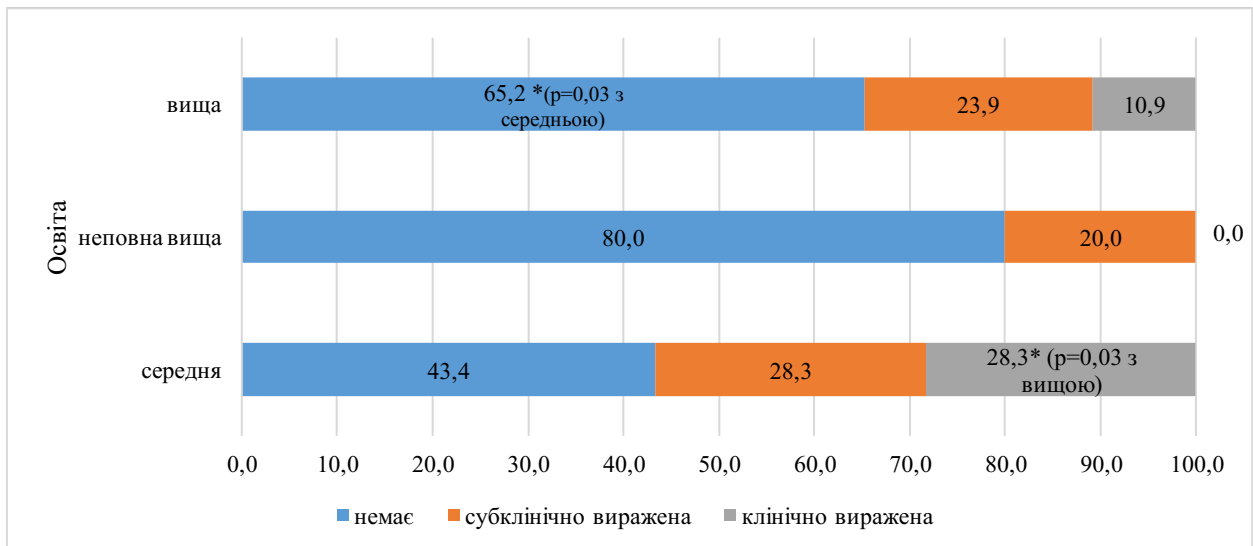


Рис. 5.5 Розподіл хворих на РС з больовими синдромами (%) за рівнем прояву депресії залежно від рівня освіти

Примітка.* - статистично достовірна відмінність між групами при $p < 0,05$.

Як видно з рисунку 5.5, частка пацієнтів із клінічно вираженою депресією була найвищою у групі з середньою освітою ($28,3 \pm 6,2$ %, $p = 0,03$ з вищою освітою). І, навпаки, частка пацієнтів без проявів депресії була найвищою серед хворих на РС з вищою освітою. Інших статистично значущих відмінностей у цих групах за вираженістю депресії не виявлено ($p > 0,05$).

Розподіл хворих на РС за рівнем освіти залежно від проявів тривоги представлено на рисунку 5.6.

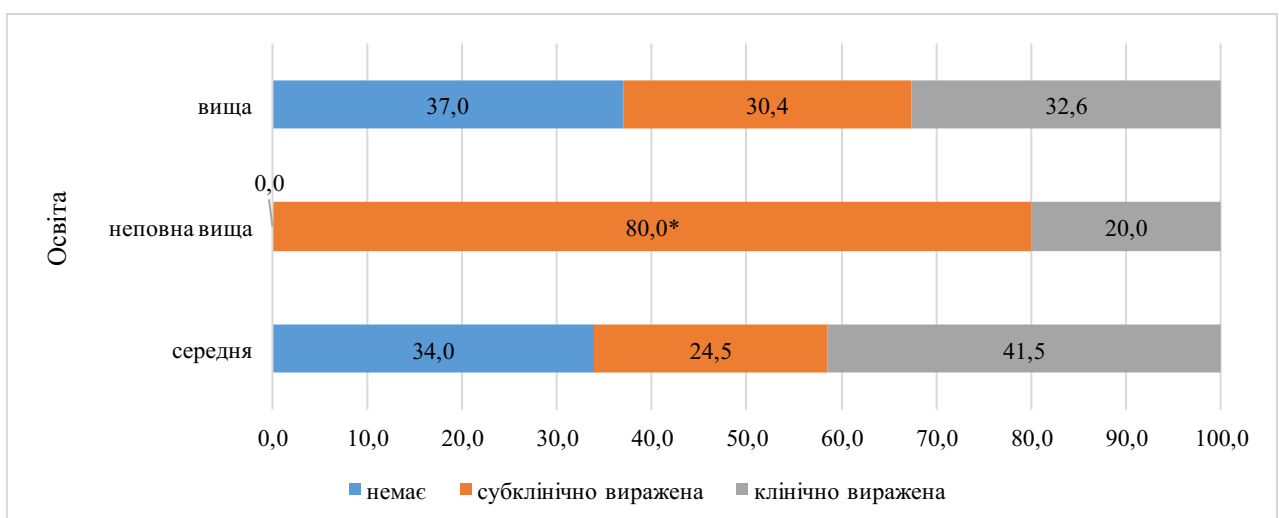


Рис. 5.6 Розподіл хворих на РС з больовими синдромами (%) за рівнем прояву тривоги залежно від рівня освіти

Примітка.* - статистично достовірна відмінність між групами при $p < 0,05$.

Як видно з рисунку 5.6, серед хворих на РС з больовими синдромами та неповною вищою освітою найбільша частка хворих мала субклінічно виражену тривогу ($80,0 \pm 17,9$ %, $p < 0,05$). Інших відмінностей при порівнянні розподілу часток хворих за вираженістю тривоги і рівнем освіти не виявили ($p > 0,05$).

Цікавою знахідкою було те, що у хворих на РС з больовими синдромами встановили наявність кореляційного зв'язку між рівнем освіти і кількістю загострень РС за 3 роки. Так, хворі на РС з больовими синдромами, які мають вищу освіту мали меншу кількість загострень ($r = -0,23$, $p = 0,02$). Це може бути пов'язаним з кращим розумінням захворювання і, відповідно, дотриманням рекомендацій лікуючого лікаря.

Оцінка рівня освіти у хворих на РС показала, що в групі хворих, в яких біль був найбільш турбуючим синдромом, було більше хворих із середньою освітою, ніж у групі хворих, в яких біль не був найбільш турбуючим синдромом: $51,0 \pm 4,9$ % проти $31,3 \pm 11,6$ % відповідно, хоча різниця не була статистично значущою ($p = 0,14$). І, навпаки, серед хворих в яких біль не був найбільш турбуючим синдромом, дещо більша частка мала вищу освіту: $56,3 \pm 12,4$ % проти $44,2 \pm 4,9$ % ($p = 0,37$).

Характеристики інтенсивності болю, залежно від рівня освіти, представлені у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Розподіл хворих на РС з больовими синдромами з різним рівнем освіти залежно від характеристик інтенсивності болю (Me [Q1; Q3])

Показники	Середня освіта - 1		Неповна вища - 2		Вища - 3		р значення за Манна-Уїтні		
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	1 з 2	1 з 3	2 з 3
Біль зараз, бали за ВАШ	5	3; 7	2	0; 2	4	2; 5,8	0,04	0,21	0,14
Найсильніший біль за місяць, бали за ВАШ	7	5; 9	9	9; 10	7	5; 8	0,04	0,43	0,01
Середній біль за місяць, бали за ВАШ	5	4; 7	4	3; 5	5	3; 7	0,36	0,46	0,69

Як видно з таблиці 5.5, всі показники інтенсивності болю у хворих на РС не різнилися між групами з середньою та вищою освітами ($p > 0,05$).

Хворих на РС з больовими синдромами розподілили за рівнем освіти і інтенсивністю болю на момент огляду. Цей розподіл представлено на рисунку 5.7.

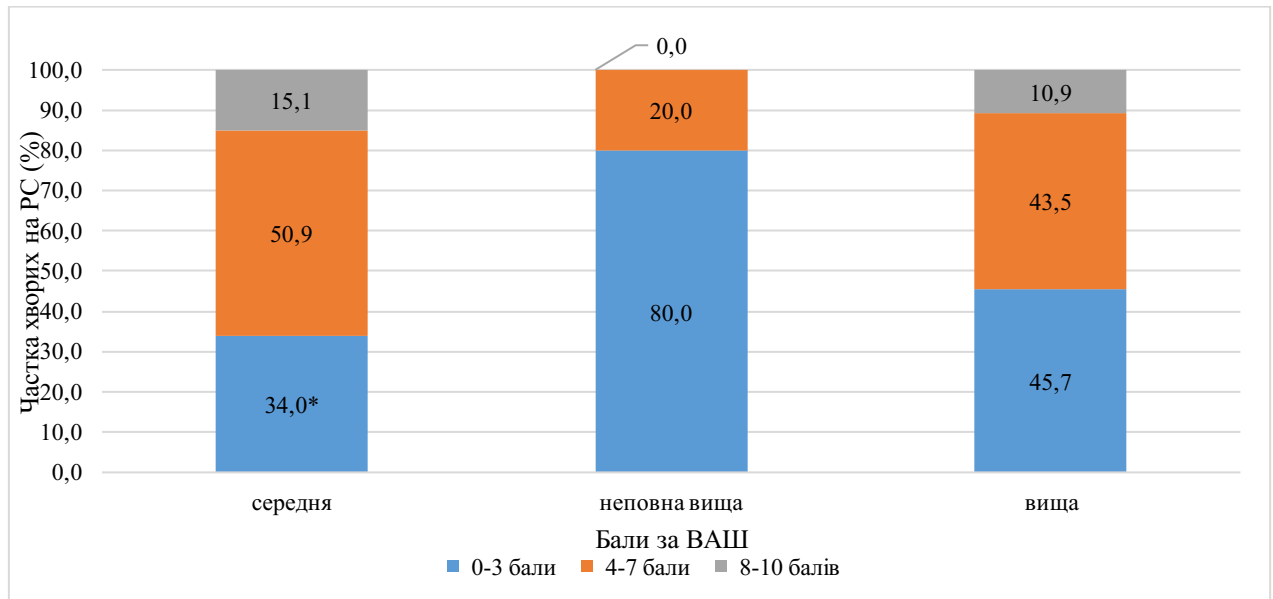


Рис. 5.7 Розподіл за інтенсивністю болю на момент огляду (бали за ВАШ) хворих на РС із різним рівнем освіти (%)

Примітка.* - статистично достовірна відмінність між групами при $p < 0,05$.

Як видно з рис. 5.7, у групі хворих на РС з болем, які мали середню освіту, була менша частка пацієнтів з низькою інтенсивністю болю: $34,0 \pm 6,5$ % проти $80,0 \pm 17,9$ % ($p = 0,04$) осіб з неповною вищою та $45,7 \pm 7,3$ % ($p = 0,24$) з вищою освітою.

Достовірної різниці між групами з різним рівнем освіти за показниками частки хворих з болем, як найбільш турбуючим синдромом РС, першим проявом болю, іррадіацією болю не встановлено ($p > 0,05$).

Також фактором, який може впливати на соціальний компонент формування болю є релігійність. Аналіз релігійності хворих на РС проводили у трьох групах, враховуючи суб'єктивне сприйняття пацієнтами рівня своєї релігійності за 10 бальною шкалою. Пацієнти були розділені на 3 групи за рівнем релігійності: не релігійні – 0-3 бали, помірно релігійні – 4-6 балів, релігійні – 7-10 балів. Розподіл хворих на РС із больовими синдромами за релігійністю представлено в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Розподіл хворих на РС за релігійністю залежно від наявності больових синдромів (%)

Групи	Всього (n=120)		Пацієнти з болем (n=104)		Пацієнти без болю (n=16)		Критерій Пірсона	
	n	P±m _p	n	P±m _p	n	P±m _p	χ ²	p
не релігійні	25	20,8±3,7	21	20,2±3,9	4	25±10,8	0,19	0,66
Помірно релігійні	39	32,5±4,3	34	32,7±4,6	5	31,3±11,6	0,01	0,91
релігійні	56	46,7±4,6	49	47,1±4,9	7	43,8±12,4	0,06	0,80

Як видно з таблиці 5.6, рівень релігійності не відрізнявся між хворими на РС з больовими синдромами та без. При цьому, значна частка хворих на РС були релігійними та помірно релігійними. Хворих, які вважають себе не релігійними було найменше.

Провели аналіз кореляційного зв'язку між релігійністю пацієнтів та основними характеристиками перебігу РС, болю, якості життя, рівнями тривоги і депресії (табл.5.7)

Таблиця 5.7

Взаємозв'язок рівня релігійності з основними характеристиками перебігу РС, болю, якості життя, рівнями тривоги і депресії

Характеристика	Релігійність	
	r	p
Тривалість РС	0,258	0,002
Загальна кількість загострень РС	0,269	0,001
Тривалість болю	0,237	0,008
Середня інтенсивність болю	0,001	0,497
Нейропатичний компонент за балами Pain detect	-0,03	0,38
Фізичний компонент якості життя	-0,058	0,265
Психологічний компонент якості життя	0,029	0,378
Депресія	0,01	0,457
Тривога	-0,005	0,477

Як видно з таблиці 5.7, встановили прямі кореляційні зв'язки між рівнем релігійності та тривалістю хвороби ($r=0,26$, $p=0,002$), кількістю загострень РС ($r=0,27$, $p=0,001$), а також тривалістю болю ($r=0,24$, $p=0,008$). Ці дані є свідченням того, що зі збільшенням тривалості перебігу РС, болю, після пережитих загострень, хворі на РС стають більш релігійними.

Не виявили відмінності в групах пацієнтів різного ступеню релігійності за показниками інтенсивності болю на момент обстеження та середнього болю за місяць, проте, встановили значну різницю в показниках помірно релігійних і релігійних пацієнтів: біль низької інтенсивності (0-3 бали) у 2,8 рази ($p=0,03$) частіше відчували дуже релігійні пацієнти ($32,7\pm 6,7\%$), ніж помірно релігійні ($11,8\pm 5,5\%$), тоді як середньої інтенсивності (4-7 балів) біль частіше (в 1,6 рази, $p=0,01$) відчували помірно релігійні, ніж дуже релігійні пацієнти: $70,6\pm 7,8\%$ проти $42,9\pm 7,1\%$ відповідно. Також доведеним було те, що іррадіація болю частіше зустрічалась у помірно релігійних пацієнтів, ніж у нерелігійних чи дуже релігійних пацієнтів: $55,9\pm 8,5\%$ проти $14,3\pm 7,6\%$ ($p=0,002$) та $34,7\pm 6,8\%$ ($p=0,05$) відповідно.

Під час порівняння характеристик розподілу хворих на РС з больовими синдромами за групами з різним рівнем релігійності щодо характеристик больових синдромів, таких як частки осіб із найбільш турбуючим синдром болю чи частки осіб із болем, як першим проявом РС, не виявили відмінностей між групами ($p>0,05$).

Попри те, що вищі рівні релігійності пов'язані з довшою тривалістю РС, болю і більшою кількістю загострень в анамнезі, більш релігійні хворі на РС з больовими синдромами значно частіше оцінювали середню інтенсивність свого болю як низьку, що може бути проявом того що в релігії біль і страждання є проявом спокути, а в релігійних проповідях часто описуються стани, які супроводжуються нестерпним болем, що може робити для них планку інтенсивності болю вищою. Це слід враховувати при оцінці високорелігійних пацієнтів, щоб могли об'єктивно оцінити стан пацієнта. Також привертає увагу те, що серед хворих на РС з середньою освітою більша частка має депресію ніж

серед хворих на РС з вищою освітою, що демонструє особливу важливість проведення скринінгу депресії в хворих на РС з нижчими рівнями освіти.

Висновки до розділу 5

Встановили, що серед хворих на РС з больовими синдромами спостерігалися високі рівні тривоги і депресії. частка хворих на РС з больовими синдромами з клінічно вираженою тривогою склала 36,5%, а у 29,8% спостерігався субклінічний рівень тривоги. При цьому, серед хворих на РС з больовими синдромами 19,2% мали клінічно виражену депресію 26,0% хворих мали субклінічно виражену депресію. Привертає увагу те, що найвищі рівні депресії були при постійному нападаподібному болю і серед хворих на РС з цим патерном перебігу болю, значна частина мала депресію. Також визначили, що рівень тривоги був достовірно вищим у хворих на РС із 2-3 типами болю, ніж у хворих на РС з 1 типом болю: 12,0 [8,0; 14,0] балів проти 8,0 [5,0; 11,0] балів, $p=0,002$.

Встановили взаємозв'язок між тривогою і депресією та всіма компонентами болю за SF-MPQ-2, який проявляється збільшенням рівнів прояву компонентів болю зі збільшенням рівнів тривоги і депресії. Найбільш виражений прямий кореляційний зв'язок спостерігався між тривогою і депресією та афективним компонентом болю: $r=0,57$, $p=0,001$ з тривогою та $r=0,40$, $p=0,001$ з депресією. Також виявили наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнями тривоги і депресії та ступенем прояву нейропатичного виду болю за балами Pain Detect у хворих на РС ($r=0,40$; $p<0,001$ з тривогою, та $r=0,30$; $p=0,002$ з депресією відповідно). Отримані дані чітко демонструють вплив тривоги і депресії на формування характеристик больових синдромів, особливо пов'язаних з афективним та нейропатичним компонентами болю, що відображає індивідуальний характер сприйняття болю, через характеристики психо-емоційного стану, як важливої складової біопсихосоціальної моделі болю.

Виявили що нейропатичний вид болю був пов'язаний з вищими рівнями тривоги та депресії. Так частка пацієнтів із клінічно вираженою тривогою була найвищою серед хворих на РС з нейропатичним видом болю $56,3\% \pm 8,8\%$ проти $22,4\% \pm 6,0\%$ при ноцицептивному, $p=0,002$. Аналогічна ситуація спостерігалася

щодо хворих з клінічно вираженою депресією, частка пацієнтів із якою була найвищою в групі з нейропатичним видом болю $37,5\% \pm 8,6\%$, проти $14,3\% \pm 5,0\%$ при ноцицептивному, $p=0,02$. При цьому частка хворих на РС без ознак тривоги і депресії була суттєво більшою серед хворих з ноцицептивним видом болю ($p < 0,05$).

Виявили, що нижчий рівень освіти у хворих на РС з больовими синдромами був пов'язаний з вищим рівнем депресії, так частка пацієнтів із клінічно вираженою депресією була найвищою у групі з середньою освітою ($28,3 \pm 6,2\%$, $p=0,03$ з вищою освітою). І навпаки, частка пацієнтів без проявів депресії була найвищою серед хворих на РС з вищою освітою ($p < 0,05$).

Встановили наявність кореляційного зв'язку між рівнем освіти і кількістю загострень РС за 3 роки ($r=-0,23$, $p=0,02$). Так хворі на РС з больовими синдромами, які мають вищу освіту мали меншу кількість загострень за 3 останніх роки, що може бути пов'язаним з кращим розумінням захворювання і, відповідно, дотриманням рекомендацій лікуючого лікаря.

Встановили прямі кореляційні зв'язки між рівнем релігійності та тривалістю хвороби ($r=0,26$, $p=0,002$), кількістю загострень РС ($r=0,27$, $p=0,001$), а також тривалістю болю ($r=0,24$, $p=0,008$), що демонструє підвищення рівня релігійності хворих на РС з перебігом захворювання. При цьому визначили, що біль низької інтенсивності (0-3 бали) у 2,8 рази ($p=0,03$) частіше відчували дуже релігійні пацієнти ($32,7 \pm 6,7\%$), ніж помірно релігійні ($11,8 \pm 5,5\%$). Попри те що вищі рівні релігійності пов'язані з довшою тривалістю РС і більшою кількістю загострень в анамнезі, більш релігійні хворі на РС з больовими синдромами значно частіше оцінювали середню інтенсивність свого болю як низьку, що може бути пов'язаним з тим, що в релігії біль і страждання є проявом спокути, а в релігійних проповідях часто описуються стани, які супроводжуються нестерпним болем, це, в свою чергу може піднімати верхню планку інтенсивності болю, відповідно оцінка інтенсивності болю пацієнтом може знижуватися. Це слід враховувати при огляді високорелігійних хворих на РС, щоб мати змогу об'єктивно оцінити стан пацієнта.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Bozhenko M, Nehrych T, Bozhenko N. Psycho-emotional aspects in the formation of pain syndrome characteristics in patients with multiple sclerosis. *Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки.* 2021;65(2):157-166.
2. Фітькало ОС, Боженко МІ, Боженко НЛ. Діагностика психологічної складової больового синдрому: інформаційний лист № 143-2020. Київ; 2020.

РОЗДІЛ 6

ЗМІНИ ОБ'ЄМУ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЯК МАРКЕР КЛІНІКО-НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

6.1. Визначення об'єму структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз у порівняльному аспекті

Розсіяний склероз - це захворювання, яке викликає незворотні дегенеративні зміни в тканинах центральної нервової системи [180]. Вони виникають з перших днів появи патологічних симптомів і прогресують з часом [181]. На додаток до запалення та нейродегенерації, атрофічні процеси в цілому мозку та регіонарна атрофія викликають все більший інтерес у наукової спільноті і потенційно можуть мати важливе клінічне значення [182]. Вимірювання об'ємів структур головного мозку у хворих на РС за допомогою МРТ покращує розуміння клініко-радіологічних особливостей перебігу досліджуваної нами патології.

Вивчили клініко-радіологічні характеристики перебігу розсіяного склерозу у 17-ти хворих на РС з різним типом перебігу. Основні демографічні дані та характеристики перебігу РС у цій вибірці хворих представлені у табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Основні демографічні дані та показники клінічного перебігу РС у хворих,
яким було проведено волюмометрію ГМ

Показник	Медіана	[Q1; Q3]
Вік хворих на РС	37	[35; 46]
Стать хворих на РС	Жінки- 82,4 ±9,3%	Чоловіки-17,6 ±11,3 %

Продовження табл. 6.1

Показник	Медіана	[Q1; Q3]
Вік хворих на РС на момент появи перших симптомів захворювання	27	[22; 35]
Тривалість РС	12	[5; 18]
Кількість загострень за останні 3 роки	5	[3; 6]
Кількість загострень за останній рік	2	[1; 2]
Кількість загострень за весь час хвороби	12	[8; 18]
Бал за шкалою EDSS	3,5	[3; 4]

Аналізуючи дані представлені у таблиці 6.1, бачимо, що у нашій вибірці представлені пацієнти молодого віку (37 [35; 46] років), понад $\frac{3}{4}$ (82,4 \pm 9,3%) з яких є жінками. Медіана тривалості РС висока (12 [5; 18] років), велика кількість загострень за весь час хвороби – 12 [8; 18] і середній бал за шкалою EDSS (3,5 [3; 4]). Як продемонстрували дані досліджень, які проводились раніше, для людей молодого віку в загальній популяції наявність виражених дегенеративних змін сірої та білої речовини не є характерними [183]. Проте, до досліджуваної нами вибірки увійшли хворі на РС з медіаною тривалості захворювання 12 років та медіаною кількості загострень 12, що дозволяє спрогнозувати появу дегенеративних змін як в сірій, так і в білій речовині головного мозку.

Провели сканування голови хворих на РС за допомогою високопольного магнітно-резонансного томографа Siemens Avanto 1,5 Тл у режимах T1 MPERAGE та FLAIR, з вокселем 1x1x1. Проаналізували об'єми структур головного мозку у хворих на РС на основі даних магнітно резонансної томографії з використанням алгоритму Vol2Brain, який є набором завдань з обробки зображень для поліпшення якості вхідних зображень, їхнього знешумлення і встановлення конкретної просторової геометрії та інтенсивності [166, 171].

Об'єми виділених нами структур головного мозку досліджуваної вибірки хворих на РС представлені у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Об'єми структур головного мозку у хворих на РС, $X \pm SD$

Структура головного мозку	Середній об'єм структури, см^3
Головний мозок	1124,40 \pm 145,73
Біла речовина ГМ	464,82 \pm 68,34
Не змінена біла речовина ГМ	455,96 \pm 72,41
Змінена біла речовина ГМ	4,94 [2,10; 13,39] *
Сіра речовина ГМ	659,57 \pm 87,11
Підкіркова сіра речовина ГМ	36,62 \pm 4,74
Кіркова сіра речовина ГМ	522,33 \pm 72,15
Мозочкова сіра речовина ГМ	100,63 \pm 14,74
Церебро-спінальна рідина ГМ	229,17 \pm 69,99
Внутрішньочерепна порожнина ГМ	1371,11 \pm 165,50

*Центральна тенденція наведена у вигляді Me [25%; 75%]

Як видно з таблиці 6.2, найбільший розкид в характеристиках об'ємів спостерігався у показниках зміненої білої речовини, та об'єму церебро-спінальної речовини.

Об'єми структур головного мозку між людьми можуть дещо відрізнятися залежно від антропометричних даних. Одним з факторів, які на це впливають, є відмінність розмірів голови. Внутрішньочерепний об'єм є важливим показником нормалізації, що використовується при морфометричному аналізі для корекції даних відповідно до розміру голови [184]. Для виключення фактору розміру голови, всі об'єми структур головного мозку нормалізували по відношенню до внутрішньочерепного об'єму. Тому, в подальшому об'єми структур головного мозку будуть представлені в % від об'єму внутрішньочерепної порожнини. Нормалізовані дані об'ємів структур головного мозку представлено в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Нормалізовані відносно об'єму внутрішньочерепної порожнини об'єми структур головного мозку у хворих на РС, $X \pm SD$

Структура головного мозку	Середній об'єм структури, %
Головний мозок	82,05± 4,58
Біла речовина ГМ	33,94± 3,30
Не змінена біла речовина ГМ	33,27± 3,69
Змінена біла речовина ГМ	0,35 [0,18; 0,97] *
Сіра речовина ГМ	48,12± 2,73
Підкіркова сіра речовина ГМ	2,69± 0,32
Кіркова сіра речовина ГМ	38,06± 1,84
Мозочкова сіра речовина ГМ	7,37± 0,92
Церебро-спінальна рідина ГМ	16,66±4,66

*Центральна тенденція наведена у вигляді Me [25%; 75%]

Аналізуючи дані представлені в таблиці 6.3, бачимо, що після нормалізації по відношенню до внутрішньочерепного об'єму, найбільший розкид результатів зберігався у показниках зміненої білої речовини та об'єму церебро-спінальної рідини, що робить ці характеристики цікавими для подальшого вивчення, так як ці показники об'ємів потенційно є пов'язаними з процесами демієлінізації та атрофії відповідно.

Для оцінки змін об'ємів структур головного мозку та їх специфічності для хворих на РС порівняли нормалізовані об'єми структур головного мозку 17-ти хворих на РС та 20 практично здорових осіб без встановленої неврологічної патології відповідних до досліджуваної вибірки за віком і статтю. Середній вік у вибірці хворих на РС становив $39,1 \pm 7,9$ років, у групі порівняння - $40,3 \pm 5,4$ років. У вибірці хворих на РС частка жінок склала - 82,4 %, чоловіків - 17,6 %, у контрольній групі частка жінок склала 80,0 %, чоловіків - 20,0 %.

Порівняння об'ємів структур головного мозку хворих на РС та практично здорових людей представлено у таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Зміни об'ємів структур ГМ у хворих на РС, порівняно з практично здоровими особами, $X \pm SD$

Структури головного мозку	Хворі на РС (Середній об'єм структури %)	Практично здорові люди (Середній об'єм структури %)	P (відмінність між групами за t-критерієм Стьюдента)
Церебро-спінальна рідина ГМ	16,7±4,7	11,5±3,5	0,001
Головний мозок (сіра речовина + біла речовина)	82,1±4,6	87,1±3,4	0,001
Біла речовина ГМ	33,9±3,3	36,7±3,0	0,011
Не змінена біла речовина ГМ	33,3±3,7	36,7±3,0	0,004
Змінена біла речовина ГМ	0,35 [0,19; 0,97]*	0,02 [0,01; 0,02]*	<0,001**
Сіра речовина ГМ	48,1±2,7	50,37±2,53	0,013
Підкіркова сіра речовина ГМ	2,7±0,3	3,0±0,2	0,003**
Кіркова сіра речовина ГМ	38,1±1,8	39,6±2,2	0,031
Мозочкова сіра речовина ГМ	7,4±0,9	7,8±0,7	0,106

Примітки:* - Центральна тенденція наведена у вигляді Me [25%; 75%]

** - Порівняння між групами проводилося за U-критерієм Манна-Уїтні

Як видно з таблиці 6.4, у хворих на РС виявили змінену білу речовину головного мозку, що є проявом накопичення вогнищ демієлінізації. На противагу цьому, в групі порівняння, яка складається з практично здорових людей, змінена біла речовина ГМ була практично відсутня.

Відмінність в об'ємі зміненої білої речовини між хворими на РС та практично здоровими людьми представлено на рисунку 6.1.

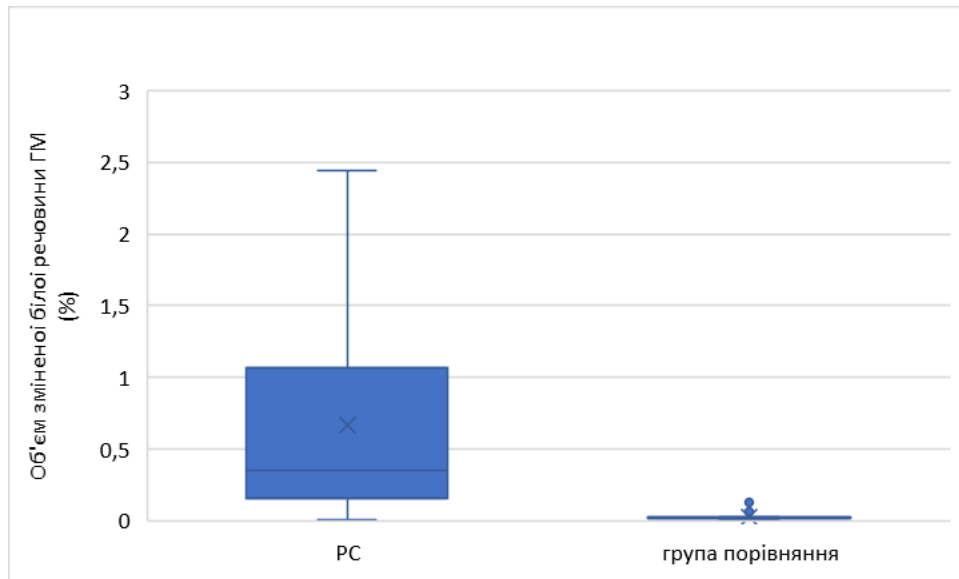


Рис. 6.1 Зміни об'єму(%) зміненої білої речовини у хворих на РС порівняно з практично здоровими людьми ($p < 0,001$)

Як видно з рисунку 6.1, спостерігалася значна відмінність в об'ємі (%) зміненої білої речовини у хворих на РС порівняно з практично здоровими людьми ($p < 0,001$). Наявність зміненої білої речовини у хворих на РС та відсутність або її мінімальний рівень в практично здорових людей, демонструє потенційну можливість використання визначення об'ємів зміненої білої речовини у ГМ як маркера РС. Це в поєднанні з використанням можливостей штучного інтелекту може дозволити виявляти хворих на РС на стадії радіологічно ізольованого синдрому без залучення людини для оцінки.

Аналізуючи дані представлені в таблиці 6.4, бачимо, що в групі хворих на РС спостерігалися менші об'єми головного мозку ($p = 0,001$), як білої ($p = 0,011$) так і сірої ($p = 0,013$) речовини. При цьому, спостерігалася протилежна пропорція щодо церебро-спінальної рідини головного мозку, об'єм якої був достовірно більшим у хворих на РС ($p = 0,001$). Зменшення об'єму головного мозку та компенсаторне збільшення об'єму церебро-спінальної рідини свідчить про дегенеративно-атрофічні процеси в головному мозку хворих на РС. Статистично значущої відмінності між двома групами не встановлено лише в об'ємі мозочка, що може свідчити про меншу виразність атрофічних процесів в даній структурі головного мозку.

Порівняння об'ємів головного мозку хворих на РС та практично здорових людей представлено на рисунку 6.2.

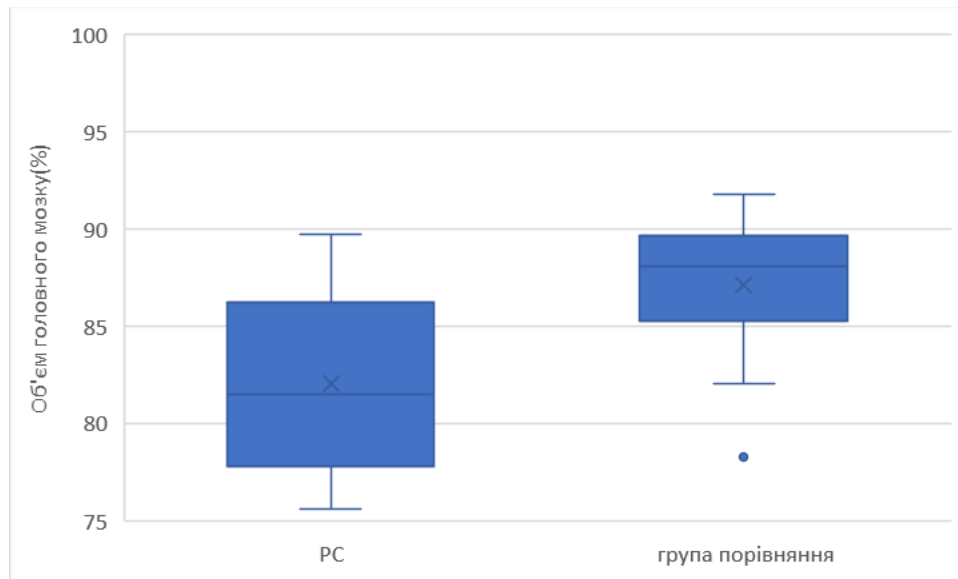


Рис. 6.2 Зміни об'єму(%) головного мозку у хворих на РС порівняно з практично здоровими особами ($p=0,001$)

Як видно з рисунку 6.2, об'єм головного мозку у хворих на РС займав значно меншу частку черепної порожнини ніж в практично здорових людей відповідного віку і статі ($p=0,001$), що є яскравою демонстрацією наявності дегенеративно-атрофічних процесів у хворих на РС порівняно з практично здоровими людьми.

Структури підкіркової сірої речовини відіграють важливу роль в формуванні відчуття болю, тривоги та депресії. Попри незначні фізичні і відносні розміри підкіркової сірої речовини, між хворими на РС і практично здоровими людьми визначалася відмінність в їх об'ємах. Для детальної оцінки цих відмінностей провели порівняння об'ємів окремих структур підкіркової сірої речовини головного мозку. Це порівняння представлено в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Зміни об'ємів структур підкіркової сірої речовини головного мозку у хворими на РС порівняно з здоровими особами, $X \pm SD$

Структури головного мозку	Хворі на РС	Практично здорові люди	P
Прилегле ядро	0,041±0,008	0,049±0,007	0,004
Мигдалина	0,164±0,029	0,137±0,007	<0,001*
Базальна частина переднього мозку	0,055±0,009	0,051±0,008	0,203
Хвостате ядро	0,471±0,055	0,521±0,080	0,035
Гіпокамп	0,598±0,069	0,554±0,038	0,019
Бліда куля	0,180±0,026	0,199±0,019	0,015
Шкаралупа	0,496±0,101	0,615±0,057	<0,001
Таламус	0,679±0,191	0,864±0,068	0,002
Вентральний проміжний мозок	0,612±0,087	0,700±0,040	0,002

Встановили, що у хворих на РС за відносним об'ємом були меншими ніж в практично здорових людей прилегле ядро ($p=0,004$), хвостате ядро ($p=0,035$), шкаралупа ($p<0,001$), таламус ($p=0,002$) та вентральний проміжний мозок ($p=0,002$). На противагу цьому, мигдалина ($p<0,001$) та гіпокамп ($p=0,019$) у хворих на РС були більшими за відносним об'ємом ніж в практично здорових людей. Згідно опрацьованої нами наукової літератури, в жодному з досліджень не демонструвалась така особливість об'ємів підкіркових структур у хворих на РС. Зменшення об'ємів прилеглого ядра, хвостатого ядра, шкаралупи, таламуса та вентрального проміжного мозку свідчить про дегенеративно-атрофічні зміни цих структур у хворих на РС. В свою чергу, збільшення об'єму мигдалини та гіпокампа може бути пов'язане з їх підвищеною функціональною активністю.

Порівняння об'єму таламуса у хворих на РС та практично здорових людей, продемонстровано на рисунку 6.3.

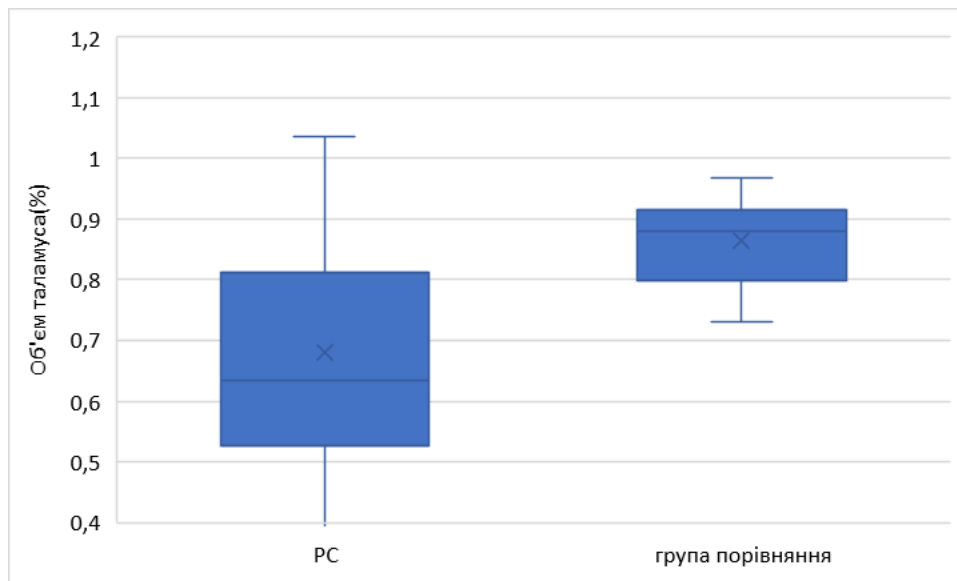


Рис. 6.3 Відмінність об'єму(%) таламуса у хворих на РС та у практично здорових людей ($p=0,002$)

Як видно з рисунку 6.3, у хворих на РС об'єм таламуса був відчутно меншим ніж в практично здорових людей, що демонструє нейродегенеративно-атрофічні зміни, які виникають в таламусі у хворих на РС.

Таким чином, у хворих на РС спостерігаються виразні дегенеративно-атрофічні зміни порівняно з практично здоровими людьми в головному мозку загалом і окремих його структурах. При цьому об'єми мигдалини і гіпокампа, навпаки більші в об'ємі ніж в практично здорових людей, що ймовірно пов'язане з їх підвищеною функціональною активністю. Також в хворих на РС є змінена біла речовина, яка практично не зустрічається в практично здорових людей.

6.2. Зміни об'єму білої речовини головного мозку у хворих на розсіяний склероз залежно від перебігу захворювання

Враховуючи, що протягом багатьох років саме зміни білої речовини головного мозку вважалися основними при РС, провели більш детальний аналіз білої речовини головного мозку у хворих на РС. При підрахунку частки зміненої білої речовини у вибірці хворих на РС щодо об'єму всієї білої речовини, встановили, що середній об'єм зміненої білої речовини складав 2,0 % від усієї білої речовини (рис. 6.4).



Рис. 6.4 Об'єми (%) зміненої і не зміненої білої речовини у хворих на РС

Аналізуючи дані представлені на рисунку 6.4, бачимо, що частка зміненої білої речовини склала 2% від усієї білої речовини головного мозку у обстежених нами хворих на РС. На основі сучасних знань про нейропластичність, можна припустити що ця незначна частка ураженої білої речовини, може бути функціонально замінена за рахунок ремоделювання функціональних зв'язків, що пояснює можливість функціонального відновлення після загострень. Проте, з часом все більше інформації проходить через меншу кількість аксональних зв'язків, і в певний момент здатність мозку компенсувати пошкодження аксонів за рахунок нових функціональних зв'язків зменшується, вичерпується церебральний резерв мозку [185].

Було проведено аналіз кореляційних зв'язків між об'ємом білої речовини, зміненої білої речовини та характеристиками перебігу РС. Ці кореляційні зв'язки представлені в таблиці 6.6.

Таблиця 6.6

Зміни об'єму білої речовини та зміненої білої речовини ГМ у хворих на РС залежно від його перебігу

Показник	Об'єм білої речовини ГМ, %		Об'єм зміненої білої речовини ГМ, %	
	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p
Вік хворих на РС	-0,081	0,757	0,282	0,272
Тривалість хвороби, років	-0,295	0,251	0,365	0,150
Кількість загострень за 3 роки	-0,502*	0,040	0,335	0,189
Кількість загострень за рік	0,147	0,575	0,021	0,937
Кількість загострень	-0,712*	0,001	0,563*	0,019
Бал за шкалою EDSS	-0,399	0,113	0,193	0,458

Примітка: * - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p < 0,05$.

Аналізуючи дані з таблиці 6.6, бачимо, що об'єм білої речовини ГМ у хворих на РС мав зворотній кореляційний зв'язок із загальною кількістю загострень ($r = -0,712$, $p = 0,001$) та кількістю загострень за останні 3 роки ($r = -0,502$, $p = 0,04$), що свідчить про зменшення об'єму білої речовини ГМ зі збільшенням кількості загострень. Вік пацієнтів і тривалість РС при цьому не мали зв'язку зі змінами об'єму білої речовини.

Зміни об'єму білої речовини у хворих на РС залежно від кількості загострень РС представлені на рисунку 6.5.

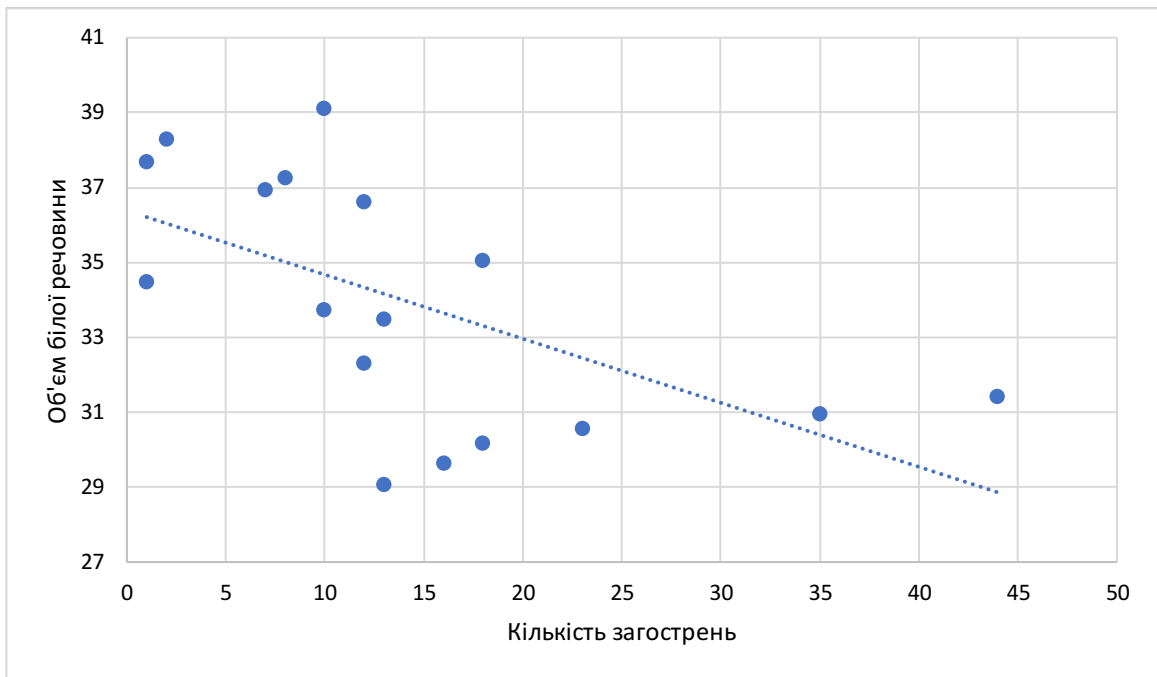


Рис. 6.5. Зміни об'єму білої речовини ГМ хворих на РС залежно від кількості загострень ($r=-0,712$, $p=0,001$)

Як видно з рисунку 6.5, зі зростанням кількості загострень зменшувався об'єм білої речовини головного мозку хворих на РС, що свідчить про дегенеративно-атрофічні процеси білої речовини головного мозку, як один з наслідків загострень РС.

Також виявили, що об'єм зміненої білої речовини є показником, який мав прямий кореляційний зв'язок з кількістю загострень РС за весь час хвороби ($r=0,563$, $p=0,019$) і не мав статистично значущого зв'язку з тривалістю РС, віком хворого чи кількістю загострень за останній рік. Цей показник демонструє наростання нейродегенеративних змін у білій речовині ГМ хворих на РС зі збільшенням кількості загострень.

Частку об'єму зміненої білої речовини від всієї білої речовини ГМ, яка утворюється внаслідок одного загострення РС в кожного хворого на РС досліджуваної вибірки, обчислили за формулою 1:

$$V_x = \frac{V_z}{\text{Кількість загострень}} \quad (\text{формула 1})$$

V_x – об'єм зміненої білої речовини, який утворюється внаслідок одного загострення РС в одного пацієнта (% від об'єму всієї білої речовини ГМ)

V_z – об'єм зміненої білої речовини в одного пацієнта (% від об'єму всієї білої речовини ГМ)

Частку об'єму зміненої білої речовини від всієї білої речовини ГМ, яка утворюється внаслідок одного загострення РС в кожного хворого на РС нашої вибірки, представлено на рисунку 6.6.

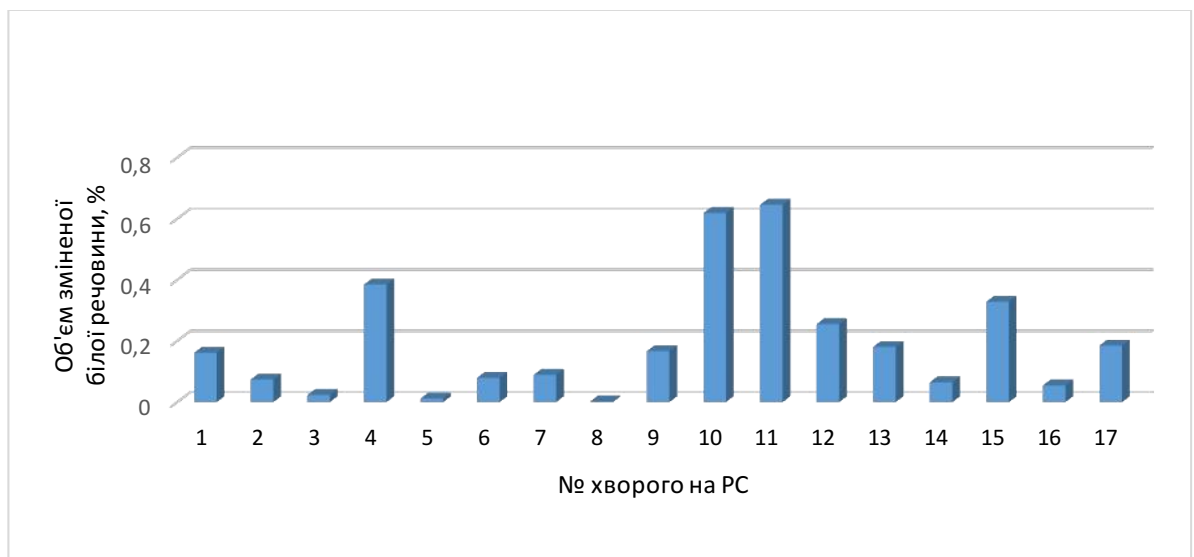


Рис. 6.6 Об'єм зміненої білої речовини ГМ у одного хворого на РС внаслідок одного загострення, %

Як видно з рисунку 6.6, відсоток зміненої білої речовини ГМ за одне загострення у хворих на РС різнився. Вибірка мала негаусівський розподіл ($p=0,005$), що демонструє індивідуальний характер наслідків загострення РС.

Обчислили медіанну частку зміненої білої речовини від всієї білої речовини ГМ за одне загострення у одного хворого на РС. За одне загострення середнє значення зміненої білої речовини становило 0,162 [0,065; 0,256]% від загального об'єму білої речовини головного мозку, що є відносно невеликою часткою, враховуючи можливості регенерації і перебудови зв'язків.

Проаналізували різницю об'ємів зміненої білої речовини між групами хворих на РС, які мали до 10 загострень РС і понад 10 загострень (рис. 6.7).

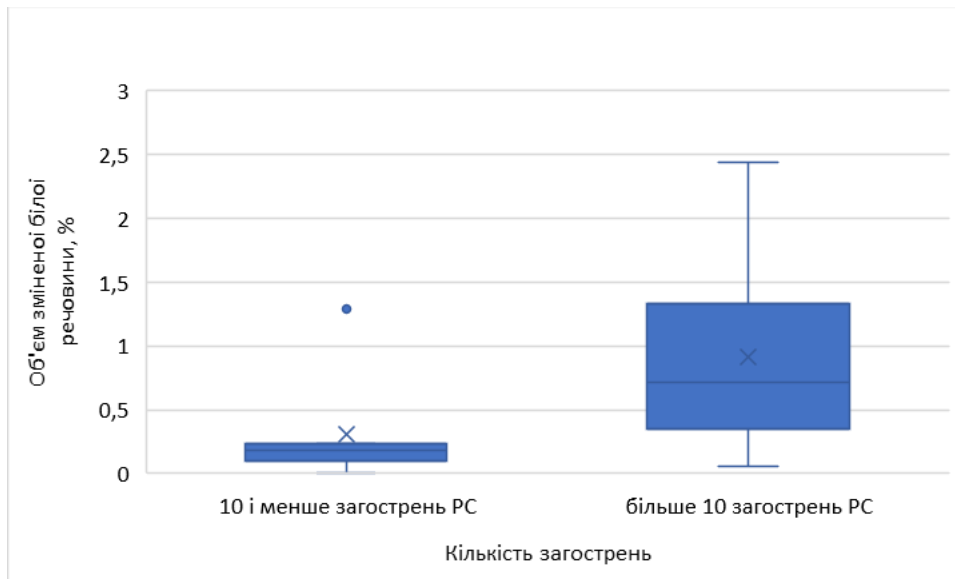


Рис. 6.7 Зміни об'єму зміненої білої речовини ГМ у хворих на РС з кількістю загострень до 10 і понад 10 ($p=0,033$)

Як видно з рис. 6.7, серед хворих на РС, в яких було 10 і менше загострень РС, спостерігалися мінімальні об'єми зміненої білої речовини, порівняно з об'ємами зміненої білої речовини у хворих на РС, які мали понад 10 загострень. Між цими групами встановлено статистично значущу відмінність ($p=0,033$). Це демонструє, що об'єм зміненої білої речовини збільшується зі збільшенням кількості загострень. Цим можна пояснити краще відновлення після загострень РС на початку хвороби за рахунок більшого потенціалу нейропластичності і зниження потенціалу нейропластичності зі збільшенням кількості загострень.

Таким чином зміни об'ємів білої речовини головного мозку у хворих на РС пов'язані перш за все з кількістю загострень РС за весь час захворювання і проявляються загальним зменшенням об'єму білої речовини при наростанні об'єму зміненої білої речовини. Привертає увагу те, що ці зміни стають особливо виразними при більшій кількості загострень РС в анамнезі, що ймовірно пов'язано з зниженням потенціалу нейропластичності зі збільшенням об'єму зміненої білої речовини.

6.3. Зміни об'єму сірої речовини ГМ та спинно-мозкової рідини у хворих на РС залежно від перебігу захворювання

Протягом останніх років стало зрозумілим те, що лише змінами в білій речовині головного мозку неможливо пояснити всі характеристики клінічної картини РС. Тому вивчення змін в сірій речовині головного мозку є перспективним напрямком, який допоможе краще зрозуміти чинники, які формують клінічну картину цього захворювання.

Провели кореляційний аналіз зв'язку об'єму сірої речовини головного мозку у хворих на РС з характеристиками перебігу цього захворювання. Це порівняння представлено в таблиці 6.7.

Таблиця 6.7

Зміни об'єму сірої речовини ГМ у хворих на РС залежно від його перебігу

Показник	Об'єм сірої речовини ГМ		Об'єм підкіркової сірої речовини ГМ		Об'єм кіркової сірої речовини ГМ		Об'єм мозочкової сірої речовини ГМ	
	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p
Вік	-0,636*	0,006	-0,551*	0,022	-0,472	0,056	-0,510*	0,036
Тривалість хвороби, років	-0,367	0,147	-0,179	0,491	-0,419	0,094	-0,156	0,55
Кількість загострень за 3 роки	-0,314	0,220	-0,283	0,271	-0,298	0,245	-0,083	0,751
Кількість загострень за рік	-0,062	0,812	0,069	0,792	-0,311	0,224	0,17	0,514
Кількість загострень	-0,505*	0,039	-0,365	0,15	-0,456	0,066	-0,264	0,305
EDSS	-0,165	0,526	-0,201	0,44	-0,206	0,428	-0,188	0,47

Примітка: * - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 6.7, об'єм сірої речовини головного мозку у обстежених нами хворих на РС зменшувався зі збільшенням віку ($r = -0,636$, $p = 0,006$). Ці зміни були більш вираженими в підкірковій ($r = -0,551$, $p = 0,022$) і мозочковій ($r = -0,510$, $p = 0,036$) сірій речовині. Важливо, що виявили зменшення об'єму сірої речовини головного мозку у хворих на РС при збільшенні кількості загострень ($r = -0,505$, $p = 0,039$).

Вважали доцільним розглянути зміни в окремих структурах сірої речовини ГМ у хворих на РС. Дані досліджень на тваринних моделях та деякі дослідження

у хворих на РС продемонстрували зміни об'єму в окремих підкіркових гангліях як прояв прогресування РС. Так, у дослідженні, проведеному Італійськими науковцями, було встановлено наявність атрофії таламуса у хворих на РС у порівнянні з контрольною групою здорових людей (10).

Проаналізували зміни об'єму окремих структур підкіркової сірої речовини головного мозку пацієнтів, залежно від характеристик перебігу РС. Отримані результати представлено в табл. 6.8.

Таблиця 6.8

Зміни об'єму структур підкіркової сірої речовини ГМ у хворих на РС залежно від віку пацієнтів і клінічних характеристик захворювання

Показник	Об'єм прилеглого ядра, %		Об'єм мигдалини, %		Об'єм базальної частини переднього мозку, %		Об'єм хвостатого ядра, %		Об'єм гіпокампа, %		Об'єм блідої кулі, %		Об'єм шкарлупи, %		Об'єм таламуса, %		Об'єм вентрального проміжного мозку, %	
	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P
Вік	-0,340	0,182	0,056	0,830	0,044	0,866	-0,571*	0,017	-0,101	0,701	-0,372	0,142	-0,387	0,125	-0,373	0,140	-0,599*	0,011
Тривалість хвороби, років	0,020	0,940	0,214	0,410	0,167	0,522	-0,277	0,281	-0,135	0,605	-0,463	0,061	-0,022	0,933	-0,167	0,522	-0,492*	0,045
Кількість загострень за 3 роки	-0,181	0,486	-0,026	0,920	0,076	0,773	-0,154	0,556	0,421	0,093	0,016	0,950	0,015	0,954	-0,481	0,051	-0,123	0,637
Кількість загострень за рік	0,022	0,933	0,039	0,883	0,473	0,055	0,041	0,874	0,181	0,487	0,147	0,575	-0,225	0,384	0,126	0,630	0,317	0,216
Кількість загострень EDSS	-0,160	0,540	0,248	0,337	0,006	0,981	-0,376	0,137	-0,011	0,966	-0,526*	0,030	0,039	0,881	-0,633**	0,006	-0,596*	0,012
EDSS	-0,334	0,190	-0,042	0,874	-0,257	0,319	-0,149	0,569	0,006	0,981	0,013	0,962	-0,102	0,696	-0,334	0,190	-0,255	0,324

Примітки: * - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p < 0,05$; ** - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p < 0,01$.

Як видно з таблиці 6.8, зменшення об'єму сірої речовини вентрального проміжного мозку було пов'язане зі збільшенням тривалості РС ($r=-0,492$, $p=0,045$) та збільшенням віку хворого ($r=-0,599$, $p=0,011$). Зменшення об'єму білої кулі ($r=-0,526$, $p=0,030$), таламуса ($r=-0,633$, $p=0,006$) та вентрального проміжного мозку ($r=-0,596$, $p=0,012$) були пов'язані зі збільшенням загальної кількості загострень РС.

Порівняли об'єм сірої речовини вентрального проміжного мозку у хворих на РС залежно від тривалості патологічного процесу (тривалість захворювання до 10 і понад 10 років) (рис.6.8).

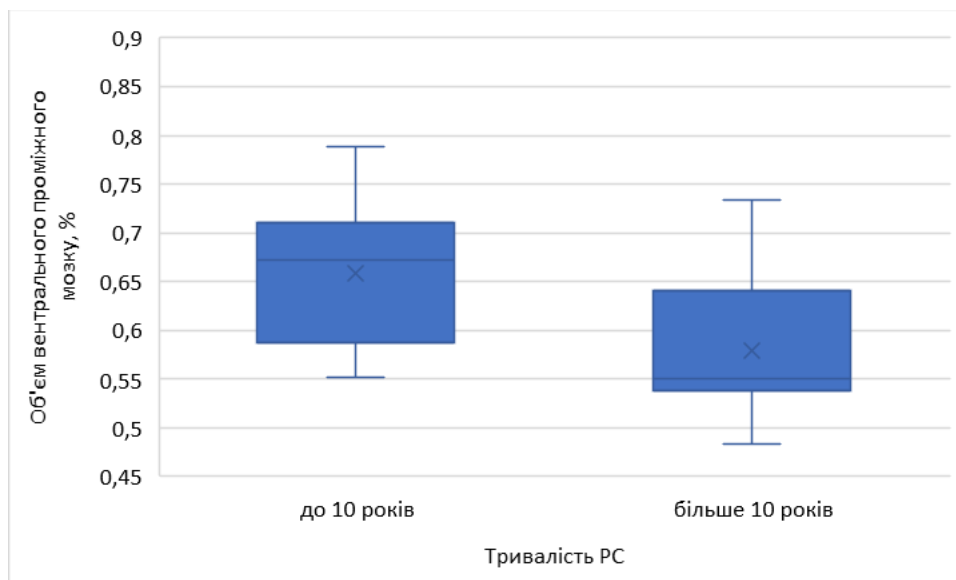


Рис. 6.8 Зміни об'єму сірої речовини вентрального проміжного мозку у хворих на РС, які хворіють до 10 років і понад 10 років ($p=0,033$)

Як видно з рис. 6.8, у хворих на РС, які хворіють понад 10 років, виявили менші об'єми сірої речовини вентрального проміжного мозку. Визначена різниця в об'ємі сірої речовини вентрального проміжного мозку між групами хворих на РС з тривалістю хвороби до 10 років і понад 10 років є статистично достовірною ($p=0,033$). Проте, при інтерпретації цих результатів слід враховувати, що зменшення об'єму сірої речовини вентрального проміжного мозку також було пов'язане зі зростанням віку хворого ($r=-0,599$, $p=0,011$) та кількістю загострень загалом ($r=-0,596$, $p=0,012$).

Враховуючи той факт, що при збільшенні кількості загострень РС зменшувався об'єм таламуса ($r=-0,633$, $p=0,006$), провели більш детальний аналіз

окремих структур і характеристик таламуса та дослідили їх взаємозв'язок з основними клінічними характеристиками перебігу РС. Результати цього аналізу представлено в таблиці 6.9.

Таблиця 6.9

Зміни об'єму таламуса у хворих на РС залежно від віку пацієнтів та клінічних характеристик захворювання

Показник	Об'єм таламуса, см ³		Об'єм таламуса відносно об'єму внутрішньочерепної порожнини, %		Об'єм правого таламуса відносно об'єму внутрішньочерепної порожнини, %		Об'єм лівого таламуса відносно об'єму внутрішньочерепної порожнини, %		Асиметрія між правим і лівим таламусом	
	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p
Вік початку РС	-0,208	0,423	-0,320	0,211	-0,329	0,198	-0,294	0,253	0,055	0,833
Термін до постановки діагнозу	0,237	0,360	0,343	0,177	0,381	0,131	0,415	0,098	-0,046	0,860
Тривалість хвороби, років	-0,390	0,121	-0,167	0,522	-0,097	0,711	-0,262	0,309	0,183	0,482
Кількість загострень РС за 3 роки	-0,557*	0,020	-0,481	0,051	-0,465	0,060	-0,485*	0,048	0,123	0,637
Кількість загострень РС за рік	0,008	0,975	0,126	0,630	0,173	0,507	0,008	0,975	0,324	0,205
Кількість загострень РС загалом	-0,728**	0,001	-0,633**	0,006	-0,590*	0,013	-0,587*	0,013	0,170	0,515
Бал EDSS	-0,396	0,115	-0,334	0,190	-0,267	0,299	-0,285	0,267	0,174	0,504

Примітки:* - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p < 0,05$;

** - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p < 0,01$.

Як видно з таблиці 6.9, збільшення кількості загострень загалом було пов'язане зі зменшенням об'єму обох таламусів ($r = -0,633$, $p = 0,006$), як правого ($r = 0,590$, $p = 0,013$), так і лівого ($r = -0,587$, $p = 0,013$). Також встановлено, що збільшення кількості загострень РС за 3 роки було пов'язане зі зменшенням

об'єму таламуса у см^3 ($r=-0,557$, $p=0,020$). При нормалізації відносно об'єму внутрішньочерепної порожнини статистично значущий зв'язок встановлений для лівого таламуса ($r=-0,485$, $p=0,048$). Враховуючи, що зв'язок об'єму таламуса з віком та тривалістю перебігу РС відсутній, це робить таламус хорошим прогностичним маркером для оцінки дегенеративно-атрофічних змін пов'язаних з загостреннями РС.

Порівняли об'єми таламусів у хворих на РС, які мали 10 і менше загострень РС з хворими на РС, що мали понад 10 загострень. Це порівняння представлено на рисунку 6.9.

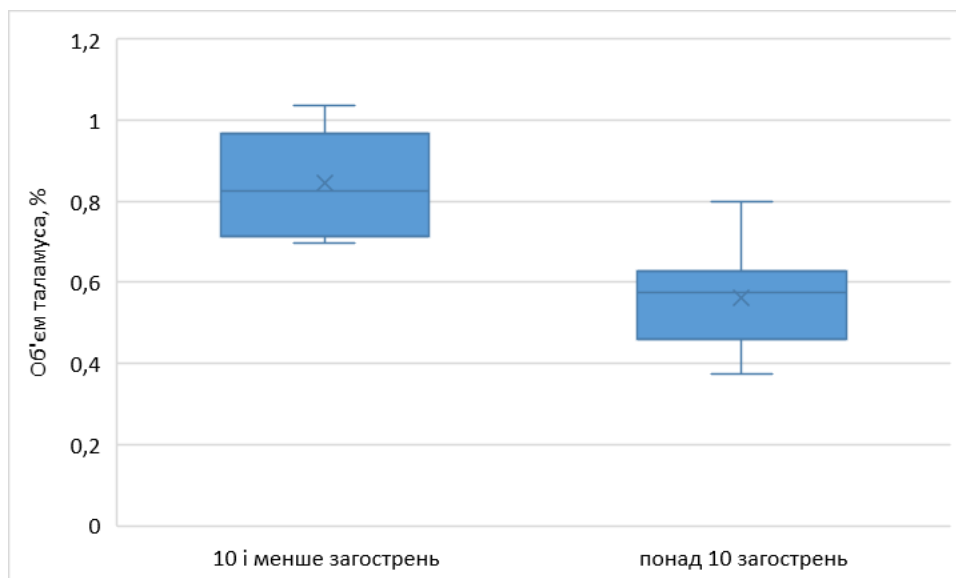


Рис. 6.9 Зміни об'єму таламуса у хворих на РС, які мали 10 і менше загострень РС порівняно з хворими на РС, які мали понад 10 загострень ($p=0,001$)

При порівнянні об'ємів таламуса хворих на РС, які мали 10 і менше загострень РС, з хворими на РС, які мали понад 10 загострень, встановили, що у хворих, які мали понад 10 загострень об'єми таламусів були значно меншими ($p=0,001$).

Аналізуючи отримані дані, дійшли до висновку, що у більшості хворих на РС після 10 перенесених загострень, об'єм таламуса становив менше 0,7 % від об'єму черепної порожнини. У жодного з хворих на РС, які мали до 10 загострень РС, об'єм таламуса не був меншим за 0,7%, що ще раз демонструє можливість використання таламуса як прогностичного маркера для оцінки дегенеративно-атрофічних змін пов'язаних з загостреннями РС.

Для прикладу наводимо клінічний випадок 32-ох річної хворої на РС, якій вперше було встановлено діагноз ремітуючо-рецидивуючого РС. Пацієнтка скаржилася на больові відчуття в лівій половині обличчя, що мали характер поколювання, оніміння, інколи удару струмом, супроводжуються аллодинією. В неврологічному статусі спостерігалася анізокорія (S<D), горизонтальний ністагм, легка асиметрія обличчя, анізорефлексія (S<D), правобічний геміпарез та похитування в позі Ромберга. Цій хворій було здійснено МРТ сканування головного мозку з різницею в один рік протягом якого мало місце лише одне клінічне загострення. МРТ скани з сегментацією структур та числовими характеристиками об'ємів таламусів хворої представлено на рисунку 6.10.

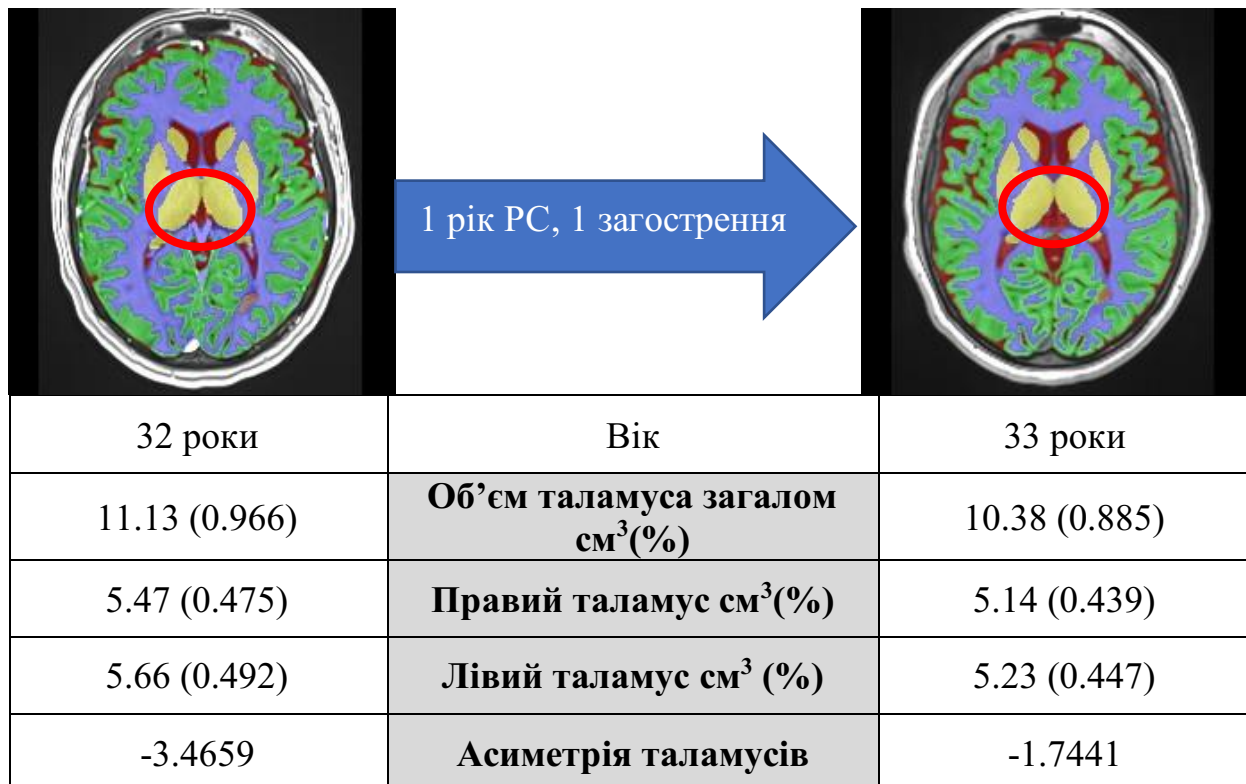


Рис. 6.10 МРТ скани з сегментацією тканин ГМ хворої на РС з різницею в один рік та дані щодо об'ємів таламусів на момент проведення сканувань (таламуси обведені червоним)

Як видно з рис. 6.10, у хворої на РС молодого віку спостерігалися атрофічні зміни структур головного мозку у вигляді зменшення об'ємів обох таламусів в динаміці за один рік часу при одному загостренні, що на конкретному

спостереженні ілюструє вищеописаний зв'язок між об'ємом таламуса та дегенеративно-атрофічними змінами пов'язаними з загостреннями РС.

Поєднавши отримані дані, щодо зменшення об'єму таламуса при збільшенні кількості загострень з отриманими нами даними, щодо зменшення об'єму білої речовини головного мозку при збільшенні кількості загострень, доцільним було проаналізувати кореляційний зв'язок між об'ємом таламуса та об'ємом білої речовини головного мозку у хворих на РС (рис.6.11).

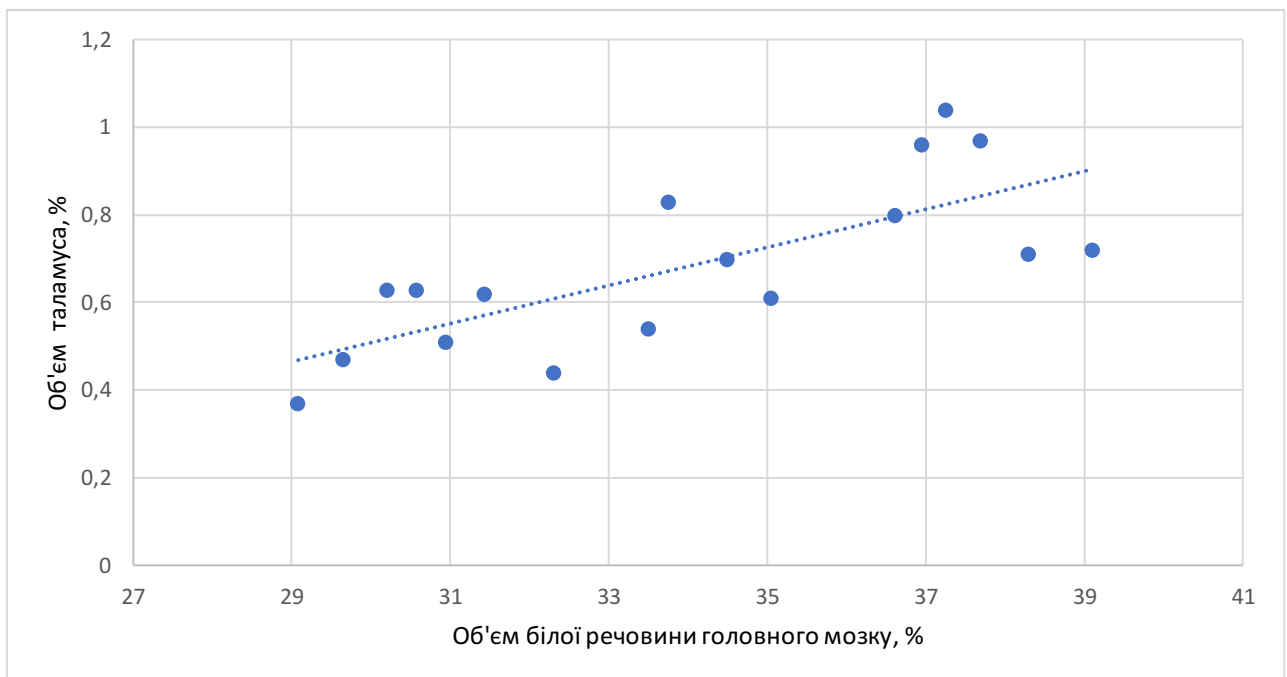


Рис. 6.11 Співвідношення об'єму таламуса до об'єму білої речовини ГМ у хворих на РС ($r=0,752$, $p<0,001$)

Аналізуючи дані представлені на рисунку 6.8, бачимо сильний прямий кореляційний зв'язок між об'ємом таламуса та об'ємом білої речовини ГМ у обстежених хворих ($r=0,752$, $p<0,001$). Це підтверджує теорію, продемонстровану раніше на тваринних моделях, що таламус може працювати, як «барометр» що вказує на дифузне ураження паренхіми мозку при РС і може бути хорошим маркером дегенеративно-атрофічних процесів, як однієї з характеристик прогресування РС [133].

Проаналізували зв'язок між об'ємом кіркової сірої речовини різних часток головного мозку та характеристиками клінічного перебігу РС (табл. 6.8).

Таблиця 6.10

Зміни об'єму кіркової сірої речовини різних часток ГМ у хворих на РС залежно від віку пацієнтів і клінічних характеристик захворювання

Показник	Об'єм кіркової сірої речовини лобної частки ГМ		Об'єм кіркової сірої речовини тім'яної частки ГМ		Об'єм кіркової сірої речовини скроневої частки ГМ		Об'єм кіркової сірої речовини потиличної частки ГМ	
	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p
Вік	-0,452	0,069	-0,272	0,290	-0,058	0,826	-0,647**	0,005
Тривалість хвороби, років	-0,527*	0,030	-0,541*	0,025	0,185	0,476	-0,212	0,413
Кількість загострень за 3 роки	-0,368	0,147	-0,159	0,543	0,176	0,499	0,130	0,620
Кількість загострень за рік	-0,249	0,335	0,021	0,937	-0,019	0,941	-0,090	0,732
Кількість загострень	-0,584*	0,014	-0,343	0,178	0,027	0,918	0,027	0,918
Бали за шкалою EDSS	-0,160	0,539	-0,082	0,754	-0,136	0,602	-0,049	0,851

Примітки:* - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p < 0,05$;

** - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p < 0,01$.

Аналізуючи дані, представлені у таблиці 6.8, бачимо, що при збільшенні тривалості РС, зменшувався об'єм кіркової сірої речовини лобної ($r = -0,527$, $p = 0,030$) та тім'яної часток ($r = -0,541$, $p = 0,025$). Водночас, при збільшенні кількості загострень РС зменшувався об'єм кіркової сірої речовини лобної частки ($r = -0,584$, $p = 0,014$). Об'єм кіркової сірої речовини потиличної частки зменшувався з віком хворого ($r = -0,647$, $p = 0,005$). Зменшення об'єму кіркової сірої речовини тім'яної частки в хворих на РС, яка зменшувалася в об'ємі з тривалістю захворювання і відіграє ключову роль в сприйнятті чутливості, в тому числі, і больової, може відображати порушення її зв'язків з іншими структурами больового нетворку. А зменшення об'єму кіркової сірої речовини лобної частки в хворих на РС, в свою чергу може відображати порушення

зв'язків з структурами болювого нетворку, які включають психо-емоційний компонент матриці болю.

Отримані результати свідчать про наявність дегенеративно-атрофічних змін як білої так і сірої речовини головного мозку, які наростають зі збільшенням кількості загострень. Для демонстрації цього процесу було проведено аналіз зв'язку між кількістю загострень у хворих на РС і об'ємом цереброспінальної рідини в черепній порожнині. Відомо, що відносний об'єм останньої зростає внаслідок атрофічних змін у мозку (рис. 6.12).

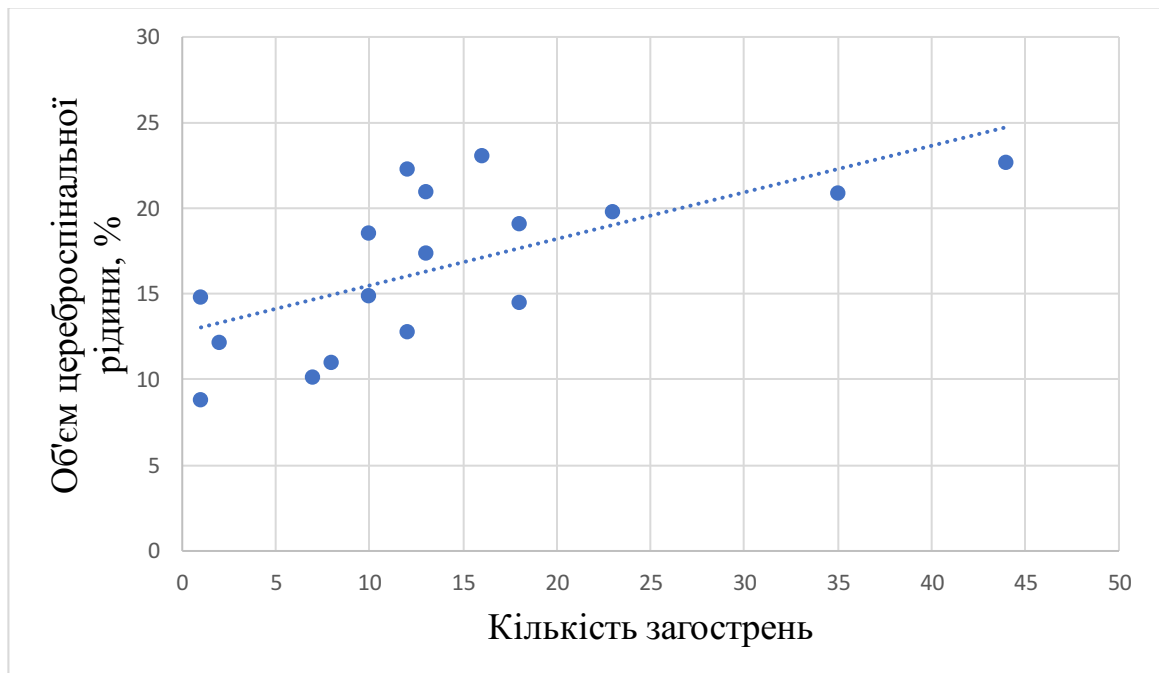


Рис. 6.12 Зміни об'єму церебро-спінальної рідини у черепній порожнині у хворих на РС в залежності від кількості загострень ($r=0,633$, $p=0,006$)

Як видно з рис. 6.12, збільшення кількості загострень було пов'язане з більшим відносним об'ємом цереброспінальної рідини в черепній порожнині ($r=0,633$, $p=0,006$). Це ще раз підтверджує присутність дегенеративно-атрофічних змін в головному мозку хворих на РС.

Таким чином, попри те, що об'єм сірої речовини головного мозку в значній мірі зменшувався з віком, також виявили зменшення об'єму сірої речовини при збільшенні кількості загострень, яке в значній мірі реалізується через зменшення об'єму таламуса, вентрального проміжного мозку і блідої кулі. При цьому, таламус може працювати як «барометр», що вказує на дифузне ураження

паренхіми мозку, відображаючи рівень змін білої речовини головного мозку. Зменшення об'єму кіркової сірої речовини тім'яної та лобної часток в хворих на РС зі збільшенням тривалості захворювання, можуть відображати зміни в нетворках матриці болю, пов'язані з больовою чутливістю та психо-емоційним компонентом, відповідно.

6.4. Зміни об'ємів структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз залежно від характеристик больових синдромів, тривоги та депресії

Біль є складним, багатогранним відчуттям, яке формується на основі взаємодії структур головного мозку, залучених в матрицю болю. Для кращого розуміння болю тривоги та депресії необхідні маркери, які б відображали зв'язок змін в структурах головного мозку з характеристиками останніх і давали можливість прогнозувати й передбачати їх перебіг. Тому для об'єктивізації больових синдромів, тривоги та депресії доцільно розглядати зміни в структурах та функціонуванні головного мозку [36].

В розділі 6.1. продемонстрували, що гіпокамп та мигдалина є структурами, які у хворих на РС, на відміну від інших структур підкіркової сірої речовини, були не зменшені в об'ємі у порівнянні з практично здоровими людьми, а, навпаки, збільшені. Гіпокамп та мигдалину, на основі даних останніх досліджень, вважають важливими структурами в формуванні відчуттів тривоги, депресії та болю [186, 187]. Також продемонстрували високі рівні поширеності серед хворих на РС больових синдромів, тривоги та депресії, а також взаємозв'язок між ними. Враховуючи все це, додатково розділили хворих на РС на підгрупи за рівнем тривоги. На групи хворих на РС з тривогою, субклінічною тривогою, без тривоги, а також порівняли з практично здоровими людьми. Порівняння об'ємів гіпокампа хворих на РС з різними рівнями тривоги, та практично здорових людей представлено в таблиці 6.11 і на рисунку 6.13.

Таблиця 6.11

Зміни об'єму гіпокампа у хворих на РС з різним рівнем тривоги порівняно з практично здоровими особами

Вибірка	Середній об'єм гіпокампа \pm SD (%)
1. Хворі на РС з тривогою	0,622 \pm 0,076
2. Хворі на РС з субклінічною тривогою	0,586 \pm 0,066
3. Хворі на РС без тривоги	0,566 \pm 0,053
4. Практично здорові люди	0,554 \pm 0,038

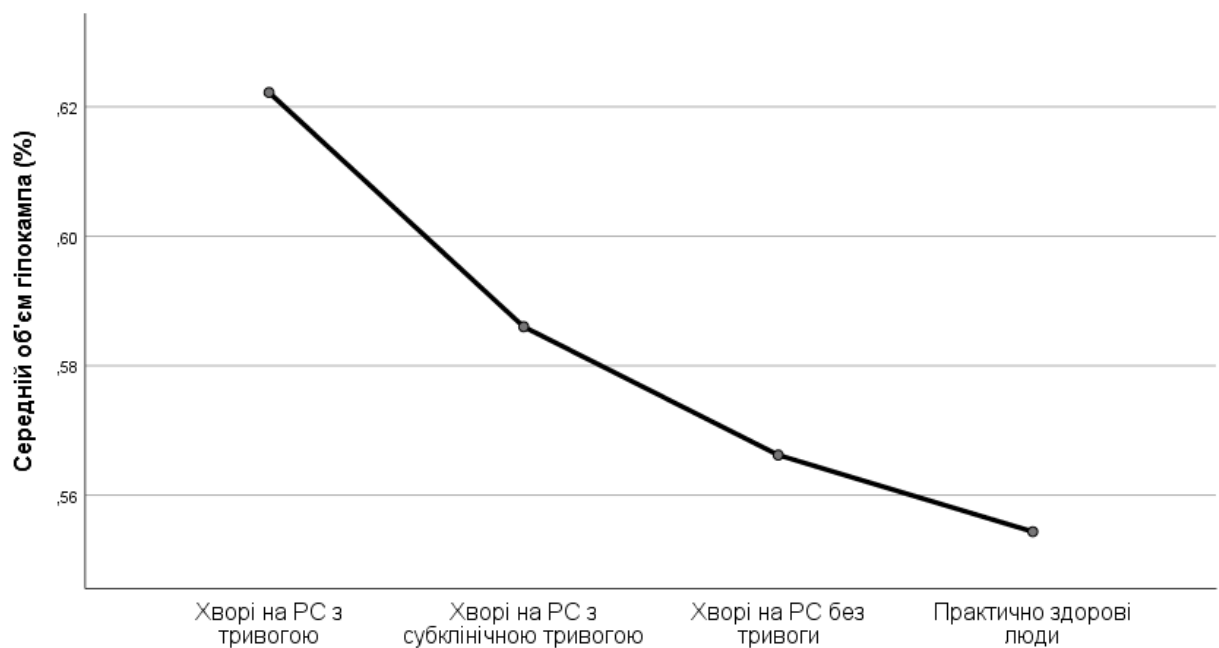


Рис. 6.13 Зміни середніх об'ємів гіпокампа (%) у хворих на РС з різним рівнем тривоги порівняно з практично здоровими особами

Як видно з табл. 6.11 та рис. 6.13, найбільший об'єм гіпокампа спостерігався у хворих на РС з тривогою, у групах хворих на РС з субклінічною тривогою та без неї він прогресивно зменшується. В практично здорових людей об'єм гіпокампа був меншим ніж у хворих на РС з різними рівнями тривоги ($p < 0,05$).

Загалом для хворих на РС характерні дегенеративно-атрофічні процеси в підкірковій сірій речовині, що було продемонстровано в розділі 6.1. Враховуючи це, збільшення об'єму гіпокампа у хворих на РС порівняно з практично здоровими людьми, в поєднанні з отриманими даними про відмінність між групами з різним рівнем тривоги за об'ємом гіпокампа ($p < 0,05$), з характерним прогресивним зменшенням середнього об'єму гіпокампа між групами зі зменшенням рівня тривоги, може бути свідченням активного функціонального залучення цієї структури в формування відчуття тривоги. Тобто, попри загальні дегенеративно-атрофічні процеси в підкіркових структурах головного мозку, за рахунок підвищеної функціональної активності гіпокампа в зв'язку з тривогою, ця структура не зменшується в об'ємі, а збільшується.

Враховуючи що депресія є частим коморбідним станом до тривоги, то ж провели порівняння об'ємів гіпокампа у хворих на РС з депресією та субклінічною депресією з практично здоровими особами та хворими на РС без депресії. Це порівняння представлено на рисунку 6.14.

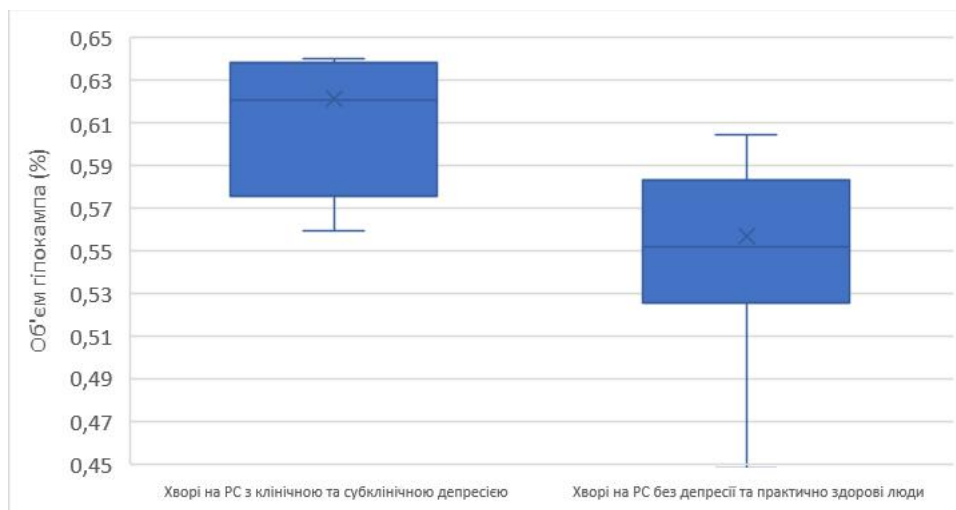


Рис. 6.14. Зміни об'ємів гіпокампа (%) у хворих на РС з депресією та субклінічною депресією порівняно з практично здоровими особами та хворими на РС без депресії ($p=0,001$)

Як видно з рис. 6.14, депресія та субклінічна депресія були у хворих на РС з більшим об'ємом гіпокампа, а саме понад 0,55% об'єму черепної порожнини.

Із обстежених 17-ти хворих на РС, яким було проведено волуметрію структур головного мозку, лише двоє не мали скарг на біль протягом останнього місяця. Основні характеристики больових синдромів вибірки хворих на РС, яким було проведено волуметрію головного мозку з використанням магнітно резонансної томографії, представлені в таблиці 6.12.

Таблиця 6.12

Основні характеристики больових синдромів вибірки хворих на РС, яким було проведено волуметрію структур ГМ з використанням МРТ

Характеристики больових синдромів	Медіана	[Q1; Q3]
Тривалість асоційованих із РС больових синдромів, років	5	[2,25; 10]
Кількість больових синдромів	1	[1; 2]
Інтенсивність болю на момент огляду за ВАШ, бали	5	[3; 6]
Інтенсивність найсильнішого болю за ВАШ, бали	8	[6,25; 10]
Інтенсивність середнього болю за ВАШ, бали	5,5	[4; 8]
Рівень прояву нейропатичного компонента болю за Pain Detect, бали	14,5	[9; 18,75]
Рівень прояву характеристик болю за SF-MPQ-2, бали	82,5	[40,25; 108,5]
Рівень прояву характеристик тривалого болю за SF-MPQ-2, бали	21	[16; 34,25]
Рівень прояву характеристик різкого болю за SF-MPQ-2, бали	17	[10; 29,75]
Рівень прояву характеристик афективного болю за SF-MPQ-2, бали	18	[7,25; 24,75]
Рівень прояву характеристик нейропатичного болю за SF-MPQ-2, бали	16	[9; 27,75]

Як видно з таблиці 6.12, медіанними показниками, що характеризують структуру больових синдромів в представленій вибірці були присутність 1[1; 2] больового синдрому (47,1% хворих в цій вибірці мали один больовий синдром тривалістю 5 [2,25; 10] років (64,7% хворих мають тривалість болю до 10 років) з помірною середньою інтенсивністю болю, що складає 5,5 [4; 8] бали за ВАШ (47,1% хворих в цій вибірці мають помірний середній рівень інтенсивності болю). Відповідно до результатів PainDetect 14,5 балів [9; 18,75] (29,4% - нейропатичний біль, 41,2% - ноцицептивний біль, 17,7% - не визначений, 11,% - без болю). Присутні усі характеристики структури болю, відповідно до SF-

MPQ-2 (тривалий біль 21 [16; 34,25], різкий біль 17 [10; 29,75], афективний біль 18 [7,25; 24,75], нейропатичний біль 16 [9; 27,75]).

Враховуючи часті больові синдроми у хворих на РС, дуже важливо зрозуміти, наскільки пріоритетним для хворого є біль в структурі РС і знати що на це впливає. Провели порівняння об'ємів підкіркових структур сірої речовини головного мозку у хворих на РС, які вважають біль синдромом, що їх найбільше турбує, з тими, хто не вважають біль таким (табл. 6.13).

Таблиця 6.13

Зміни об'єму підкіркових структур сірої речовини ГМ у хворих на РС, які вважають біль найбільш турбуючим синдромом порівняно з тими, які не вважають його таким

Об'єм структури ГМ	Біль є найбільш турбуючим синдромом, $X \pm SD$	Біль не є найбільш турбуючим синдромом, $X \pm SD$	p
Прилегле ядро	0,044± 0,007	0,030± 0,009	0,374
Мигдалина	0,183± 0,033	0,150± 0,016	0,014
Базальна частина переднього мозку	0,060± 0,008	0,052± 0,009	0,071
Хвостате ядро	0,472± 0,040	0,471± 0,065	0,967
Гіпокамп	0,606± 0,058	0,593± 0,078	0,724
Бліда куля	0,176± 0,032	0,182± 0,022	0,664
Шкаралупа	0,533± 0,072	0,470± 0,113	0,210
Таламус	0,731± 0,217	0,643± 0,172	0,367
Вентральний проміжний мозок	0,636± 0,106	0,596± 0,072	0,364

Як видно з таблиці 6.13, встановили статистично значуща відмінність між двома групами в об'ємі мигдалин ($p=0,014$). Для оцінки специфічності цього процесу провели порівняння об'єму мигдалин у хворих на РС, які вважають біль синдромом, що їх найбільше турбує, з тими хворими на РС, хто не вважають біль таким та практично здоровими особами. Це порівняння представлено на рисунку 6.15.

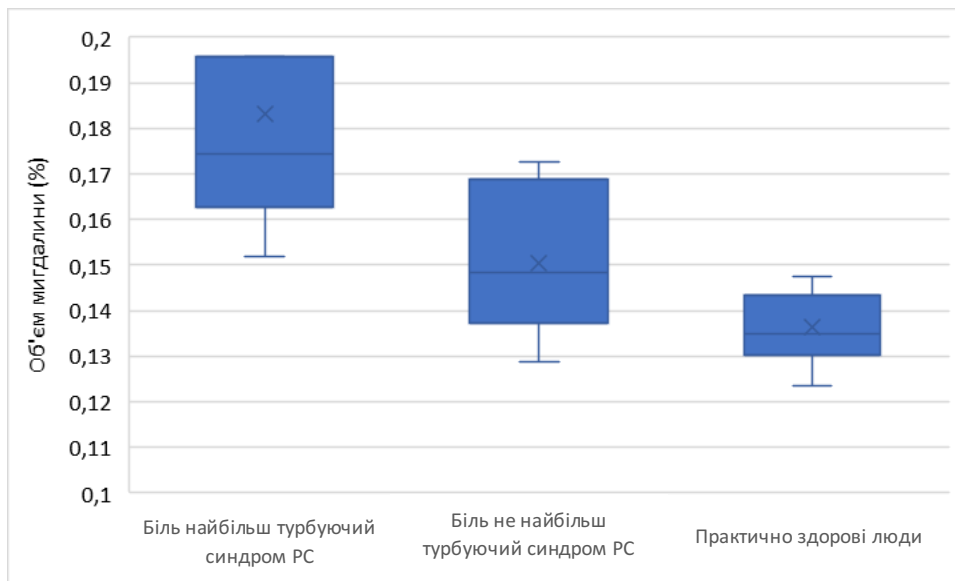


Рис. 6.15 Зміни об'єму мигдалини у хворих на РС, які вважають біль найбільш турбуючим синдромом порівняно з хворими на РС, які не вважають його таким, та з практично здоровими людьми ($p < 0,001$)

Як видно з рис. 6.15, серед хворих на РС, для яких біль є синдромом що найбільше їх турбує, середній розмір мигдалини був достовірно більшим ніж серед хворих, які вважають основною скаргою інші синдроми та порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,001$). Враховуючи відсутність зв'язку розміру мигдалини у цій вибірці хворих з віком, тривалістю захворювання і кількістю загострень, збільшений розмір мигдалини можна розглядати, як наслідок підвищеної активності даної структури. У поєднанні з даними досліджень на тваринних моделях, які продемонстрували, що видалення мигдалини в миші призводить до дизпріоритизації відчуття болю, можна розглядати розмір мигдалини як маркер пріоритизації болю людиною. Скринінгова оцінка об'єму мигдалини під час МРТ може стати дієвим інструментом для виділення групи хворих, для яких біль є синдромом, що їх найбільше турбує і відповідно потребує більш детальної діагностики та лікування.

Проаналізували зв'язки між об'ємами структур головного мозку та характеристиками больових синдромів. Ці зв'язки представлені у таблиці 6.14.

Таблиця 6.14

Зміни об'єму структур ГМ у хворих на РС залежно від характеристик больових синдромів

Примітки: * - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p < 0,05$; ** - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p < 0,01$.

Характеристики больових синдромів	Об'єм білої речовини ГМ, %		Об'єм не зміненої білої речовини ГМ, %		Об'єм зміненої білої речовини ГМ, %		Об'єм сірої речовини ГМ, %		Об'єм підкіркової сірої речовини ГМ, %		Об'єм кіркової сірої речовини ГМ, %		Об'єм мозочкової сірої речовини, %		Об'єм цереброспінальної рідини, %		Об'єм ГМ (біла+ сіра речовина), %	
	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P
Тривалість болю, років	-0,264	0,342	-0,239	0,391	0,181	0,518	-0,223	0,425	-0,332	0,226	-0,133	0,637	-0,239	0,391	0,375	0,168	-0,375	0,168
Біль зараз, бали за ВАШ	-0,071	0,801	-0,102	0,717	0,259	0,351	-0,197	0,482	-0,222	0,425	-0,345	0,208	0,047	0,867	0,202	0,469	-0,202	0,469
Найсильніший біль за місяць, бали за ВАШ	0,075	0,790	0,031	0,912	-0,228	0,414	0,059	0,835	0,388	0,153	-0,334	0,223	0,257	0,355	0,051	0,856	-0,051	0,856
Середній біль за місяць, бали за ВАШ	0,399	0,141	0,383	0,159	-0,545*	0,036	0,375	0,168	0,576*	0,025	0,070	0,803	0,260	0,349	-0,314	0,254	0,314	0,254
Pain Detect	0,390	0,151	0,358	0,190	-0,444	0,098	0,213	0,446	0,322	0,242	0,234	0,401	0,191	0,494	-0,318	0,247	0,318	0,247
SF-MPQ-2	0,396	0,143	0,379	0,164	-0,382	0,160	0,193	0,491	0,289	0,296	0,021	0,940	0,236	0,398	-0,264	0,341	0,264	0,341
1. Тривалий	0,195	0,487	0,195	0,487	-0,206	0,462	0,113	0,689	0,118	0,675	0,004	0,990	0,089	0,751	-0,088	0,756	0,088	0,756
2. Різкий	0,157	0,575	0,114	0,685	-0,161	0,566	-0,052	0,854	0,209	0,454	-0,261	0,347	0,233	0,404	-0,025	0,929	0,025	0,929
3. Афективний	0,252	0,364	0,242	0,386	-0,191	0,494	0,318	0,247	0,249	0,372	0,175	0,532	0,250	0,368	-0,275	0,320	0,275	0,320
4. Нейропатичний	0,532*	0,041	0,512	0,051	-0,440	0,100	0,387	0,154	0,405	0,135	0,220	0,430	0,399	0,140	-0,458	0,086	0,458	0,086

Як видно з таблиці 6.14, підвищення середньої інтенсивності болю за місяць було пов'язане з меншим об'ємом зміненої білої речовини ГМ ($r=-0,545$, $p=0,036$) та збільшенням об'єму підкіркової сірої речовини ГМ ($r=0,576$, $p=0,025$). Також встановили, що вищий рівень прояву нейропатичного компоненту болю був пов'язаний з більшим об'ємом білої речовини ГМ ($r=0,532$, $p=0,041$).

При розподілі хворих на РС за видом болю, та порівнянні їх з практично здоровими особами, встановили відмінність між групами хворих на РС з різними видами болю та практично здоровими особами в об'ємі підкіркової сірої речовини порівняно з групою без болю, яка утворена хворими на РС без болю та практично здоровими особами ($p<0,05$). Це порівняння представлено на рисунку 6.16.

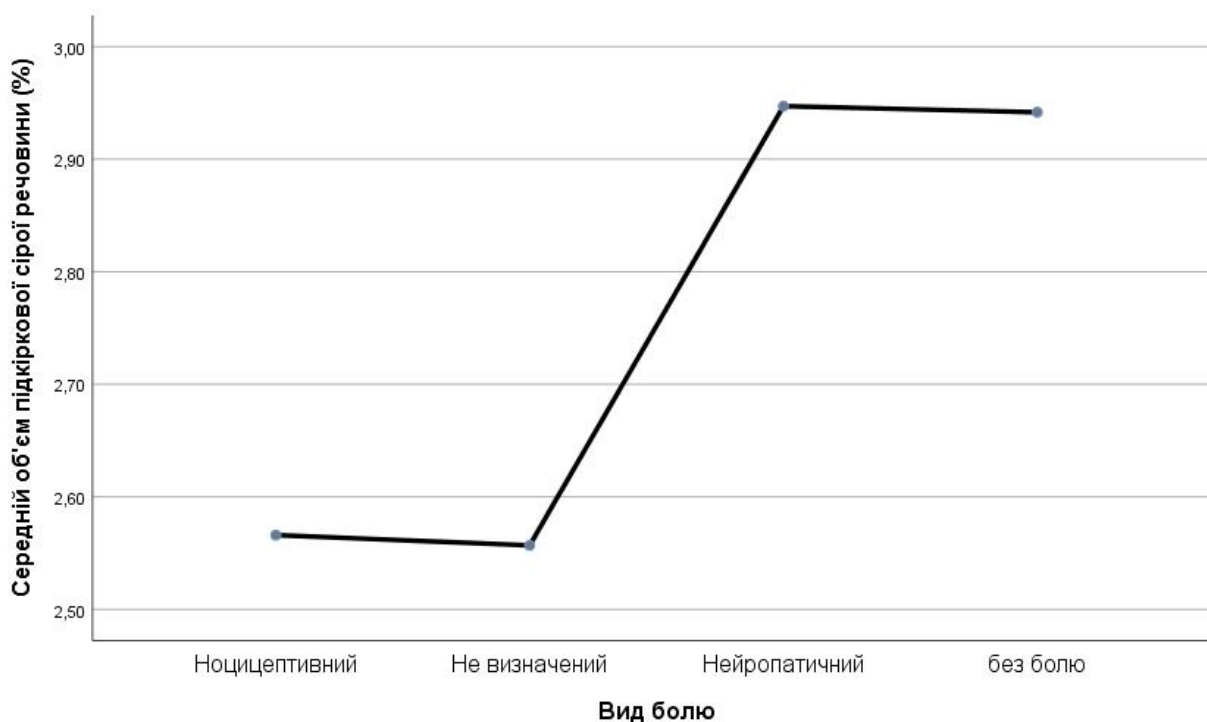


Рис. 6.16 Зміни середнього об'єму підкіркової сірої речовини у хворих на РС з різними видами болю порівняно з практично здоровими особами

Як видно з рис. 6.16, в групі хворих на РС з нейропатичним видом болю, середній об'єм підкіркової сірої речовини відповідав практично здоровим

особам і був більшим ніж, у хворих на РС з ноцицептивним та змішаним видами болю ($p=0,007$).

Вищеописані дані можуть свідчити про те, що формування характеристик болю при РС є складним механізмом, важливу роль в якому відіграють підкіркові структури сірої речовини головного мозку та їх зв'язки з різними ділянками головного мозку. Відповідно, при дегенеративних змінах структур підкіркової сірої речовини та їх зв'язків (об'єм зміненої білої речовини), зменшується відчуття інтенсивності болю. При цьому, для формування нейропатичного виду болю необхідна значна кількість не уражених зв'язків між структурами і збереження об'єму підкіркової сірої речовини. Поєднавши ці дані з раніше продемонстрованим в розділі 3.1. підвищенням рівня нейропатичного болю зі збільшенням тривалості захворювання та кількості загострень, можна припустити, що нейропатичний біль буде характерним для хворих на РС з більшою тривалістю захворювання та кількістю загострень, проте, без дегенеративно-атрофічних змін в підкірковій сірій речовині. Відповідно, відсутність дегенеративно-атрофічних змін підкіркової сірої речовини з перебігом РС, може бути предиктором появи нейропатичного болю у хворих на РС.

Провели більш детальний аналіз зв'язку характеристик болю у хворих на РС з об'ємами структур підкіркової сірої речовини. Отримані зв'язки представлені в таблиці 6.15.

Таблиця 6.15

Зміни об'єму структур підкіркової сірої речовини ГМ у хворих на РС залежно від характеристик больових синдромів

Характеристики больових синдромів	Об'єм прилеглого ядра, %		Об'єм мигдалини, %		Об'єм базальної частини переднього мозку, %		Об'єм хвостатого ядра, %		Об'єм гіпокампа, %		Об'єм блідоді кулі, %		Об'єм шкарлупи, %		Об'єм таламуса, %		Об'єм вентрального проміжного мозку, %	
	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P
Тривалість болю, років	-0,138	0,623	-0,312	0,257	0,000	1,000	-0,108	0,702	-0,372	0,173	-0,223	0,425	-0,215	0,441	-0,153	0,587	-0,645*	0,009
Біль зараз, бали за ВАШ	0,029	0,918	-0,129	0,646	0,337	0,219	-0,146	0,604	0,197	0,482	-0,016	0,954	-0,529*	0,043	-0,219	0,433	0,208	0,457
Найсильніший біль за місяць, бали за ВАШ	0,573*	0,025	0,549*	0,034	0,641*	0,010	0,088	0,755	0,230	0,410	0,059	0,835	0,193	0,491	0,250	0,369	0,362	0,185
Середній біль за місяць, бали за ВАШ	0,469	0,078	0,484	0,068	0,444	0,097	0,332	0,226	0,227	0,415	0,460	0,084	0,330	0,229	0,502	0,057	0,484	0,068
Pain Detect	0,406	0,133	0,184	0,511	0,372	0,172	0,136	0,629	0,329	0,231	0,397	0,143	0,429	0,110	0,270	0,330	0,361	0,186
SF-MPQ-2	0,332	0,226	0,129	0,648	0,611*	0,016	0,132	0,639	0,054	0,850	0,339	0,216	0,046	0,869	0,332	0,226	0,325	0,237
1.Тривалий	0,175	0,532	0,002	0,995	0,483	0,068	0,154	0,584	0,102	0,718	0,363	0,184	-0,150	0,593	0,177	0,528	0,211	0,451
2.Різкий	0,256	0,357	0,379	0,163	0,574*	0,025	-0,111	0,694	0,204	0,466	0,052	0,854	0,123	0,661	0,104	0,713	0,249	0,372
3.Афективний	0,234	0,401	0,170	0,545	0,413	0,126	0,281	0,311	0,326	0,236	0,476	0,073	-0,057	0,839	0,227	0,415	0,483	0,068
4.Нейропатичний	0,424	0,115	0,106	0,708	0,593*	0,020	0,279	0,313	0,122	0,666	0,446	0,096	0,088	0,756	0,469	0,078	0,482	0,069

Аналізуючи дані представлені в таблиці 6.15, бачимо, що найбільша інтенсивність болю за місяць мала зв'язок з більшими об'ємами таких структур як базальна частина переднього мозку ($r=0,641$, $p=0,010$), прилегле ядро ($r=0,573$, $p=0,025$) та мигдалина ($r=0,549$, $p=0,034$). Збільшення об'єму базальної частини переднього мозку також було пов'язане з більш інтенсивним рівнем прояву характеристик болю за SF-MPQ-2 ($r=0,611$, $p=0,016$), а саме різкого ($r=0,574$, $p=0,025$) та нейропатичного ($r=0,593$, $p=0,020$) компонентів. Поєднавши цю знахідку з даними отриманими на тваринних моделях, в яких больова чутливість та афективність реакції на біль були ослаблені при руйнуванні базальної частини переднього мозку за рахунок зниження холінергічної активації, зменшення об'єму базальної частини переднього мозку можна розглядати як маркер інтенсивності відчуття найбільш інтенсивного та різкого болю [188]. Також встановили, що об'єм вентрального проміжного мозку зменшувався зі збільшенням тривалості болю ($r=-0,645$, $p=0,009$).

Зв'язок тривалості болю та об'єму сірої речовини вентрального проміжного мозку у обстежених нами хворих на РС представлено на рисунку 6.17.

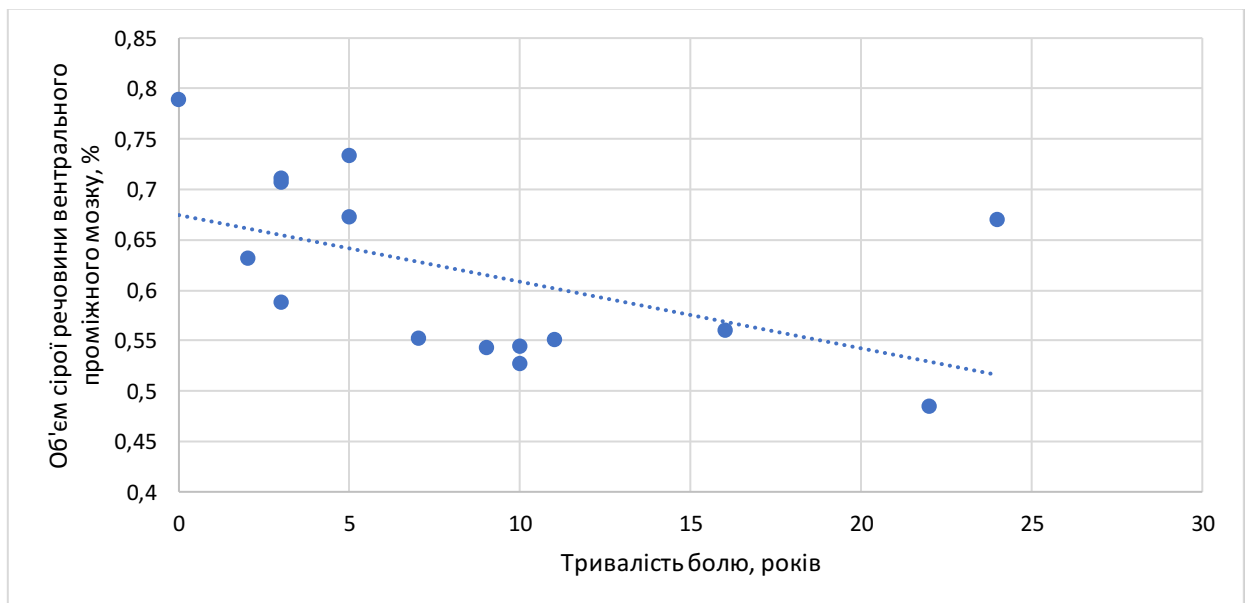


Рис. 6.17 Зміни об'єму сірої речовини вентрального проміжного мозку у хворих на РС залежно від тривалості болю ($r=-0,645$, $p=0,009$)

Як видно з рис. 6.17, збільшення тривалості болю у хворих на РС пов'язане зі зменшенням об'єму сірої речовини вентрального проміжного мозку ($r=-0,645$, $p=0,009$).

Більш детально проаналізували зміни таламуса, та їх зв'язок з характеристиками болю у обстежених нами хворих (табл. 6.16).

Таблиця 6.16
Зміни об'єму таламуса у хворих на РС залежно від характеристик

больових синдромів

Характеристики больових синдромів	Об'єм таламуса, см ³		Відносний об'єм таламуса, %		Об'єм правого таламуса, %		Об'єм лівого таламуса, %		Асиметрія між правим і лівим таламусом, %	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Тривалість болю, років	-0,233	0,402	-0,153	0,587	-0,131	0,642	-0,146	0,602	-0,147	0,601
Біль зараз, бали за ВАШ	-0,243	0,384	-0,219	0,433	-0,190	0,498	-0,220	0,431	0,279	0,314
Найсильніший біль за місяць, бали за ВАШ	0,119	0,672	0,250	0,369	0,274	0,323	0,273	0,325	-0,141	0,615
Середній біль за місяць, бали за ВАШ	0,408	0,131	0,502	0,057	0,567*	0,028	0,570*	0,027	-0,365	0,181
Pain Detect	0,299	0,279	0,270	0,330	0,338	0,218	0,329	0,230	-0,519*	0,048
SF-MPQ-2	0,318	0,248	0,332	0,226	0,439	0,101	0,400	0,139	-0,261	0,348
1.Тривалий	0,168	0,549	0,177	0,528	0,284	0,305	0,220	0,431	-0,123	0,661
2.Різкий	0,039	0,889	0,104	0,713	0,165	0,558	0,181	0,519	-0,193	0,490
3.Афективний	0,213	0,446	0,227	0,415	0,326	0,236	0,317	0,250	-0,193	0,490
4.Нейропатичний	0,437	0,103	0,469	0,078	0,566*	0,028	0,543*	0,036	-0,358	0,190

Примітка. * - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p<0,05$;

** - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p<0,01$.

Як видно з таблиці 6.16, асиметрія таламусів в напрямку зменшення правого порівняно з лівим, була пов'язана з вищими балами PainDetect ($r=-0,519$, $p=0,037$), що демонструє наростання нейропатичного компоненту болю. Також встановили статистично значущі взаємозв'язки між збільшенням

об'ємів правого і лівого таламусів та зростанням середньої інтенсивності болю за ВАШ ($r=0,567$, $p=0,028$; $r=0,570$, $p=0,027$) та нейропатичним компонентом болю за SF-MPQ-2 ($r=0,566$, $p=0,028$; $r=0,543$, $p=0,036$). Ці відкриття відповідають сучасному розумінню патофізіології формування відчуття болю, в якій таламус відіграє важливу роль [147, 149, 150]. Згідно з даними літератури, в одному дослідженні було продемонстровано асиметрію перфузії таламуса при нейропатичному болю, що з часом може призводити до їх структурної асиметрії [147].

Таким чином, вивчення змін об'ємів структур головного мозку у хворих на РС та їх зв'язок з характеристиками болю, тривоги і депресії є перспективним напрямком, який допоможе покращити наше розуміння формування відчуття болю. Попри те, що загалом для хворих на РС характерні дегенеративно-атрофічні процеси в підкірковій сірій речовині ГМ, виявили збільшення об'ємів гіпокампа та мигдалини в хворих на РС. Збільшення цих структур, ймовірно, пов'язане з їх підвищеною функціональною активністю. Збільшення гіпокампа продемонструвало тісний зв'язок з високими рівнями тривоги і депресії. Збільшення мигдалини, в свою чергу, продемонструвало зв'язок з пріоритизацією болю. При цьому, менші дегенеративно-атрофічні зміни в структурах підкіркової сірої речовини та білої речовини ГМ, були пов'язані з нейропатичним видом болю та більшою середньою інтенсивністю болю, що свідчить про важливість цих структур в формуванні характеристик болю. Більший об'єм базальної частини переднього мозку був пов'язаний з різкими характеристиками болю, як наприклад інтенсивність найсильнішого болю. Також встановили, що об'єм вентрального проміжного мозку зменшується зі збільшенням тривалості болю

6.5. Зміни об'єму таламуса як маркер якості життя у хворих на розсіяний склероз

Вище було продемонстровано потенціал таламуса, як маркера дегенеративно-атрофічних змін в головному мозку та характеристик болю у

хворих на РС. Також відомо, що якість життя хворих на РС знижується з прогресуванням РС [189].

Проаналізували зв'язок характеристик якості життя у хворих на РС з характеристиками об'ємів таламуса. Результати цього кореляційного аналізу представлено в табл. 6.17.

Таблиця 6.17

Зміни об'єму таламуса у хворих на РС залежно від характеристик якості життя

Показник	Об'єм таламуса, см ³		Відносний об'єм таламуса, %		Об'єм правого таламуса, %		Об'єм лівого таламуса, %		Асиметрія між правим і лівим таламусом, %	
	Коеф. корел	р	Коеф. корел	р	Коеф. корел	р	Коеф. корел	р	Коеф. корел.	р
Фізичне функціонування	0,509*	0,037	0,456	0,066	0,320	0,211	0,592*	0,012	-0,697**	0,002
Рольові обмеження через фізичне здоров'я	0,042	0,873	0,016	0,952	-0,029	0,912	-0,009	0,971	0,007	0,978
Рольові обмеження через емоційні проблеми	0,368	0,146	0,401	0,111	0,371	0,143	0,316	0,216	0,035	0,895
Життєва активність	-0,158	0,545	-0,384	0,128	-0,443	0,075	-0,259	0,316	-0,142	0,587
Емоційне благополуччя	-0,010	0,970	-0,050	0,848	-0,075	0,775	0,053	0,839	-0,123	0,639
Соціальне функціонування	-0,162	0,534	-0,111	0,672	-0,145	0,580	-0,021	0,936	0,047	0,857
Біль	0,065	0,803	-0,171	0,511	-0,244	0,345	-0,019	0,944	-0,334	0,190
Загальне здоров'я	0,028	0,914	-0,118	0,651	-0,117	0,655	-0,128	0,626	0,015	0,955
Health change	-0,109	0,678	-0,135	0,604	-0,182	0,486	-0,126	0,630	0,212	0,414
Фізичний компонент якості життя	0,331	0,195	0,189	0,468	0,034	0,896	0,374	0,139	-0,679**	0,003
Психологічний компонент якості життя	-0,086	0,743	-0,086	0,743	-0,078	0,765	-0,081	0,757	0,201	0,439

Примітки: * - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p < 0,05$;

** - статистично достовірний кореляційний зв'язок при $p < 0,01$.

Як видно з таблиці 6.17, асиметрія між правим і лівим таламусами мала виражений зв'язок із зменшенням фізичного компоненту якості життя ($r = -0,679$, $p = 0,003$), а саме таким його компонентом, як фізичне функціонування

($r=-0,697$, $p=0,010$). Також фізичне функціонування мало зв'язок з об'ємом таламусів ($r=0,509$, $p=0,037$), а також з об'ємом лівого таламуса ($r=0,592$, $p=0,012$). Це свідчить про те, що зменшення лівого таламуса є маркером зменшення фізичного функціонування. Найсильніший кореляційний зв'язок спостерігався між асиметрією таламусів та фізичним функціонуванням пацієнтів з РС ($r=-0,697$, $p=0,010$). Цей зв'язок представлено на рисунку 6.18.

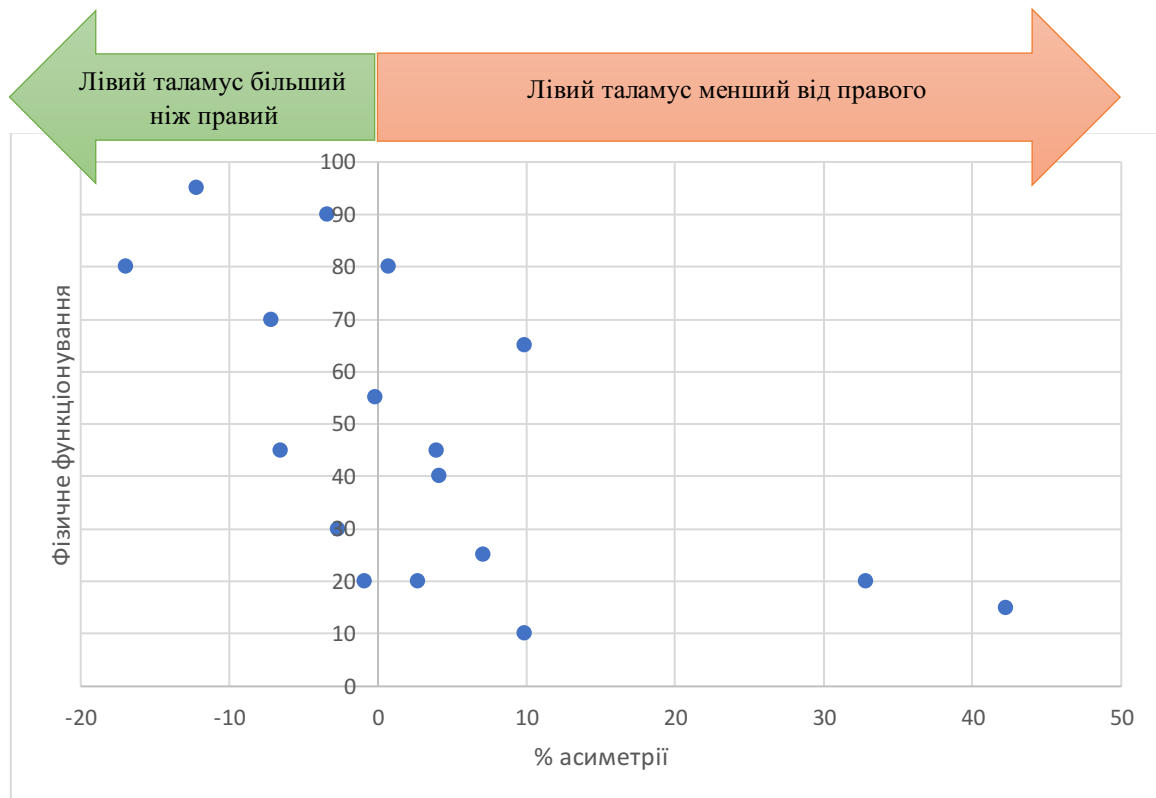


Рис. 6.18 Зміни фізичного функціонування у хворих на РС залежно від асиметрії між правим і лівим таламусами

Як видно з рис. 6.18, у хворих на РС зменшення лівого таламуса по відношенню до правого було пов'язане з погіршенням фізичного функціонування. Це відкриття можна розглядати в декількох площинах. Як раніше зазначалося, таламус може слугувати як «барометр» для дифузного ураження паренхіми мозку при РС. При асиметрії ураження в сторону більш виражених змін в лівій півкулі, більш виразно проявляється симптоматика, яка пов'язана з нижчим рівнем фізичного компоненту якості життя, а саме фізичним функціонуванням.

Висновки до розділу 6

Встановили, що у хворих на РС порівняно з практично здоровими людьми значно більші об'єми (%) зміненої білої речовини ($p=0,001$) та менші об'єми головного мозку ($p=0,001$), при чому як білої ($p=0,011$) так і сірої ($p=0,013$) речовини.

Визначили, що зі збільшенням кількості загострень РС, збільшувався об'єм зміненої білої речовини в ГМ хворих на РС ($r=0,563$, $p=0,019$). За одне загострення в даній вибірці хворих, в середньому, виникало 0,162 [0,065; 0,256]% зміненої білої речовини від загального об'єму білої речовини головного мозку. При цьому загальний об'єм зміненої білої речовини в хворих на РС в середньому складав 2% від всієї білої речовини головного мозку, а серед хворих, в яких було 10 і менше загострень РС, спостерігалися мінімальні об'єми зміненої білої речовини.

Загальний об'єм білої речовини ГМ теж продемонстрував зв'язок з кількістю загострень ($r=-0,712$, $p=0,001$). Тобто, дегенеративно-атрофічні зміни які супроводжують загострення РС, призводять до зменшення об'єму білої речовини ГМ, при цьому не маючи зв'язку з віком і тривалістю РС.

Зменшення об'єму сірої речовини головного мозку у хворих на РС в значній мірі пов'язане з віком ($r=-0,636$, $p=0,006$). Так при збільшенні тривалості РС зменшуються об'єми кіркової сірої речовини лобної ($r=-0,527$, $p=0,030$) та тім'яної часток ($r=-0,541$, $p=0,025$), які відіграють важливу роль в формуванні відчуття болю. Проте, також виявили зв'язок зменшення об'єму сірої речовини головного мозку у хворих на РС зі збільшенні кількості загострень ($r=-0,505$, $p=0,039$).

Хорошим маркером дегенеративно-атрофічних процесів при РС, серед структур сірої речовини, є таламус, зменшення об'єму якого тісно пов'язане зі збільшенням кількості загострень РС ($r=-0,728$, $p=0,001$). У більшості хворих на РС після 10 перенесених загострень, об'єм таламуса становив менше 0,7 % від об'єму черепної порожнини. У жодного з хворих на РС, які мали до 10 загострень РС, об'єм таламуса не був меншим за 0,7% від об'єму черепної

порожнини. Підтвердженням того що ці зміни є пов'язаними з РС є значно менший об'єм таламуса у хворих на РС ніж в практично здорових в людей ($p=0,002$).

Наявність зміненої білої речовини та зменшення об'єму мозку і окремих його структур, таких, як наприклад, таламус, у хворих на РС, демонструє потенційну можливість використання визначення об'ємів зміненої білої речовини та головного мозку, як маркера для скринінгу людей з ймовірним РС, що в поєднанні з використанням можливостей штучного інтелекту може дозволити масово виявляти хворих на РС на стадії радіологічно ізольованого синдрому без залучення людини для оцінки.

Дегенеративно-атрофічні зміни, пов'язані зі збільшенням кількості загострень, також можна відстежити через збільшення відносного об'єму цереброспінальної рідини в черепній порожнині ($r=0,633$, $p=0,006$), об'єм якої у хворих на РС є більшим ніж в практично здорових людей ($p=0,001$).

При детальному аналізі структур підкіркової сірої речовини ГМ, виявили, що попри менші об'єми підкіркової сірої речовини головного мозку у хворих на РС, ніж в практично здорових людей ($p=0,003$), деякі структури підкіркової сірої речовини у хворих на РС більші, ніж в практично здорових людей. Цими структурами є мигдалина ($p<0,001$) та гіпокамп ($p=0,019$). Така особливість об'ємів підкіркової сірої речовини у хворих на РС продемонстрована вперше. Збільшення гіпокампа та мигдалини можуть бути пов'язані з їх підвищеною функціональною активністю. Поєднавши це з отриманими даними про відмінність між групами з різним рівнем тривоги за об'ємом гіпокампа ($p=0,035$), з характерним прогресивним збільшенням середнього об'єму гіпокампа між групами зі збільшенням рівня тривоги, може бути свідченням активного функціонального залучення цієї структури в формування відчуття тривоги. Тому гіпокамп можна розглядати як маркер тривоги.

Встановили, що серед хворих на РС, для яких біль є синдромом, що найбільше їх турбує, середній розмір мигдалини був достовірно більшим ніж

серед хворих, які вважають основною скаргою інші синдроми, та практично здорових людей ($p < 0,001$). Скринінгова оцінка об'єму мигдалини під час МРТ може стати дієвим інструментом для виділення групи хворих, для яких біль є синдромом, що їх найбільше турбує і, відповідно, потребує більш детальної діагностики і лікування.

Формування характеристик болю є складним механізмом, важливу роль в якому відіграють підкіркові структури сірої речовини головного мозку та їх зв'язки з різними ділянками головного мозку. Відповідно при дегенеративних змінах структур підкіркової сірої речовини та їх зв'язків (об'єм зміненої білої речовини) зменшується відчуття інтенсивності болю. Підвищення середньої інтенсивності болю було пов'язане з меншим об'ємом зміненої білої речовини ($r = -0,545$, $p = 0,036$) та більшим об'ємом підкіркової сірої речовини ($r = 0,576$, $p = 0,025$), а саме правого ($r = 0,567$, $p = 0,028$) і лівого ($r = 0,570$, $p = 0,027$) таламусів. Більший об'єм підкіркової сірої речовини та менший об'єм зміненої білої речовини характерні для молодих хворих на РС з невеликою тривалістю захворювання. Це є ще одним підтвердженням патерну продемонстрованого нами в попередніх розділах, коли біль відчувається більш інтенсивно в перші роки РС і займає в цей період важливу роль в структурі захворювання, а на ґрунті наростання дегенеративно-атрофічних змін підкіркової речовини головного мозку, яка включає в себе структури, що є складовими матриці болю, середня інтенсивність болю знижується.

При цьому, для формування нейропатичного виду болю, необхідна значна кількість не уражених зв'язків між структурами і збереження об'єму підкіркової сірої речовини. В групі хворих на РС з нейропатичним болем, середній об'єм підкіркової сірої речовини відповідав практично здоровим людям і був більшим ніж, у хворих на РС з ноцицептивним та змішаним видами болю ($p = 0,007$). Також, встановили зв'язок більшого об'єму правого ($r = 0,566$, $p = 0,028$) і лівого ($r = 0,543$, $p = 0,036$) таламусів з нейропатичним компонентом болю за SF-MPQ-2. Відсутність дегенеративно-атрофічних змін

підкіркової сірої речовини з перебігом РС, може бути предиктором появи нейропатичного болю у хворих на РС.

Встановили, що зменшення об'єму базальної частини переднього мозку можна розглядати, як маркер відчуття найбільш інтенсивного ($r=0,641$, $p=0,010$) і різкого ($r=0,611$, $p=0,016$) болю, а збільшення тривалості болю пов'язане зі зменшенням об'єму сірої речовини вентрального проміжного мозку ($r=-0,645$, $p=0,009$).

Виявили, що у хворих на РС зі зменшенням лівого таламуса по відношенню до правого, погіршувалось фізичне функціонування ($r=-0,697$, $p=0,010$). Враховуючи, що таламус може слугувати як «барометр» для дифузного ураження паренхіми мозку при РС, при асиметрії ураження в сторону більш виражених змін в лівій півкулі, яка в більшості людей є домінантною, більш виразно проявляється симптоматика, яка пов'язана з нижчим рівнем фізичного компоненту якості життя, а саме фізичним функціонуванням.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Боженко МІ, Негрич ТІ, Бачун АО. Зменшення об'єму і асиметрія таламусів як маркери прогресування розсіяного склерозу, характеристик болю та низької якості життя у хворих на розсіяний склероз. Український неврологічний журнал. 2022;(1-2):34-40.

2. Bozhenko MI, Nehrych TI. Changes in brain volumes as a neuroimaging marker of low quality of life in patients with multiple sclerosis. In: 4th RECOOP International Student and 17th RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences April 6 - 9, 2022 Prague, Czech Republic. Prague; 2022. p.139.

РОЗДІЛ 7

ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ В КЛІНІЧНУ ПРАКТИКУ ПРОГНОСТИЧНИХ ТА ДІАГНОСТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ ВИЯВЛЕННЯ НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЮ У ХВОРИХ НА РС З БОЛЬОВИМИ СИНДРОМАМИ

У хворих на РС зустрічаються різні види і типи больових синдромів [80]. В нашій роботі ми використали класифікацію Truini et al., згідно з цією класифікацією, кожний із 4-х видів болю (нейропатичний, ноцицептивний, змішаний, інший) поділяється на типи, формуючи таким чином, на загал 12 типів болю [63]. До нейропатичного болю належать постійний біль у кінцівці/кінцівках; тригемінальна невралгія; феномен Лермітта. До ноцицептивного болю належать біль, пов'язаний з невритом зорового нерва; скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями; біль у спині; мігрень; головний біль напруги; біль, викликаний надмірним споживанням ліків. До змішаного болю відносять болючі тонічні спазми; біль при спастичності. Окремо виділяють інший біль. Попри номінальну приналежність кожного з 12 типів больових синдромів, які ми виділили в нашому дослідженні до одного із 4-х видів болю (нейропатичний, ноцицептивний, змішаний, інший), оцінка розподілу за видами болю хворих з 12 типами болю показала, що практично всі типи болю можуть мати ознаки як нейропатичного, так і ноцицептивного виду. Враховуючи патофізіологічні відмінності їх формування, а отже і відмінності в підходах до терапії, дуже важливим є встановлення виду болю, наявного у хворого на РС.

У розділі 4.3 продемонстрували, що нейропатичний біль у хворих на РС пов'язаний з нижчими показниками якості життя. Виявили взаємозв'язок нейропатичного болю з іншими синдромами, такими як тривога і депресія, характеристиками болю, такими як інтенсивність і тривалість болю, а також характеристиками перебігу РС. Тому прогнозування, профілактика, якісна оцінка наявності та лікування нейропатичного виду болю при РС є пріоритетними напрямками досліджень, які можуть покращити якість життя хворих на РС [16].

На основі аналізу взаємозв'язків нейропатичного виду болю з іншими характеристиками болю, психо-емоційними характеристиками хворих на РС, а також характеристиками перебігу РС можна виділити групу факторів, що пов'язані з нейропатичним болем. Деякі з цих факторів є такими, що піддаються модифікації, а це дає потенційну можливість зменшити ймовірність виникнення нейропатичного компонента болю у хворих на РС. Для оцінки впливу цих факторів нами було побудовано прогностичну модель.

Для побудови прогностичної моделі ймовірності виникнення нейропатичного болю у хворих на РС з больовими синдромами застосували метод логістичної регресії. Цей метод дозволяє виявити залежність ознаки, що досліджується (ймовірність виникнення нейропатичного компонента у пацієнтів з болем при РС) одночасно від декількох ознак, а також робити прогноз від різноманітних значень ознак, які включені у регресійну модель.

Ймовірність виникнення нейропатичного компонента болю у хворих на РС (N) залежно від вибраних нами факторів обчислювалась за формулою 7.1:

$$N = \frac{1}{1 + e^{-R}} * 100\% \quad (7.1)$$

де $e = 2,718...$ – основа натуральних логарифмів,

R – величина, обчислена за формулою 7.2:

$$R = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n + K, \quad (7.2)$$

де β_i - коефіцієнти при кожному факторі,

x_i - значення факторів ,

K - константа.

Теоретично N може приймати значення від 0% (неможлива подія) до 100% (подія відбувається завжди). Для визначення достовірності моделі використовували ксі-квадрат (Chi-square) та похідне значення p з

встановленим рівнем достовірності $p < 0,05$. Для оцінки точності отриманої моделі використовували класифікаційну таблицю з порівнянням різниці у відсотках прогнозованих та реальних значень. За допомогою ROC аналізу було проведено обрахунок оптимального порогу прийняття рішення (“cut-off”) у залежності від співвідношення між чутливістю та специфічністю.

Для формування бази даних та обрахунку отриманих показників регресійного аналізу використали електронні таблиці LibreOffice Calc v.5.2.2.2. Розрахунки логістичної регресії проводили у програмі PSPP v.1.0.1.

На основі аналізу даних за методом логістичної регресії було виокремлено сім факторів, які при поєднаній дії мають прогностичний зв'язок з наявністю нейропатичного виду болю у хворих на РС з больовими синдромами. До цих факторів належать: тривога, депресія, тривалість болю, термін до постановки діагнозу, кількість больових синдромів, релігійність, біль як перший прояв РС.

З-поміж вказаних семи факторів, перші шість відображаються у кількісних шкалах, а сьомий фактор є бінарним, з можливістю відповіді “так” або “ні”. Ці сім факторів та їх коефіцієнти регресії представлено у таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Коефіцієнти регресії факторів, пов'язаних з нейропатичним видом болю у хворих на РС з больовими синдромами*

№ з/п	Фактор	Умовні позначення	Коефіцієнт регресії (β)
1	Тривалість болю, років	X1	0,015
2	Тривога, бали	X2	0,125
3	Депресія, бали	X3	0,114
4	Релігійність, бали	X4	-0,019

Продовження таблиці 7.1

№ з/п	Фактор	Умовні позначення	Коефіцієнт регресії (β)
5	Термін до постановки діагнозу, місяці	X5	0,009
6	Кількість больових синдромів	X6	0,278
7	Біль був першим проявом	X7	0,444
8	Константа		-3,839

Примітки:

* - нейропатичний вид болю визначався на основі результатів опитувальника Pain Detect.

Аналізуючи дані з таблиці 7.1, бачимо, що з-поміж вище зазначених семи чинників провокуючими факторами виникнення нейропатичного компоненту болю є шість: вищі рівні тривоги та депресії, більша тривалість болю, довший термін до постановки діагнозу, більша кількість больових синдромів, а також перший прояв РС у вигляді болю. Водночас, більший бал релігійності обумовлює менший ризик нейропатичного компоненту болю у хворих на РС з больовими синдромами.

Достовірність обчислених коефіцієнтів моделі (p) становить 0,004, що вказує на її вірогідність та можливість перенесення на генеральну сукупність хворих на РС з больовими синдромами. За допомогою ROC аналізу визначено, що оптимальним порогом прийняття рішення (“cut-off”) є 60,0%. При цьому порозі прийняття рішення чутливість моделі становить 80,0% (пацієнтам, які мали нейропатичний вид болю було прогнозовано його наявність), а специфічність – 77,5% (пацієнтам, які не мали нейропатичного виду болю було прогнозовано його відсутність). Таким чином, загальна точність опрацьованої моделі склала 77,9%.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, можемо отримувати значення R (рівняння 7.3) для визначення вірогідності виникнення нейропатичного виду болю у хворих на РС з

больовими синдромами:

$$R = 0,015 * X_1 + 0,125 * X_2 + 0,114 * X_3 - 0,019 * X_4 + 0,009 * X_5 + \\ + 0,278 * X_6 + 0,444 * X_7 - 3,839 \quad (7.3)$$

Для кращого розуміння функціонування запропонованої прогностичної моделі виникнення нейропатичного болю у хворих на РС, наводимо випадок 1. У 30-річної жінки хворої на РС з больовим синдромом: тривалість болю становила 8 років, тривога - 13 балів за HADS, депресія -13 балів за HADS, самооцінка релігійності 7 балів з 10, термін до постановки діагнозу від перших симптомів 71,15 місяців, присутній один тип болю (постійний біль у кінцівці/кінцівках) та біль був першим проявом РС.

Підставивши дані у рівняння 7.1 та 7.2 отримуємо:

$$R = 0,015 * 8 + 0,125 * 13 + 0,114 * 13 - 0,019 * 7 + 0,009 * 71,15 + 0,278 * 1 + \\ + 0,444 * 1 - 3,839 = 0,62$$

$$N = \frac{1}{1 + e^{-0,62}} * 100\% = 64,95\%$$

При порівнянні з оптимальним порогом прийняття рішення, який встановлено на рівні 60,0%, можна зробити висновок, що у цієї хворої на РС з больовим синдромом існує високий ризик появи нейропатичного виду болю. При порівнянні із базою даних – вона згідно опитувальника Pain Detect має 25 балів, що відповідає наявності нейропатичного виду болю, тобто прогноз справдився.

Клінічний випадок 2. У 39-річного чоловіка хворого на РС з больовими синдромами: тривалість болю становила 2 роки, тривога - 3 бали за HADS, депресія - 1 бал за HADS, самооцінка релігійності 7 балів з 10, термін до постановки діагнозу - 63,02 місяці, присутній 1 тип болю у вигляді болючих тонічних спазмів та біль не був першим проявом РС.

Підставивши дані у рівняння (7.1 та 7.2) отримуємо:

$$R = 0,015*2 + 0,125*3 + 0,114*1 - 0,019*6 + 0,009*63,02 + 0,278*1 + 0,444*0 - 3,839 = -2,59$$

$$N = \frac{1}{1+e^{2,72}} * 100\% = 6,98\%$$

При порівнянні з оптимальним порогом прийняття рішення (60,0%) можна зробити висновок, що у цього пацієнта низька ймовірність нейропатичного виду болю. При порівнянні із базою даних – він згідно опитувальника Pain Detect має 10 балів, що свідчить про відсутність нейропатичного виду болю, тобто прогноз теж справдився.

Наступним було проведено визначення середнього відсотку впливу виділених нами факторів на ймовірність появи нейропатичного компонента болю. Ці дані представлено у табл. 7.2.

Таблиця 7.2

Середній відсоток впливу факторів на ймовірність появи нейропатичного виду болю у хворих на РС з больовими синдромами

%	Фактор	%
1	Тривога, бали	30,7
2	Термін до постановки діагнозу, місяці	23,1
3	Депресія, бали	22,2
4	Кількість типів болю	10,8
5	Біль був першим проявом	5,8
6	Тривалість болю, років	4,9
7	Релігійність, бали	2,5
	Разом	100%

Як видно з табл. 7.2 ключову роль у прогнозі появи нейропатичного компонента болю відіграють тривога, депресія та термін до постановки діагнозу від появи перших скарг хворого. Встановлено, що у їхній структурі найбільший вплив має бал тривоги – його значення в середньому на 30,7% визначає

ймовірність появи нейропатичного компонента болю. Усі ці фактори є такими, що можуть модифікуватися. Це дає можливість шляхом їх корекції зменшити ймовірність виникнення нейропатичного виду болю. Також присутність цих факторів дає можливість спрогнозувати появу нейропатичного компонента болю.

На сьогоднішній день головним інструментом для оцінки нейропатичного виду болю є стандартизовані опитувальники, такі як PainDetect, Douleur Neuropathique 4 (DN4), The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS), Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) та інші. Вказані опитувальники потребують додаткового часу для збору даних та їх заповнення, а також містять специфічні запитання, які не задаються лікарем під час рутинного збору скарг і анамнезу при больових синдромах. Це призводить до погіршення діагностики нейропатичного болю. Тому можливість виявлення нейропатичного болю на основі вже наявних даних, отриманих під час огляду, може суттєво покращити виявлення нейропатичного болю і відповідно його лікування.

Ми також створили рівняння, яке дозволяє б практикуючому лікарю оцінити наявність нейропатичного болю у хворих на РС за допомогою даних, які можна отримати під час рутинного збору скарг і анамнезу у хворих на РС з больовими синдромами, а також з даних опитувальників, що рутинно застосовуються у хворих на РС. Для зручності використання запропонованої моделі на практиці, усі запитання, на які потрібно дати відповідь, представлені бінарними опціями з відповідями “так” або “ні. За методом логістичної регресії було виокремлено шість факторів, які при поєднаній дії пов’язані з наявністю нейропатичного компонента у хворих на РС з больовими синдромами. Ці фактори та їх коефіцієнти регресії представлено у табл. 7.3.

Таблиця 7.3

Коефіцієнти регресії факторів пов'язаних з нейропатичним видом болю
у хворих на РС з больовими синдромами

№ з/п	Фактор	Значення	Умовні позначення	Коефіцієнт регресії (β)
1	Біль високої інтенсивності	1 – так, 0 - ні	X1	1,122
2	Біль іррадіює	1 – так, 0 - ні	X2	1,746
3	Постійний нападаподібний характер болю	1 – так, 0 - ні	X3	0,604
4	Відчуття поколювання голками	1 – так, 0 - ні	X4	1,766
5	Клінічно виражена тривога	1 – так, 0 - ні	X5	0,912
6	Субклінічно чи клінічно виражена депресія	1 – так, 0 - ні	X6	1,065
7	Константа			-4,388

Аналізуючи дані представлені у табл. 7.3, бачимо що відповідь “так” на кожне з поставлених питань пов'язана з вищою ймовірністю нейропатичного виду болю.

Достовірність обчислених коефіцієнтів моделі (p) становить 0,0001, що вказує на її вірогідність та можливість перенесення на генеральну сукупність усіх хворих на РС з больовими синдромами. За допомогою ROC аналізу було визначено, що оптимальним порогом прийняття рішення (“cut-off”) є 56,0%. У такому випадку чутливість моделі (пацієнтам, які мали нейропатичний вид болю, було прогнозовано його наявність) становить 94,1%, а специфічність (пацієнтам, які не мали нейропатичного виду болю було прогнозовано його

відсутність) – 81,6%. Таким чином, загальна точність опрацьованої моделі склала 83,7%.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, можемо отримати значення R (7.4) для визначення вірогідності нейропатичного виду болю у хворих на РС з больовими синдромами:

$$R = 1,122 * X_1 + 1,746 * X_2 + 0,604 * X_3 + 1,766 * X_4 + 0,912 * X_5 + 1,065 * X_6 - 4,388 \quad (7.4)$$

Було проведено трансформацію рівняння 7.4 у бальну шкалу (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Бальна оцінка факторів виникнення нейропатичного виду болю у хворих на РС з больовими синдромами

№ з/п	Фактори	Кількість балів при відповіді “Так”
1	Біль іррадіює	29
2	Відчуття поколювання голками	29
3	Найсильніший біль високої інтенсивності	19
4	Субклінічно чи клінічно виражена депресія	18
5	Клінічно виражена тривога	15
6	Постійний нападаподібний характер болю	10

Для оцінки нейропатичного виду болю у хворого на РС з больовими синдромами необхідно додати бали тих запитань, відповідь на які була “так”. Висока ймовірність нейропатичного болю у хворих на РС буде при сумі, що рівна або перевищує 77 балів.

Аналізуючи дані представлені в табл. 7.4 бачимо, що така сума буде при різних поєднаннях факторів. Так, для підтвердження наявності нейропатичного

виду болю потрібно від 3 до 6 “так”. При цьому 3 “так” буде достатньо лише при поєднанні таких трьох факторів як іррадіація болю, відчуття поколювання голками, найсильніший біль високої інтенсивності. При інших поєднаннях факторів необхідно від 4 до 6 відповідей “так”.

Для зручності використання у повсякденній клінічній практиці нами було розроблено опитувальник MSNP (Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire), який представлено в таблиці 7.5.

Таблиця 7.5

Опитувальник
для оцінки наявності нейропатичного болю у хворих на РС (MSNP)

Дайте відповіді ТАК або НІ на кожне з 6 запитань			
№ з/п	Запитання	ТАК/Кількість балів при відповіді так	НІ
1	Чи є іррадіація болю?	ТАК/29	НІ
2	Чи є відчуття поколювання голками?	ТАК/29	НІ
3	Чи є найсильніший біль високоінтенсивним?	ТАК/19	НІ
4	Чи є ознаки субклінічно чи клінічно вираженої депресії?	ТАК/18	НІ
5	Чи є ознаки клінічно вираженої тривоги?	ТАК/15	НІ
6	Чи має біль постійний нападаподібний характер?	ТАК/10	НІ
Підрахуйте кількість балів отриманих при відповіді “так”. Якщо ця сума дорівнює або перевищуватиме 77 балів, то є висока імовірність наявності нейропатичного виду болю.		Сума Балів	

Як видно з табл. 7.5, опитувальник MSNP складається з шести запитань з бінарною можливістю відповіді “так” або “ні”. Відповідь “ні” дає 0 балів,

відповідь “так” дає від 10 до 29 балів залежності від питання. Якщо при сумачії балів отриманих за відповіді “так”, сума балів становить 77 або більше, це свідчить про високу ймовірність наявності нейропатичного болю.

Клінічний випадок. У 36-річної жінки встановлено наступні показники: іррадіація болю наявна (відповідь так, тому 29 балів), відчуття поколювання голками наявне (теж 29 балів), помірна інтенсивність найсильнішого болю (відповідь негативна, тому 0 балів), ознаки клінічної депресії (18 балів), ознаки клінічної тривоги (15 балів), наявний інтермітуючий біль (відповідь негативна, тому 0 балів). Сумація балів дає результат 91 бал, що свідчить про те, що ця пацієнтка має високу ймовірність нейропатичного виду болю. При порівнянні із базою даних – пацієнтка згідно опитувальника Pain Detect має 29 балів, тобто прогноз справдився.

Висновки до розділу 7

У хворих на РС зустрічаються різні види і типи больових синдромів. Важливим етапом в оцінці структури больових синдромів є прогнозування та визначення наявності нейропатичного виду болю.

Нами розроблено прогностичну модель, яка може бути перенесена на генеральну сукупність хворих на РС з больовими синдромами ($p=0,004$). Чутливість моделі становить 80,0%, а специфічність – 77,5%. Таким чином, загальна точність опрацьованої моделі склала 77,9%. Прогностично провокуючими факторами виникнення нейропатичного болю є шість: вищі рівні тривоги та депресії, більша тривалість болю, довший термін до постановки діагнозу, більша кількість больових синдромів, а також перший прояв РС у вигляді болю. Водночас, більший бал релігійності обумовлює менший ризик нейропатичного болю у хворих на РС з больовими синдромами. Ключову роль у прогнозі появи нейропатичного компоненту болю відіграють тривога (30,7%), депресія (22,2%) та термін до постановки діагнозу від появи перших скарг хворого (23,1%).

Розробили опитувальник MSNP (Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire), який може бути перенесений на генеральну сукупність хворих на РС з больовими синдромами ($p=0,001$). Перевагою опитувальника є формування на основі даних, які можна отримати під час рутинного збору скарг і анамнезу у хворих на РС з больовими синдромами, а також з даних опитувальників, які рутинно застосовуються у хворих на РС. Опитувальник MSNP складається з 6 запитань, з бінарною можливістю відповіді: “так” або “ні”. Відповідь “так” дає від 10 до 29 балів залежності від питання. Якщо при сумачії балів отриманих за відповіді так, сума балів становить 77 або більше, це свідчить про високу ймовірність наявності нейропатичного болю в хворого на РС з болем. Чутливість опитувальника становить 94,1%, а специфічність 81,6%. Таким чином загальна точність опитувальника складає 83,7%, він є зручним у

використанні та може бути рекомендованим для використання в клінічній практиці.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Bozhenko M, Nehrych T, Bozhenko N. Psycho-emotional aspects in the formation of pain syndrome characteristics in patients with multiple sclerosis. *Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки.* 2021;65(2):157-166.

2. Негрич ТІ, Боженко НЛ, Боженко МІ. Вплив інтенсивності та нейропатичного компонента болю на якість життя хворих на розсіяний склероз. *Запорізький медичний журнал.* 2021;23(5):628-635.

3. Фітькало ОС, Боженко МІ, Боженко НЛ. Діагностика психологічної складової больового синдрому: інформаційний лист № 143-2020. Київ; 2020.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За сучасними уявленнями розсіяний склероз – це хронічне аутоімунно-опосередковане нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи, що характеризується запальною демієлінізацією з ураженням структур головного та спинного мозку, яке проявляється різноманітними клінічними симптомами [21–24]. РС є найбільш поширеним демієлінізуючим захворюванням. Згідно з актуальними даними, в усьому світі близько 2,8 мільйони людей живуть із РС (35,9 на 100 000 населення), з них в Україні – близько 21 тисячі [26, 27].

Перші симптоми захворювання, зазвичай, визначають в осіб молодого працездатного віку (20–40 років), при цьому, до 10% пацієнтів мають перші прояви демієлінізації в дитинстві або підлітковому віці. Відповідно, в значній частки хворих, РС проявляється на етапі становлення кар'єри та створення сім'ї [21, 28–30]. Недавнє загальноєвропейське дослідження показало, що вже на початкових етапах захворювання чимало хворих на РС не в змозі зберегти або відновити звичну роботу, навіть, коли не відбувається істотна фізична втрата працездатності [1, 12]. Серед хворих на РС з больовими синдромами значно більше непрацевлаштованих [190]. Причини цього залишаються недостатньо зрозумілими і потребують подальшого вивчення.

У 2022 році було проведено глобальний аналіз веб-пошуку за останні 5 років, щодо симптомів РС. Симптомом, що зустрічався найчастіше у пошуку та, відповідно, найбільше цікавив хворих на РС, було визначено біль [6]. Потрібно звернути увагу на те, що існує велика кількість аутоімунних і запальних захворювань з різною етіологією та симптоматикою, включно з ревматоїдним артритом, синдромом подразненого кишківника, комплексним регіонарним больовим синдромом і РС, при яких біль є одним з ключових синдромів (36). Проте, саме РС є захворюванням, що викликає найбільший

інтерес, щодо вивчення болю, через прямий вплив цього захворювання на ЦНС, яка відіграє ключову роль в формуванні відчуття болю.

Механізми виникнення болю, пов'язаного із РС, все ще залишаються погано зрозумілими. Розуміння виникнення болю, протягом останніх років, базується на класичній “матриці болю”, що представляє собою взаємодію ділянок мозку, які реагують на больові подразники, забезпечують їх обробку та модуляцію [36, 37].

У 2020 році Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) оновила визначення терміну біль. Відповідно до оновленого визначення, біль - це неприємне сенсорне і емоційне переживання, пов'язане, або таке, що здається пов'язаним з дійсним або потенційним пошкодженням тканин [54]. Це визначення розширюється додаванням шести ключових роз'яснень. Ці роз'яснення, запропоновані IASP, базуються на відкриттях останніх років і вказують на індивідуальний характер сприйняття болю та значний вплив на його характеристики психо-емоційних факторів та попереднього досвіду. Біль є суб'єктивним феноменом, який пов'язаний, але не зводиться лише до ноцицептивної сигналізації про фактичне чи потенційне пошкодження тканин [36].

Завдяки новим можливостям терапії, життя хворих на РС стало довшим, проте, зниження якості життя все ще залишається не вирішеною проблемою, в якій, відповідно до даних останніх досліджень, больові синдроми відіграють ключову роль [76, 191, 192]. Зважаючи на потенційно важливу роль впливу больових синдромів на якість життя хворих на РС, розуміння механізмів їх виникнення, знання структури больових синдромів у хворих на РС, відкриття моделей їх прогнозування, а також поява можливостей по їх об'єктивізації, мала б величезний діагностичний потенціал, а за наявності характерних змін, притаманних цьому захворюванню - терапевтичний потенціал. В цьому може допомогти використання новітніх методик та режимів МРТ, які покращать наше розуміння формування характеристик больових синдромів у хворих на РС [17–19]. Таким чином, больові синдроми у хворих на РС є однією з

найбільш актуальних медичних та соціальних проблем, які потребують вирішення.

Актуальність проведеної роботи полягає у тому, що в ній вперше глибоко вивчалися больові синдроми у хворих на РС відповідно до сучасного розуміння болю, відображеного в оновленому визначенні IASP, з врахуванням психо-емоційного та соціального профілю пацієнта, взаємозв'язку між цими характеристиками та особливостями їх впливу на формування якості життя. Також, вперше у хворих на РС вивчалися структурні та функціональні зміни головного мозку на основі даних нейровізуалізаційних досліджень в поєднанні з глибоким аналізом клінічних характеристик больових синдромів та факторів, що впливають на їх формування. Це дає можливість розкрити модель формування структури больових синдромів на основі змін в головному мозку, що виникають у хворих на РС в процесі захворювання.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та у Львівському обласному науковому центрі з вивчення проблем розсіяного склерозу та інших демієлінізуючих захворювань, що знаходиться на базі неврологічного відділення комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (КНП ЛОР "ЛОКЛ"). Експериментальні радіологічні дослідження нейровізуалізації головного мозку були проведені відповідно до договору про співпрацю з Товариством з обмеженою відповідальністю "Абсолют Мед", що розташоване в неврологічному корпусі КНП ЛОР "ЛОКЛ".

Організація дослідження ґрунтувалася на положеннях Гельсінської декларації. Комісією з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №1 від 21 січня 2019 р.), встановлено, що це наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно з наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Від усіх учасників дослідження було отримано добровільну письмову інформаційну згоду на участь у дослідженні.

Науковий пошук проводили у декількох напрямках, що у структурі роботи відображено відповідними розділами, в яких представили результати клінічних та нейрорадіологічних досліджень.

Мета роботи полягала в удосконаленні діагностики та прогнозування перебігу розсіяного склерозу у хворих на РС з больовими синдромами на основі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного та нейровізуалізаційного досліджень з використанням персоніфікованих діагностичних параметрів.

План дисертаційної роботи складався з п'яти етапів, які були розроблені з використанням системного підходу відповідно до поставленої мети та завдань дисертаційної роботи.

На першому етапі власних досліджень вивчали поширеність і структуру больових синдромів у хворих на РС. Провели детальний аналіз структури больових синдромів у хворих на РС. Найперше проаналізували поширеність больових синдромів серед 120 хворих на РС залучених у дослідження. Серед обстежених хворих на РС, 86,7 % скаржилися на біль протягом останнього місяця. За даними різних досліджень, поширеність болю у хворих на РС становить від 29 % до 92 % [59, 91]. Така варіативність у результатах пов'язана з різною методологією досліджень, а також тим, що парестезії та інші сенсорні феномени, що відповідають визначенню болю, часто оцінюються як окремі симптоми. Отримані нами результати відповідають вищим показникам поширеності болю. Результати метааналізу показали, що поширеність болю серед пацієнтів із РС – близько 63 % [7].

104 хворі на РС, що скаржилися на біль протягом останнього місяця, були залучені для подальшого детального аналізу структури болю та характеристик больових синдромів. Середній вік у вибірці становив $38,7 \pm 9,6$ року, Середній вік обстежених у вибірці становив $38,7 \pm 9,6$ років, а середній вік дебюту захворювання становив $30,4 \pm 10,0$ років. Серед них 76 жінок та 28 чоловіків. Тривалість захворювання у вибірці – від 0 до 31 року, з медіаною –

6 років [3; 12,25]. Середній бал за шкалою EDSS $3,6 \pm 0,2$. Медіана кількості загострень РС до моменту обстеження в анамнезі пацієнтів складала 10 [3; 15].

Визначили, що медіана інтенсивності болю за шкалою ВАШ на момент огляду хворих на РС з больовими синдромами становила 4 [2;6]. Медіана середньої інтенсивності болю складала 5 [3,75;7], а медіана найінтенсивнішого болю за місяць - 7 [5;9]. При цьому, не було суттєвих відмінностей за статтю в характеристиках інтенсивності болю ($p>0,05$). Такі характеристики інтенсивності болю відповідають результатам інших досліджень, де вивчали інтенсивність болю в хворих на РС. Так, наприклад, в дослідженні проведеному в Литовській республіці, медіана інтенсивності болю у хворих на РС з больовими синдромами становила 4 [2;5], що відповідає нашим результатам. Це демонструє типову структуру інтенсивності болю в хворих на РС.

За середньою інтенсивністю болю протягом останнього місяця, хворих розділили на групи: з низькою інтенсивністю болю (1-3 бали за ВАШ), помірною інтенсивністю (4-7 балів за ВАШ) та високою інтенсивністю (8-10 балів за ВАШ). Розподіл обстежених хворих на РС за інтенсивністю болю продемонстрував, що серед хворих на РС 24,0% мали біль низької, 54,8% – помірної, 21,2% – високої інтенсивності. Для порівняння, в дослідженні проведеному в США, частка хворих на РС з рецидивуюче-ремітуючим типом перебігу з низькою інтенсивністю болю була 29%, помірною - 31%, високою 20%, решта 20% не мали болю [193]. В Італійському дослідженні, структура інтенсивності болю дещо відрізнялася і більша частка хворих на РС мала легку інтенсивність болю (59%), менша частка помірну (27%) і сильну (14%), що, ймовірно, пов'язано з відмінністю критеріїв і вибірок [194]. Відмітили, що у всіх дослідженнях значна частка хворих на РС мали помірну і високу інтенсивність болю. У хворих на РС з 2-3 типами болю, порівняно з хворими, які мали лише один тип болю, були достовірно вищими всі показники інтенсивності болю ($p<0,05$).

Визначили, що у 30,8% оглянутих нами хворих біль мав характеристики нейропатичного виду, в 47,1% – ноцицептивного, а у 22,1% - невизначеного. Дані актуального метааналізу продемонстрували аналогічну поширеність нейропатичного болю у хворих на РС у 29%, що ще раз демонструє репрезентативність вибірки у відображенні структури больових синдромів [7].

Проаналізувавши інші характеристики структури болю, встановили, що хворі на РС з нейропатичним видом болю, порівняно з хворими на РС з ноцицептивним, мали удвічі довшу тривалість болю (6,0 [3,0; 12,3] років проти 3,0 [2,0; 7,0] років, $p=0,041$). Довели наявність прямого середньої сили кореляційного зв'язку у хворих на РС між нейропатичним видом болю та тривалістю болю ($r=0,40$, $p<0,0001$), що свідчить про те, що ймовірність появи нейропатичного виду болю у хворих на РС зростає зі збільшенням тривалості больового синдрому. Також виявили, що частка хворих на РС із нейропатичним видом болю ($25,0\pm 7,7\%$), які мали значну загальну кількість загострень, була в 3,0 рази вищою, ніж частка хворих з ноцицептивним видом болю ($8,2\pm 3,9\%$, $p=0,037$). Також виявили, що частка хворих на РС з нейропатичним видом болю, серед тих хто має 2-3 больових синдроми була значно вищою: $43,6\pm 7,9\%$ проти $23,1\pm 5,2\%$ серед хворих з одним типом болю, $p=0,03$. Вищеописані знахідки демонструють те, що нейропатичний вид болю характерний для хворих на РС з більшою тривалістю захворювання і болю в анамнезі та поєднанням 2-3 типів болю.

Встановили, що нейропатичний вид болю був пов'язаний з вищими показниками інтенсивності болю, хворі на РС з нейропатичним видом болю мали удвічі вищу інтенсивність болю на момент обстеження (6,0 [3,8; 7,0] балів проти 3,0 [1,0; 5,0] балів, $p=0,007$), в 1,2 рази вищу інтенсивність найсильнішого болю за місяць (8,5 [7,0; 9,0] балів проти 7,0 [4,0; 8,0] балів, $p=0,001$), в 1,6 рази більшу інтенсивність середнього болю за місяць (6,5 [5,0; 8,0] балів проти 4,0 [3,0; 5,0] балів, $p<0,0001$). Частка хворих з високою інтенсивністю середнього та найсильнішого болю за місяць була вищою у групі з нейропатичним видом болю, ніж з ноцицептивним $p<0,05$. Зв'язок

нейропатичного виду болю з високою інтенсивністю болю був продемонстрований і в інших дослідженнях [62, 73, 76].

Серед хворих на РС з больовими синдромами зустрічалися всі 4 типові патерни перебігу болю. При чому, безперервний біль, який дещо змінювався за інтенсивністю, частіше зустрічався у хворих з ноцицептивним видом болю ($32,7 \pm 6,7\%$ проти $12,5 \pm 5,8\%$, $p=0,04$), тоді як напади болю, які супроводжуються больовими відчуттями в проміжках між ними – у хворих з нейропатичним видом болю ($43,8 \pm 8,8\%$ проти $20,4 \pm 5,8\%$, $p=0,03$).

Встановили, що значна частка хворих на РС з безперервним болем з періодичними нападами мали високу інтенсивність найсильнішого болю за місяць ($70,6 \pm 11,1\%$, $p=0,01$ порівняно з 3 патерном). Цей патерн є характерним для головного та лицевого болю (локалізація болю - голова у $82,4 \pm 9,2\%$ випадків, $p<0,05$ із рештою 1, 3, 4 патернів). Це демонструє, що головний і лицевий біль у хворих на РС часто характеризується безперервним болем з високо інтенсивними нападами.

Іррадіація болю у хворих на РС спостерігалася частіше при нейропатичному виді болю ($65,6 \pm 8,4\%$) порівняно з ноцицептивним ($16,3 \pm 5,3\%$), $p=0,001$, у жінок ($44,7 \pm 5,7\%$), ніж у чоловіків ($17,9 \pm 7,2\%$), $p=0,01$. Також іррадіація болю мала місце значно частіше при патерні перебігу болю, який проявлявся як напади болю, які супроводжуються больовими відчуттями в проміжках між ними $52,9 \pm 8,6\%$ хворих, $p<0,05$ із 1 та 2 патерном.

Розділили хворих на РС на групи за типами больових синдромів, за допомогою класифікації, що базується на механізмі виникнення болю та часто використовується у клінічній практиці та у наукових дослідженнях, авторами якої є Truini et al. (2013). Згідно з цією класифікацією, кожний із 4-х видів болю (нейропатичний, ноцицептивний, змішаний, інший) поділяється на типи, формуючи таким чином, на загал 12 типів болю .

Найчастішими больовими синдромами у хворих на РС були постійний біль у кінцівці/кінцівках ($41,4 \pm 4,8\%$) та головний біль напруги ($27,9 \pm 4,4\%$). Саме постійний біль у кінцівці/кінцівках в більшості досліджень визначався

як найчастіший больовий синдром у хворих на РС [69, 71]. Головний біль напруги є дуже поширеним больовим синдромом в популяції загалом, а серед хворих на РС рівні головного болю ще вищі, ніж в популяції [16, 93, 195].

Попри номінальну приналежність кожного з 12 типів до одного із 4-х видів болю (нейропатичний, ноцицептивний, змішаний, інший), оцінка розподілу за видами болю хворих з 12 типами болю показала, що всі типи, за виключенням тригемінальної невралгії, яка проявлялася лише нейропатичним видом болю, можуть мати ознаки як нейропатичного, так і ноцицептивного виду. Такі результати свідчать про відсутність чіткої приналежності типів болю, згідно розподілу за класифікацією Truini et al., до певного виду болю у хворих на РС. Тому, навіть при емпіричній приналежності типу болю до певного виду, треба детально вивчити характеристики болю для правильного визначення виду і персоніфікованого підходу до терапії.

Проаналізувавши вікові та часові особливості типів болю, встановили, що тригемінальна невралгія, біль, пов'язаний з невритом зорового нерву та головний біль напруги є характерними для хворих з дебютом РС в молодому віці (медіана початку РС становить 23 роки), $p < 0,05$ порівняно з іншим болям, який є характерним для хворих на РС з пізнім початком хвороби (медіана початку РС становить 39,5 років). Серед хворих з найкоротшою тривалістю РС частими больовими синдромами були: біль пов'язаний з невритом зорового нерва (3 [1,5; 10,8] роки), мігрень (3,5 [2; 12,8] роки) та феномен Лермітта (4 [2,3; 8] років), $p < 0,05$. Також встановили, що феномен Лермітта та біль, пов'язаний з невритом зорового нерва зустрічалися у хворих на РС з найменшою кількістю загострень ($p < 0,05$). Це свідчить про високу ймовірність появи цих больових синдромів на початкових етапах захворювання. На противагу цьому, скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями, зустрічався серед хворих з великою кількістю загострень РС і довгою тривалістю захворювання ($p < 0,05$). Феномен Лермітта та біль, пов'язаний з невритом зорового нерва, часто зустрічалися в період дебюту РС і, відповідно до даних досліджень, рідко зустрічаються при інших патологіях,

що робить їх важливими больовими синдромами, обізнаність в яких покращить ранню діагностику РС [9, 16, 76].

Тип болю «Тригемінальна невралгія» зустрічався у хворих на РС, які мали найдовшу тривалість хвороби, при тому, що в 66,6% пацієнтів він був одним з перших її проявів ще в молодому віці, що демонструє тривалий перебіг без розриву тригемінальної невралгії вторинної до РС. Особливостями тригемінальної невралгії при РС, які описуються в науковій літературі і відповідають нашим результатам, є більш ранній початок та частіша двостороння локалізація у хворих на РС, ніж в популяції [67].

У 35,6% хворих на РС із головним болем спостерігалися ознаки нейропатичного виду болю з відчуттям печіння та гіперестезії, що не типово для первинного головного болю і вже демонструвалося в попередніх публікаціях [95, 98].

На другому етапі дисертаційної роботи провели дослідження впливу больових синдромів на формування характеристик структури якості життя у 104-ох хворих на РС з больовими синдромами з попередньої вибірки, а також порівняли їх з хворими на РС, які не мали больових синдромів. Попередні дослідження продемонстрували, що для 30 - 50% хворих на РС біль є пріоритетною проблемою, яка відіграє важливу роль у формуванні якості життя, що узгоджується з отриманими нами результатами [103, 196]. При цьому, вплив характеристик больових синдромів на сприйняття болю, як найбільш значущого синдрому РС, ще не вивчалися. Тому, це стало одним з наступних кроків нашого дослідження.

Встановили, що 37,5% серед усіх хворих на РС і 43,3% серед хворих на РС з больовими синдромами, вважали біль найбільш турбуючим синдромом у структурі свого захворювання. У половини ($52,9 \pm 7,0\%$) хворих із больовим проявом дебюту РС, біль був найбільш турбуючим синдромом, тоді як у хворих з іншими першими проявами РС, больовий синдром був найбільш турбуючим лише в третини ($30,2 \pm 6,3\%$) досліджуваних ($p=0,02$). Найсильніший біль за місяць був вищим за балами ВАШ у групі хворих, у яких

біль був найбільш турбуючим синдромом – 8 [7; 9] балів, ніж у групі хворих, де біль не був найбільш турбуючим синдромом – 6 [4; 8] балів ($p=0,0001$). Серед хворих із больовим синдромом, як найбільш турбуючим синдромом РС, частка хворих з високою інтенсивністю найсильнішого болю становила $67,4\pm 7,1$ %. Патерн перебігу болю, який проявлявся безперервним болем з періодичними нападами, який, як було продемонстровано вище, був типовим для головного та лицевого болю в значної частини пацієнтів, був пов'язаний з сприйняттям болю, як найбільш турбуючого синдрому ($58,8\pm 11,9$ %) ($p=0,045$ порівняно із 3 патерном). Таким чином, висока інтенсивність найсильнішого болю за місяць, патерн болю, який проявляється безперервним болем з періодичними нападами, біль, як перший прояв РС, були факторами, пов'язаними зі сприйняттям хворими на РС болю, як ключового синдрому у структурі їх захворювання.

Тільки в кількох раніше проведених дослідженнях вивчали вплив болю на якість життя у хворих на РС [25,83,91,93]. Результати цих досліджень показали, що біль спричиняє зниження якості життя хворих на РС, як незалежний фактор і в більшості пацієнтів починає впливати на якість життя вже з перших місяців захворювання. Проте, в них не розкривався вплив характеристик больових синдромів на формування структури якості життя в хворих на РС з больовими синдромами.

Визначили, що показники шкал якості життя фізичного компоненту здоров'я: рольові обмеження через фізичні проблеми, біль, загальний стан здоров'я та емоційного компоненту здоров'я: емоційне самопочуття, рольові обмеження через емоційні проблеми, життєва активність у хворих на РС з болем були нижчими, ніж у хворих без болю ($p<0,05$).

Серед шкал якості життя у хворих на РС найнижчими були показники «Рольові обмеження через фізичні проблеми» та «Рольові обмеження через емоційні проблеми», середні значення яких дорівнювали 0 у хворих на РС з болем, при інтерквартильному розмаху від 0 до 31,3% та до 66,7% відповідно. Тоді як у групі хворих без болю середнє значення цих показників було 37,5

% [25,0; 100] та 66,7 % [0; 100] ($p < 0,01$) відповідно. Дуже низькі показники цих характеристик якості життя демонструють, що хворі на РС з болем, в значній мірі, обмежені у виконанні своєї роботи та повсякденних справ у зв'язку з своїм фізичним і психологічним станом, що може пояснювати, чому серед хворих на РС з больовими синдромами значно більше непрацевлаштованих порівняно з хворими на РС без больових синдромів [190].

У хворих на РС, які мали низьку середню інтенсивність болю (0-3 бали за шкалою ВАШ), більшість показників якості життя були достовірно вищими, окрім фізичного функціонування, рольових обмежень через емоційні проблеми, соціального функціонування, порівняно з хворими з більш вираженим болем (4 бали і більше за шкалою ВАШ). У єдиному дослідженні, щодо впливу інтенсивності хронічного болю на якість життя хворих на РС, яке виявили в доступній фаховій літературі, встановлено, що наявність болю та його вираженість має сильний зв'язок зі зниженим соціальним функціонуванням і психологічним здоров'ям (102).

Встановили, що інтенсивність болю впливає як на саму якість життя, так і на різні її компоненти. При збільшенні інтенсивності болю у хворих на РС знижується рівень фізичного компоненту здоров'я та психологічного компоненту здоров'я, найбільш виражено таких характеристик, як «Життєздатність» та «Емоційне самопочуття» ($p < 0,05$). На основі отриманих даних можна припустити, що лікування больових синдромів, яке дозволить знизити середню інтенсивність болю з середньої і високої до низької, може дозволити покращити якість життя хворих на РС, у яких є больові синдроми.

Найнижче значення фізичного компоненту якості життя було у хворих на РС зі скелетно-м'язовим болем, індукованому постуральними аномаліями - 25,4 % [24,8; 28,1]. Також низькі значення фізичного компоненту були в хворих на РС з болем, пов'язаним з невритом зорового нерва та іншим болем - 31,2 % [29,0; 33,9] та 30,4 % [25,3; 35,6] відповідно.

Найнижчі значення психологічного компоненту якості життя були у хворих на РС з феноменом Лермітта – 31,1 % [24,4; 45,9], мігренню та болючими тонічними спазмами – 31,7 % [29,5; 39,1] та 35,4 % [28,0; 40,2] відповідно. Всі ці типи болю проявляються періодичними нападами високо інтенсивного болю постійне очікування якого, може знижувати психологічний компонент якості життя.

Нижчий рівень якості життя при нейропатичному виді болю вже був продемонстрований при інших патологіях [13]. У хворих на РС з нейропатичним видом болю, теж виявили достовірно нижчі бали більшості характеристик якості життя, окрім фізичного компоненту здоров'я, фізичного функціонування та зміни здоров'я, в порівнянні з хворими на РС із ноцицептивним видом ($p < 0,05$). Тому попередження виникнення нейропатичного виду болю може позитивно вплинути на якість життя хворих на РС. Також виявили, що більшість показників шкал якості життя мали вищі значення у хворих з одним типом болю порівняно з пацієнтами з 2-3 типами болю ($p < 0,05$).

Усі вищеописані знахідки ще раз демонструють, наскільки больові синдроми впливають на якість життя хворих на РС, що підтверджує висновки інших досліджень, а також розширює розуміння впливу окремих характеристик болю на якість життя. Проведений нами аналіз впливу характеристик болю на формування структури якості життя, вперше демонструє, які саме характеристики болю можуть слугувати терапевтичними цілями, зміни в яких зможуть покращити якість життя хворих на РС з больовими синдромами.

На третьому етапі наукової роботи вивчали взаємозв'язок психо-емоційних та соціальних факторів з характеристиками больових синдромів у 104-ох хворих на РС з больовими синдромами із вибірки описаної на першому і другому етапах. Біль, депресія і тривога є дуже поширеними та клінічно турбуючими симптомами при розсіяному склерозі, які часто є коморбідними та зустрічаються у хворих на РС значно частіше, ніж у популяції [118].

Виявили високі рівні тривоги і депресії серед хворих на РС з больовими синдромами. Частка хворих на РС з больовими синдромами з клінічно вираженою тривогою склала 36,5%, а в 29,8% був субклінічний рівень тривоги. Це демонструє нам, що два з трьох хворих на РС з больовими синдромами, будуть потребувати корекції тривоги. При цьому, 26,0% хворих мали субклінічно виражену депресію і 19,2% клінічно виражену депресію.

Отримані нами результати співвідносяться з попередніми дослідженнями, щодо коморбідності болю та депресії, болю та тривоги, відповідно до яких, у майже третини хворих на РС визначають поєднання цих синдромів [109]. Саме тому, ці синдроми, необхідно вивчати в контексті біопсихосоціальної моделі болю як кластер взаємопов'язаних синдромів [89].

Для кращого розуміння впливу тривоги і депресії на формування структури больових синдромів, використали опитувальник SF-MPQ-2, який демонструє інтенсивність прояву кожного з 4 компонентів болю (тривалий, різкий, афективний, нейропатичний). Встановили достовірний кореляційний зв'язок між тривогою і депресією та всіма компонентами структури больових синдромів ($p < 0,05$). Найбільш виражений прямий кореляційний зв'язок спостерігався між тривогою і депресією та афективним компонентом болю: $r = 0,57$, $p = 0,001$ з тривогою, $r = 0,40$, $p = 0,001$ з депресією. Виявили, що медіанні значення тривоги та депресії були найвищими у пацієнтів із нейропатичним видом болю, порівняно з ноцицептивним видом: 11,5 [9,0; 15,3] балів проти 8,0 [5,0; 10,0] балів ($p < 0,0001$), щодо тривоги та 9,5 [6,0; 12,0] балів проти 6,0 [3,0; 9,0] балів ($p = 0,01$) щодо депресії. Визначили, що частка пацієнтів із клінічно вираженою тривогою була найвищою у пацієнтів із нейропатичним видом болю $56,3\% \pm 8,8\%$ проти $22,4\% \pm 6,0\%$ при ноцицептивному, $p = 0,002$. Аналогічна ситуація спостерігалася щодо хворих з клінічно вираженою депресією, частка пацієнтів із якою була найвищою в групі з нейропатичним видом болю $37,5\% \pm 8,6\%$, проти $14,3\% \pm 5,0\%$ при ноцицептивному, $p = 0,02$. Також встановили наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнями тривоги і депресії та ступенем прояву нейропатичного виду болю за балами

Pain Detect і інтенсивністю болю ($p < 0,05$). Ці результати ще раз яскраво демонструють вплив депресії і тривоги на формування характеристик болю.

Встановили, що рівень тривоги був доведено вищим у пацієнтів із 2-3 типами болю, ніж у пацієнтів із 1 типом болю: 12,0 [8,0; 14,0] балів проти 8,0 [5,0; 11,0] балів, $p = 0,002$. Відповідно, частка пацієнтів групи з 2-3 типами болю із клінічно вираженою тривогою була в 2,1 рази більшою, ніж у хворих з 1 типом болю: $53,8 \pm 8,0$ % проти $26,2 \pm 5,5$ %, $p = 0,005$. Рівень депресії не мав значної різниці у пацієнтів цих груп ($p > 0,05$). Отже, у хворих з 2-3 типами болю виявили вищі рівні тривоги, ніж у хворих з 1 типом болю, що, ймовірно, може мати зв'язок з формуванням больової пам'яті, пов'язаної з наявністю больового досвіду.

При аналізі впливу таких соціальних факторів як освіта та релігійність на формування рівнів тривоги і депресії, встановили, що частка хворих на РС із клінічно вираженою депресією була практично в 3 рази більшою у групі з середньою освітою, ніж в групі з вищою освітою ($28,3 \pm 6,2$ %, $p = 0,03$ з вищою освітою). Це може свідчити про те, що краще розуміння хвороби та можливостей лікування пов'язані з нижчим рівнем депресії. Встановили прямі кореляційні зв'язки між рівнем релігійності та тривалістю хвороби ($r = 0,25$, $p = 0,01$), а також кількістю загострень РС ($r = 0,29$, $p = 0,002$). Ці дані є свідченням того, що зі збільшенням тривалості РС, хворі стають більш релігійними.

Метою четвертого етапу дисертаційної роботи був пошук клініко-радіологічних характеристик, які б відображали особливості формування больових синдромів, тривоги, депресії та якості життя у хворих на РС.

Провели сканування голови хворих на РС за допомогою високопольного магнітно-резонансного томографа Siemens Avanto 1,5 Тл у режимах T1 MPERAGE та FLAIR, з вокселем 1x1x1. Проаналізували об'єми структур головного мозку на основі даних МРТ у 17 хворих на РС та 20 практично здорових людей з використанням алгоритму Vol2Brain, який дозволяє покращити якість даних, виділити окремі структури та тканини головного

мозку, визначити їх об'єм.

РС тривалий час вважався захворюванням з первинним ураженням саме білої речовини головного та спинного мозку, в результаті чого виникають множинні осередки запальної демієлінізації білої речовини [197]. Встановили, що у хворих на РС, середній об'єм зміненої білої речовини складав 2,0 % від усієї білої речовини, а за одне загострення РС середнє значення зміненої білої речовини становило 0,162 [0,065; 0,256]% від загального об'єму білої речовини головного мозку. Виявили, що об'єм зміненої білої речовини наростає зі збільшенням кількості загострень РС за весь час хвороби ($r=0,563$, $p=0,019$). Серед хворих на РС, в яких було понад 10 загострень РС, спостерігалися значно більші об'єми зміненої білої речовини, порівняно з об'ємами зміненої білої речовини у хворих на РС, які мали менше загострень ($p=0,033$). При цьому, виявили значну відмінність в об'ємі зміненої білої речовини у хворих на РС (0,35 [0,19; 0,97]), порівняно з практично здоровими людьми (0,02 [0,01; 0,02]) ($p=0,001$). Відсутність, або мінімальний рівень об'єму зміненої білої речовини в практично здорових людей, її наявність у хворих на РС та наростання об'єму зміненої білої речовини зі збільшенням кількості загострень РС, демонструє, що об'єм зміненої білої речовини може бути маркером РС і кількості загострень РС.

Протягом останніх років почали з'являтися дослідження, в яких шукали причину частішої невідповідності клінічної картини РС вогнищам демієлінізації у хворих на РС. У них було продемонстровано, що глобальна атрофія мозку починається вже на ранній стадії РС і прискорюється з прогресуванням захворювання, а також те, що вже на ранніх стадіях РС встановлено тісний зв'язок між атрофією глибоких структур сірої речовини головного мозку та ураженням білої речовини [86, 129, 136]. Проте, в даних дослідженнях не вивчалася клінічні аспекти цих змін.

Виявили, що у хворих на РС об'єми головного мозку ($p=0,001$), при чому як білої ($p=0,011$), так і сірої ($p=0,013$) речовини менші, ніж у практично здорових людей. При цьому, спостерігалася обернена пропорція щодо

церебро-спінальної рідини головного мозку, об'єм якої є достовірно більшим у хворих на РС ($p=0,001$), ніж у практично здорових людей. Поєднавши отримані дані з дослідженнями, що продемонстрували наявність при РС не лише демієлізаційних процесів, а й пошкодження аксонів, синапсів і тіл нервових клітин, виявлене нами виразне зменшення об'єму головного мозку та компенсаторне збільшення об'єму церебро-спінальної рідини у хворих на РС порівняно з практично здоровими людьми, свідчить про дегенеративно-атрофічні процеси в головному мозку при РС, які можуть відігравати значну роль у клінічній картині і пояснювати клінічні ознаки, які неможливо пояснити вогнищами демієлінізації [130–132].

При проведенні аналізу взаємозв'язку між об'ємами головного мозку та та характеристиками перебігу РС встановили, що зростання загальної кількості загострень РС та кількості загострень за 3 роки були пов'язані зі зменшенням об'єму білої речовини ГМ у хворих на РС ($r=-0,712$, $p=0,001$ і $r=-0,502$, $p=0,04$ відповідно). Вік пацієнтів і тривалість РС при цьому не мали значущого зв'язку зі змінами об'єму білої речовини. Це демонструє, що дегенеративно-атрофічні процеси білої речовини головного мозку є одним з наслідків загострень РС.

Зменшення об'єму всієї білої речовини головного мозку, та наростання об'єму зміненої білої речовини, які не продемонстрували статистично значущого зв'язку з тривалістю РС, віком хворого чи кількістю загострень за останній рік, можуть бути хорошими маркерами, що відображають накопичення нейродегенеративних змін, що виникають через загострення у хворих на РС. Визначення зменшення об'ємів всієї білої речовини при збільшенні об'єму зміненої білої речовини ГМ можна розглядати, як маркер для скринінгу людей з ймовірним РС, що в поєднанні з використанням можливостей штучного інтелекту може дозволити виявляти хворих на РС на стадії радіологічно ізольованого синдрому без залучення людини для оцінки.

У другій половині 20 століття стало зрозумілим те, що деякі клінічні ознаки РС, такі, як когнітивні порушення та епілептичні напади, не можна

пояснити лише патологією білої речовини головного мозку [141, 198]. Було продемонстровано, що пошкодження білої речовини можуть бути просторово пов'язані з подальшою атрофією кіркової та підкіркової сірої речовини головного мозку при РС [143]. Інші ж дослідження показали, що більша частина атрофічних змін сірої речовини головного мозку не є пов'язаною з ураженням білої речовини [137].

Відомо, що структури підкіркової сірої речовини відіграють важливу роль у формуванні багатьох процесів у головному мозку. Попри незначні фізичні і відносні розміри підкіркової сірої речовини між хворими на РС і практично здоровими людьми, виявили значну відмінність в їх об'ємах ($p < 0,05$). Для детальної оцінки цих відмінностей порівняли об'єми окремих структур підкіркової сірої речовини головного мозку. Виявили, що деякі структури підкіркової сірої речовини головного мозку у хворих на РС статистично достовірно менші за відносним об'ємом, а деякі більші, порівняно з практично здоровими людьми. У хворих на РС за відносним об'ємом менші, ніж в практично здорових людей, прилегле ядро ($p = 0,004$), хвостате ядро ($p = 0,035$), шкаралупа ($p < 0,001$), таламус ($p = 0,002$) та вентральний проміжний мозок ($p = 0,002$). На противагу цьому, мигдалина ($p < 0,001$) та гіпокамп ($p = 0,019$) у хворих на РС більші за відносним об'ємом, ніж в практично здорових людей. Збільшення об'єму мигдалини та гіпокампа можуть бути проявом їх підвищеної функціональної активності. Раніше в жодному з опублікованих досліджень не демонструвалась така особливість об'ємів підкіркових структур у хворих на РС.

Визначили, що об'єм таламуса у хворих на РС був значно меншим, ніж у практично здорових людей. Також встановили, що при збільшенні кількості загострень РС зменшується об'єм таламуса ($r = -0,633$, $p = 0,006$), при цьому, у більшості хворих на РС після 10 перенесених загострень, об'єм таламуса становив менше 0,7 % від об'єму черепної порожнини, а у жодного з хворих на РС, які мали до 10 загострень РС, об'єм таламуса не був меншим за 0,7%. Встановили наявність тісного взаємозв'язку між об'ємом таламуса та об'ємом

білої речовини ГМ у хворих на РС ($r=0,752$, $p<0,001$). Це підтверджує теорію, продемонстровану раніше на тваринних моделях, що таламус може працювати як «барометр», що вказує на дифузне ураження паренхіми мозку при РС, і може бути хорошим маркером дегенеративно-атрофічних процесів, як однієї з характеристик прогресування РС [133].

На основі даних останніх досліджень, гіпокамп та мигдалину вважають важливими структурами в формуванні відчуттів тривоги, депресії та болю [186, 187]. Ми продемонстрували високі рівні поширеності серед хворих на РС больових синдромів, тривоги та депресії, а також взаємозв'язок між ними. Враховуючи все це, додатково розділили хворих на РС на підгрупи за рівнем тривоги на хворих на РС з тривогою, субклінічною тривогою та без.

Виявили, що в хворих на РС з тривогою більший об'єм гіпокампа, ніж у хворих на РС з субклінічною тривогою, в яких, в свою чергу, більший об'єм гіпокампа, ніж у хворих на РС без тривоги ($p<0,05$). Збільшення об'єму гіпокампа у хворих на РС може бути проявом активного функціонального залучення цієї структури в формування тривоги, високі рівні якої були виявлені в хворих на РС. Тобто, попри загальні дегенеративно-атрофічні процеси в підкіркових структурах головного мозку, за рахунок підвищеної функціональної активності гіпокампа в зв'язку з тривогою, ця структура не зменшується в об'ємі, а збільшується.

Також, встановили різницю в об'ємах гіпокампа у хворих на РС з депресією та субклінічною депресією в порівнянні з практично здоровими людьми та хворими на РС без депресії ($p=0,001$). Депресія та субклінічна депресія були у хворих на РС з більшим об'ємом гіпокампа, а саме, понад 0,55% об'єму черепної порожнини.

Волуметрія структур головного мозку є одним з найактуальніших наукових напрямків, зацікавленість в якому прогресивно наростає протягом останніх кількох років. Щодо вивчення об'ємів гіпокампа та мигдалини, то більшість досліджень демонструють зменшення об'єму цих структур при депресії, посттравматичному стресовому розладі [199–201]. У нашому

дослідженні хворі з депресією, навпаки, мали більші об'єми гіпокампа та мигдалини. Проте, це можна пояснити, врахувавши результати опублікованого у 2022 році дослідження, в якому вивчалися вікові характеристики об'ємів мозку при великому депресивному розладі [202]. Загалом, у всіх досліджуваних регіонах зі збільшенням віку спостерігався менший об'єм сірої речовини головного мозку. Порівняно з практично здоровими людьми відповідного віку, хворі з великим депресивним розладом мали більший об'єм гіпокампа та мигдалини від ранньої зрілості до раннього середнього віку (в середньому 35 років), але менший об'єм гіпокампа та мигдалини протягом і після середнього віку. Враховуючи ці дані та отримані нами результати, ми бачимо, що збільшення об'єму гіпокампа та мигдалини є наслідком підвищеної функціональної активності, проте, з часом переходить в атрофічні зміни в старшому віці. Так як цей аспект не враховувався у більшості опублікованих досліджень, наше відкриття може покращити якість і репрезентативність досліджень в майбутньому.

Встановили, що серед хворих на РС, для яких біль є синдромом, що найбільше їх турбує, середній розмір мигдалини був достовірно більшим, ніж серед хворих, які вважають основною скаргою інші синдроми та ніж у практично здорових людей ($p < 0,001$). У поєднанні з даними досліджень на тваринних моделях, які продемонстрували, що видалення мигдалини в миші призводить до дизпріоритизації відчуття болю, можна розглядати розмір мигдалини, як маркер пріоритизації болю хворими на РС. Скринінгова оцінка об'єму мигдалини під час МРТ може стати дієвим інструментом для виділення групи хворих, для яких біль є синдромом, що їх найбільше турбує і, відповідно, потребує більш детальної діагностики та лікування.

Визначили, що підвищення середньої інтенсивності болю за місяць було пов'язане з меншим об'ємом зміненої білої речовини ГМ ($r = -0,545$, $p = 0,036$) та більшим об'ємом підкіркової сірої речовини ГМ ($r = 0,576$, $p = 0,025$), а вищий рівень прояву нейропатичного компоненту болю, пов'язаний з більшим об'ємом білої речовини ГМ ($r = 0,532$, $p = 0,041$). При розподілі хворих на РС за

видом болю, встановили відмінність між групами хворих на РС з різними видами болю та практично здоровими людьми в об'ємі підкіркової сірої речовини та групою без болю, яка утворена хворими на РС без болю та практично здоровими людьми. Хворі на РС з нейропатичним видом болю і практично здорові люди мали більші об'єми підкіркової сірої речовини, ніж хворі на РС з ноцицептивним і невизначеним болем ($p=0,007$).

Вищеописані дані можуть свідчити про те, що формування характеристик болю є складним механізмом, важливу роль в якому відіграють підкіркові структури сірої речовини головного мозку та їх зв'язки з різними ділянками головного мозку. Відповідно, при дегенеративних змінах структур підкіркової сірої речовини та їх зв'язків (об'єм зміненої білої речовини) зменшується відчуття інтенсивності болю. При цьому, для формування нейропатичного виду болю необхідна значна кількість не уражених зв'язків між структурами і збереження об'єму підкіркової сірої речовини.

Поєднавши ці дані з раніше продемонстрованим нами підвищенням рівня нейропатичного болю зі збільшенням тривалості захворювання та кількості загострень, можна припустити, що нейропатичний біль буде характерним для хворих на РС з більшою тривалістю захворювання та кількістю загострень, проте, без дегенеративно-атрофічних змін в підкірковій сірій речовині. Збереження об'єму підкіркової сірої речовини з перебігом РС, може бути предиктором появи нейропатичного болю у хворих на РС.

Встановили, що висока інтенсивність найсильнішого болю за місяць пов'язана з більшими об'ємами таких структур, як базальна частина переднього мозку ($r=0,641$, $p=0,010$), прилегле ядро ($r=0,573$, $p=0,025$) та мигдалина ($r=0,549$, $p=0,034$). Збільшення об'єму базальної частини переднього мозку, також пов'язане з більш інтенсивним рівнем прояву характеристик болю за SF-MPQ-2 ($r=0,611$, $p=0,016$), а саме різкого ($r=0,574$, $p=0,025$) та нейропатичного ($r=0,593$, $p=0,020$) компонентів. Поєднавши цю знахідку з даними отриманими на тваринних моделях, в яких больова чутливість та афективність реакції на біль були ослаблені при руйнуванні

базальної частини переднього мозку за рахунок зниження холінергічної активації, зменшення об'єму базальної частини переднього мозку можна розглядати, як маркер, що буде відображати меншу інтенсивність відчуття найсильнішого та різкого болю [188].

При більш детальному аналізі змін об'єму таламуса, встановили, що асиметрія таламусів в напрямку зменшення правого порівняно з лівим, пов'язана з вищими балами PainDetect ($r=-0,519$, $p=0,037$), що демонструє наростання нейропатичного компоненту болю. Також було встановлено статистично значущі взаємозв'язки між збільшенням об'ємів правого і лівого таламусів та зростанням середньої інтенсивності болю за ВАШ ($r=0,567$, $p=0,028$; $r=0,570$, $p=0,027$) та нейропатичним компонентом болю за SF-MPQ-2 ($r=0,566$, $p=0,028$; $r=0,543$, $p=0,036$). Ці відкриття відповідають сучасному розумінню патофізіології формування відчуття болю, в якій таламус відіграє важливу роль [147, 149, 150].

Вище було продемонстровано потенціал таламуса, як маркера дегенеративно-атрофічних змін в головному мозку та характеристик болю у хворих на РС. Також відомо, що якість життя хворих на РС знижується з прогресуванням РС [189]. При аналізі потенційних маркерів, які б могли об'єктивізувати якість життя, виявили, що асиметрія між правим і лівим таламусами має виражений зв'язок зі зменшенням фізичного компоненту якості життя ($r=-0,679$, $p=0,003$), а саме такого його компоненту, як фізичне функціонування ($r=-0,697$, $p=0,010$). Також фізичне функціонування має зв'язок з об'ємом таламусів ($r=0,509$, $p=0,037$).

На п'ятому етапі дисертаційної роботи, розробили першу прогностичну модель ймовірності виникнення нейропатичного виду болю в хворих на РС, з урахуванням отриманих в попередніх розділах даних щодо факторів, які впливають на його формування. Ця модель демонструє фактори ризику, корекція яких може попередити виникнення нейропатичного виду болю у хворих на РС. Станом на сьогодні, основним інструментом для виявлення нейропатичного виду болю є стандартизовані опитувальники: PainDETECT,

Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ), the Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4), ID Pain15, The Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). Ці опитувальники базуються на основі словесних дескрипторів болю. Всі вони потребують окремого часу для збору інформації (150). Також важливим є співставлення отриманих в них даних з клінічною картиною та неврологічним оглядом (63). Розробили опитувальник Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire (MSNP), який дозволяє виявити нейропатичний вид болю у хворих на РС без значних додаткових затрат часу і базується не лише на дескрипторах болю. Чутливість опитувальника становить 94,1%, а специфічність 81,6%. Таким чином, загальна точність опитувальника складає 83,7%. Він є зручним та може бути рекомендованим для використання в клінічній практиці.

Таким чином, біль є дуже частою скаргою в хворих на РС, яку значна частина пацієнтів вважає синдромом, який найбільше їх турбує. У хворих на РС з больовими синдромами спостерігаються високі рівні тривоги та депресії. Виражений взаємозв'язок між характеристиками болю, тривогою і депресією демонструє, що їх слід розглядати, як кластер взаємопов'язаних синдромів. Структурні особливості формування цього кластеру можна прослідкувати на МРТ через збільшення об'ємів гіпокампа і мигдалини, а також, взаємозв'язки їх характеристик з іншими об'ємами структур ГМ. Це також пояснює, чому на сьогоднішній день, одними з найефективніших ліків для терапії нейропатичних больових синдромів у хворих на РС є препарати, які використовують для лікування тривоги і депресії. Враховуючи продемонстрований нами вплив болю на зниження якості життя хворих на РС, який в значній мірі, реалізується через фізичні та психоемоційні рольові обмеження, саме больові синдроми, в поєднанні з тривогою та депресією можуть слугувати однією з причин того, що вже на початкових етапах захворювання чимало хворих на РС не в змозі зберегти або відновити звичну роботу, навіть, коли не відбувається істотна фізична втрата працездатності. Персоніфікований підхід до лікування больових синдромів у хворих на РС, з

врахуванням клініко-неврологічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних особливостей є перспективним напрямком терапії, який може позитивно вплинути на якість життя і працездатність хворих на РС.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено новий підхід щодо покращення діагностики та прогнозування перебігу розсіяного склерозу шляхом оцінки персоніфікованих параметрів больових синдромів, психо-емоційних, соціальних характеристик пацієнтів та імплементації в клінічну практику нових діагностичних та прогностичних нейровізуалізаційних маркерів цього захворювання з метою оптимізації лікувального процесу.

1. Встановлено, що 86,7% хворих на РС скаржилися на біль протягом останнього місяця, у 37,5% був понад один больовий синдром. У більшості хворих на РС біль був помірної інтенсивності, а медіана середньої інтенсивності болю за місяць за шкалою ВАШ склала 5 [3,75;7] балів. Аналіз видової структури болю дав підстави ствердити, що у 30,8% хворих на РС біль мав характеристики нейропатичного виду, в 47,1% – ноцицептивного, а у 22,1% - невизначеного. Нейропатичний вид болю був характерний для хворих на РС з більшою кількістю загострень РС, більшою тривалістю болю в анамнезі та поєднанням двох і більше типів болю ($p < 0,05$). Цей вид болю пов'язаний з вищими показниками інтенсивності болю та супроводжувався його іррадіацією ($p < 0,05$). Так, $65,6 \pm 8,4\%$ хворих на РС з нейропатичним болем мали відчуття іррадіації болю порівняно з $16,3 \pm 5,3\%$ при ноцицептивному ($p = 0,001$).

2. У результаті комплексного клініко-неврологічного аналізу визначено, що найчастішими больовими синдромами у хворих на РС були постійний біль у кінцівці/кінцівках ($41,35 \pm 4,83\%$) та головний біль напруги ($27,88 \pm 4,40\%$). Серед хворих на РС з короткою тривалістю хвороби та найменшою кількістю загострень, частими больовими синдромами були біль, пов'язаний з невритом зорового нерва, феномен Лермітта та мігрень ($p < 0,05$). На противагу цьому, скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями, зустрічався серед хворих з великою кількістю загострень РС і довгою тривалістю захворювання ($p < 0,05$). Виявлено, що всі типи болю, за винятком тригемінальної невралгії, яка проявлялася лише у формі

нейропатичного виду болю, можуть мати ознаки як нейропатичного, так і ноцицептивного видів, попри номінальну приналежність до одного з видів. Серед хворих на РС з больовими синдромами зустрічалися всі чотири типові патерни перебігу болю. Зазначимо, що безперервний біль, який дещо змінювався за інтенсивністю, частіше зустрічався у хворих з ноцицептивним видом болю ($p < 0,05$), тоді як напади болю, які супроводжуються больовими відчуттями в проміжках між ними, у хворих з нейропатичним видом болю ($p < 0,05$).

3. Встановлено, що 37,5% хворих на РС вважали біль синдромом, що їх найбільше турбував. Серед них $67,4 \pm 7,1\%$ мали високу інтенсивність найсильнішого болю за місяць, що робить цю характеристику важливим фактором в пріоритизації болю. Біль, як перший прояв РС та патерн болю, який характеризується безперервним болем з періодичними нападами, також були пов'язані з частішим сприйняттям болю як синдрому, що найбільше турбував хворих ($p < 0,05$). Аналіз структури якості життя у хворих на РС дав змогу встановити, що більшість показників шкал якості життя, як фізичного, так і психологічного компоненту здоров'я, у хворих на РС з болем були нижчими, ніж у хворих на РС без болю ($p < 0,05$). Визначено, що інтенсивність болю понад 3 бали за ВАШ та нейропатичний вид болю є тими характеристиками болю, які пов'язані з нижчими показниками як фізичного, так і психологічного компонентів якості життя ($p < 0,05$). Найнижчими були характеристики якості життя «Рольові обмеження через фізичні проблеми» та «Рольові обмеження через емоційні проблеми», серединні значення яких дорівнювали 0 у хворих на РС з болем, тоді як у групі хворих без болю серединне значення цих показників було 37,5 та 66,7 % ($p < 0,01$) відповідно. Дуже низькі показники цих характеристик якості життя свідчать про те, що хворі на РС з болем через свій фізичний та психологічний стан значною мірою обмежені у професійній діяльності та повсякденному житті.

4. Серед хворих на РС з больовими синдромами 36,5% мали клінічно виражену тривогу, у 29,8% був субклінічний рівень тривоги. При цьому, 19,2%

хворих мали клінічно виражену депресію, 26,0% - субклінічний рівень депресії. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями тривоги і депресії та всіма компонентами структури больових синдромів (тривалий, різкий, афективний, нейропатичний), а також середньою інтенсивністю болю ($p < 0,05$). Найбільш виражений зв'язок між тривогою і депресією та афективним компонентом болю: $r = 0,57$, $p = 0,001$ з тривогою, $r = 0,40$, $p = 0,001$ з депресією. Медіанні значення тривоги та депресії були найвищими у пацієнтів із нейропатичним видом болю ($p = 0,01$), частка пацієнтів із тривогою серед яких склала $56,3\% \pm 8,8\%$ проти $22,4\% \pm 6,0\%$ при ноцицептивному, $p = 0,002$. Частка пацієнтів із клінічно вираженою депресією була найвищою у групі з нейропатичним видом болю $37,5\% \pm 8,6\%$ проти $14,3\% \pm 5,0\%$ при ноцицептивному, $p = 0,02$. Встановлений взаємозв'язок між болем, тривогою і депресією демонструє, що вони є кластером взаємопов'язаних синдромів.

5. За допомогою методів МРТ волуметрії структур головного мозку, встановлено значну відмінність в об'ємі (%) зміненої білої речовини у хворих на РС ($0,35 [0,19; 0,97]$) порівняно з практично здоровими людьми ($0,02 [0,01; 0,02]$) ($p = 0,001$), який збільшувався з кількістю загострень РС за весь час хвороби ($r = 0,563$, $p = 0,019$). При цьому зі зростанням кількості загострень РС за весь час хвороби об'єм білої речовини ГМ зменшувався ($r = -0,712$, $p = 0,001$). Зменшення об'єму білої речовини ГМ та наростання об'єму зміненої білої речовини ГМ є перспективними маркерами, що відображають нейродегенеративно-атрофічні зміни, пов'язані з загостреннями РС за весь час захворювання.

6. Визначено, що у хворих на РС об'єми головного мозку (тобто білої та сірої речовини) менші, ніж у практично здорових людей ($p < 0,05$). Об'єм таламуса у хворих на РС був значно меншим, ніж у практично здорових людей, і його зменшення було пов'язане зі збільшенням кількості загострень РС ($r = -0,633$, $p = 0,006$). Об'єм таламуса мав тісний кореляційний взаємозв'язок з об'ємом білої речовини ГМ у хворих на РС ($r = 0,752$, $p < 0,001$), що робить його хорошим індикатором для відображення загальнономозкових дегенеративно-

атрофічних змін у головному мозку при РС. Вперше встановлено, що попри дегенеративно-атрофічні процеси, такі структури, як мигдалина та гіпокамп, у хворих на РС більші за відносним об'ємом порівняно з практично здоровими людьми ($p < 0,05$). Ці структури відіграють важливу роль у нетворках, які залучені у формуванні тривоги, депресії, а також болю. Збільшення об'єму мигдалини та гіпокампа у хворих на РС можуть бути виявом їх підвищеної функціональної активності, пояснювати механізм описаного вище тісного взаємозв'язку клінічних характеристик болю, тривоги і депресії. Це підтверджується встановленою відмінністю в об'ємах гіпокампів між групами хворих на РС з різними рівнями тривоги та депресії ($p < 0,05$). Виявлено, що у хворих на РС з тривогою більший об'єм гіпокампа, ніж у хворих на РС з субклінічною тривогою, в яких, своєю чергою, більший об'єм гіпокампа, ніж у хворих на РС без тривоги ($p < 0,05$). Встановлено різницю в об'ємах гіпокампа у хворих на РС з депресією та субклінічною депресією у порівнянні з хворими на РС без депресії і практично здоровими людьми ($p < 0,05$).

7. Встановлено, що зменшення об'єму підкіркової сірої речовини ГМ ($r = 0,576$, $p = 0,025$) та збільшення об'єму зміненої білої речовини ГМ ($r = -0,545$, $p = 0,036$) пов'язані зі зменшенням середньої інтенсивності болю. Також виявлено, що вищий рівень прояву нейропатичного компоненту болю пов'язаний з більшим об'ємом білої речовини ГМ ($r = 0,532$, $p = 0,041$), а в групі хворих на РС з нейропатичним видом болю, середній об'єм підкіркової сірої речовини відповідав практично здоровим людям і був більшим ніж, у хворих на РС з ноцицептивним та змішаним видами болю ($p = 0,007$). Інтенсивність найсильнішого болю за місяць пов'язана з більшими об'ємами таких структур, як базальна частина переднього мозку ($r = 0,641$, $p = 0,010$), прилегле ядро ($r = 0,573$, $p = 0,025$) та мигдалина ($r = 0,549$, $p = 0,034$). Збільшення об'єму базальної частини переднього мозку також пов'язано з більш інтенсивним рівнем прояву характеристик болю за SF-MPQ-2 ($r = 0,611$, $p = 0,016$), а саме різкого ($r = 0,574$, $p = 0,025$) та нейропатичного ($r = 0,593$, $p = 0,020$) компонентів. Виявлено взаємозв'язки між збільшенням об'ємів правого і лівого таламусів

та зростанням середньої інтенсивності болю за ВАШ ($r=0,567$, $p=0,028$; $r=0,570$, $p=0,027$) і нейропатичним компонентом болю за SF-MPQ-2 ($r=0,566$, $p=0,028$; $r=0,543$, $p=0,036$). Серед хворих на РС, для яких біль є синдромом, що їх найбільше турбує, середній розмір мигдалини був достовірно більшим, ніж серед хворих, які вважають основною скаргою інші синдроми та порівняно з практично здоровими особами ($p<0,001$). Ці знахідки свідчать про те, що для формування сприйняття інтенсивності та видових характеристик болю потрібне активне функціонування структур підкіркової сірої речовини та взаємодія між ними через білу речовину головного мозку, а з наростанням у них дегенеративно-атрофічних змін рівень прояву характеристик болю зменшується.

8. Розроблено прогностичну модель нейропатичного виду болю у хворих на РС з чутливістю 80,0%, специфічністю – 77,5%, яка допомагає оцінити ризик виникнення нейропатичного виду болю у хворих на РС та демонструє фактори ризику, корекція яких може попередити виникнення нейропатичного виду болю. Розроблено опитувальник Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire (MSNP), який дозволяє виявити нейропатичний вид болю у хворих на РС без значних додаткових затрат часу. Чутливість опитувальника становить 94,1%, а специфічність 81,6%. Таким чином, загальна точність опитувальника складає 83,7%. Він є зручним та може бути рекомендованим для використання в клінічній практиці.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обґрунтовано доцільність проведення комплексного клініко-неврологічного та нейровізуалізаційного обстеження хворих на РС з деталізованою оцінкою характеристик больових синдромів, психо-емоційного та соціального профілів пацієнтів з РС з метою оптимізації та персоналізації діагностики, прогнозування та терапії цього захворювання.

2. Для виявлення нейропатичного виду болю у хворих на РС, доцільно використовувати розроблений нами опитувальник MSNP (Multiple Sclerosis Neuropathic Pain Questionnaire), який характеризується високою точністю та чутливістю.

3. У хворих на РС необхідно використовувати терапевтичні підходи, які б знижували середню інтенсивність болю та попереджали виникнення нейропатичного компонента, з метою покращення якості життя хворих осіб.

4. Больові синдроми у хворих на РС рекомендовано розглядати з урахуванням психо-емоційного профілю пацієнта, оскільки тривога і депресія відіграють важливу роль у формуванні відчуття болю, особливо його афективного компонента, середньої інтенсивності та нейропатичного виду болю.

5. Для оцінки ризику і попередження виникнення нейропатичного виду болю у хворих на РС доцільно використовувати розроблену нами прогностичну модель нейропатичного виду болю. У хворих на РС, які мають багато факторів, пов'язаних з вищою ймовірністю виникнення нейропатичного виду болю, потрібно активно контролювати і корегувати рівні тривоги і депресії.

6. З метою покращення діагностики та оцінки перебігу РС, а також розуміння особливостей формування клінічної картини цього

захворювання, доцільно використовувати визначення об'ємів структур головного мозку на основі МРТ обстеження.

7. Змінений об'єм білої речовини ГМ у хворих на РС у поєднанні зі зменшенням загального об'єму головного мозку під час волуметрії за допомогою МРТ доцільно розглядати як перспективний маркер для масового скринінгу людей з метою ранньої діагностики РС. У поєднанні з використанням можливостей штучного інтелекту це дозволить виявляти хворих на РС на стадії радіологічно ізольованого синдрому без залучення людини для оцінки.

8. Визначення об'єму таламуса у хворих на РС за допомогою МРТ доцільно використовувати як індикатор рівня дифузних дегенеративно-атрофічних змін у головному мозку та відстеження їх прогресування в динаміці при цьому захворюванні.

9. Рекомендовано вимірювати об'єми структур підкіркової сірої речовини та білої речовини головного мозку, з метою оцінки потенційних характеристик болю і компонентів структури болю. Загальні дегенеративно-атрофічні зміни в цих структурах пов'язані з зменшенням інтенсивності характеристик болю і відсутністю нейропатичного болю. Збільшення розміру гіпокампа є маркером високих рівнів тривоги і депресії, мигдалини - пріоритизації болю, а базальної частини переднього мозку – високої інтенсивності характеристик болю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lebrun-Frenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Mult Scler* 2017 Aug;23(2 suppl):65–77. DOI: 10.1177/1352458517708125.
2. Adelman G, Rane SG, Villa KF. The cost burden of multiple sclerosis in the United States: A systematic review of the literature. *J Med Econ.* 2013;16(5):639–47.
3. Carlson A, Mcginley MP, Mcginley MP. Healthcare utilization in multiple sclerosis: Impact of disease modifying therapies and comorbidities. *Mult Scler J.* 2022(4):499–501.
4. Harrison AM, Bogosian A, Silber E, McCracken LM, Moss-Morris R. “It feels like someone is hammering my feet”: understanding pain and its management from the perspective of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015 Apr 1;21(4):466–76.
5. Lex H, Weisenbach S, Sloane J, Syed S, Rasky E, Freidl W. Social-emotional aspects of quality of life in multiple sclerosis. *Psychol Heal Med.* 2018;23(4):411–23.
6. Serrazina F, Salavisa M, Correia AS. Trends in online search for multiple sclerosis symptoms - Is pain a hot topic? *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Aug;64:103939. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103939;64.
7. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2013 May;154(5):632–42. DOI: 10.1016/j.pain.2012.12.002.
8. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(1):320.

- DOI: 10.1007/s11910-012-0320-5.
9. Broła W, Mitosek-Szewczyk K, Opara J. Symptomatology and pathogenesis of different types of pain in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2014;48(4):272–9.
 10. Travers BS, Tsang BKT, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract.* 2022 Apr 1 [cited 2022 Aug 2];51(4):199–206.
 11. Shull C, Hoyle B, Iannotta C, Fletcher E, Curan M, Cipollone V. A current understanding of multiple sclerosis. *JAAPA.* 2020;33(2):19–23.
 12. Kobelt G, Eriksson J, Phillips G, Berg J. The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Mult Scler.* 2017;23(2 suppl):4–16.
 13. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet.* 2021;397(10289):2082–97.
 14. Scherder R, Kant N, Wolf ET, Pijnenburg B, Scherder EJA. Psychiatric and physical comorbidities and pain in patients with multiple sclerosis. *J Pain Res.* 2018;11:325–34.
 15. Valentine TR, Alschuler KN, Ehde DM, Kratz AL. Prevalence, co-occurrence, and trajectories of pain, fatigue, depression, and anxiety in the year following multiple sclerosis diagnosis. *Mult Scler J.* 2022;28(4):620–31.
 16. Łabuz-Roszak B, Niewiadomska E, Kubicka-Bączek K, Skrzypek M, Tyrpień-Golder K, Majewska A, et al. Prevalence of pain in patients with multiple sclerosis and its association with anxiety, depressive symptoms and quality of life. *Psychiatr Pol.* 2019;53(2):475–86.
 17. Mazhari A. Multiple Sclerosis-Related Pain Syndromes: An Imaging Update. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(12):63. DOI: 10.1007/s11916-016-0594-4.
 18. Seixas D, Foley P, Palace J, Lima D, Ramos I, Tracey I. Pain in multiple sclerosis: A systematic review of neuroimaging studies. *Neuroimage Clin* 2014 Jul 5;5:322–31. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.06.014.
 19. Svendsen KB, Sørensen L, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. MRI of the central

- nervous system in MS patients with and without pain. *Eur J Pain*. 2011;15(4):395–401.
20. Solaro C, Cella M, Signori A, Martinelli V, Radaelli M, Centonze D, et al. Identifying neuropathic pain in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional multicenter study using highly specific criteria. *J Neurol*. 2018;265(4):828–35.
 21. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):765–79. DOI: 10.1001/jama.2020.26858.
 22. Karussis D, The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. *J Autoimmun*. 2014;48–49:134–42.
 23. Jamebozorgi K, Rostami D, Pormasoumi H, Taghizadeh E, Barreto GE, Sahebkar A. Epigenetic aspects of multiple sclerosis and future therapeutic options. *Int J Neurosci*. 2021;131(1):56–64.
 24. Вівчар РЯ, Лаповець ЛЄ. Вплив вживання лецитину на зміни рівнів цитокінів у хворих на розсіяний склероз. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018;(4, т.1):57–60.
 25. Волошина НП, Василовський ВВ, Негреба ТВ, Кіржнер ВМ, Гапонов ІК, Погуляєва ТМ, та ін. Значення часових етапів при різних типах перебігу розсіяного склерозу для формування прогнозу. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2021;17(7):5–10.
 26. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec 1;26(14):1816–21. DOI: 10.1177/1352458520970841
 27. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B V., et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022–4.
 28. Yusuf FLA, Wijnands JMA, Kingwell E, Zhu F, Evans C, Fisk JD, et al.

- Fatigue, sleep disorders, anaemia and pain in the multiple sclerosis prodrome. *Mult Scler.* 2021;27(2):290–302. DOI: 10.1177/1352458520908163
- 29 Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019 Jan 1;26(1):27–40.
30. Yeshokumar AK, Narula S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(3):216–21.
31. Zeydan B, Kantarci OH. Impact of Age on Multiple Sclerosis Disease Activity and Progression. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(7):24.
32. Соколова ЛІ, Матюшко МГ. Больові синдроми у хворих на розсіяний склероз. *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського.* 2015;3(2):60–63.
33. Shahrbanian S, Auais M, Duquette P, Anderson K, Mayo NE. Does pain in individuals with multiple sclerosis affect employment? A systematic review and meta-analysis. *Pain Res Manag.* 2013;18(5):e94-e100. DOI: 10.1155/2013/829464.
34. Grau-López L, Sierra S, Martínez-Cáceres E, Ramo-Tello C. Análisis del dolor en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurologia.* 2011;26(4):208–13.
35. Максимчук ЛТ, Гриб ВА, Дорошенко ОО, Генік СІ, Герасимчук ВР, Сорохман АВ. Особливості больового синдрому у хворих з розсіяним склерозом. *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс.* 2019;(5):70–75.
36. Reddan MC, Wager TD. Modeling Pain Using fMRI: From Regions to Biomarkers. *Neurosci Bull.* 2018;34(1):208–15.
37. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain.* 1999 Aug;Suppl 6:S121-S126. DOI: 10.1016/S0304-3959(99)00145-1.
38. Hashmi JA, Davis KD. Deconstructing sex differences in pain sensitivity. *Pain.* 2014;155(1):10–3.
39. Kucyi A, Davis KD. The Neural Code for Pain: From Single-Cell Electrophysiology to the Dynamic Pain Connectome. *Neuroscientist.* 2017;23(4):397–414.
40. Bosma RL, Kim JA, Cheng JC, Rogachov A, Hemington KS, Osborne NR, et al. Dynamic pain connectome functional connectivity and oscillations reflect

- multiple sclerosis pain. *Pain*. 2018;159(11):2267–76.
41. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463.
 42. Ab Aziz CB, Ahmad AH. The role of the thalamus in modulating pain. *Malaysian J Med Sci*. 2006;13(2):11–8.
 43. Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: A bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol*. 1999;82(4):1934–43.
 44. Mazzola L, Faillenot I, Barral FG, Mauguière F, Peyron R. Spatial segregation of somato-sensory and pain activations in the human operculo-insular cortex. *Neuroimage*. 2012;60(1):409–18.
 45. Rivel M, Achiron A, Dolev M, Stern Y, Zeilig G, Defrin R. Central Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis Is Associated with Impaired Innocuous Thermal Pathways and Neuronal Hyperexcitability. *Pain Med*. 2021;22(10):2311–23.
 46. Srotova I, Kocica J, Vollert J, Kolcava J, Hulova M, Jarkovsky J, et al. Sensory and pain modulation profiles of ongoing central neuropathic extremity pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain*. 2021 Mar 1;25(3):573–94.
 47. Fernandez-De-Las-Penas C, Ortega-Santiago R, Ortíz-Gutiérrez R, Caminero AB, Salom-Moreno J, Arendt-Nielsen L. Widespread pressure pain hypersensitivity in patients with multiple sclerosis with and without pain as sign of central sensitization. *Clin J Pain*. 2015 Jan 14;31(1):66–72.
 48. Scherder RJ, Kant N, Wolf ET, Pijnenburg BCM, Scherder EJA. Sensory Function and Chronic Pain in Multiple Sclerosis. *Pain Res Manag*. 2018; Apr 23;2018:1924174. DOI: 10.1155/2018/1924174. 2018.
 49. Navratilova E, Porreca F. Reward and motivation in pain and pain relief. *Nat Neurosci*. 2014;17(10):1304–12.
 50. Le Merrer J, Becker JAJ, Befort K, Kieffer BL. Reward Processing by the Opioid System in the Brain. *Physiol Rev* 2009 Oct;89(4):1379–412. DOI:

- 10.1152/physrev.00005.2009.
51. Mifflin KA, Kerr BJ. Pain in autoimmune disorders. *J Neurosci Res.* 2017;95(6):1282–94.
 52. Mifflin KA, Kerr BJ. Pain in autoimmune disorders. *J Neurosci Res.* 2017 Jun 1;95(6):1282–94.
 53. Bethea JR, Severini C, Wheeler M, Taylor AMW, Dworsky-Fried Z, Chadwick CI, et al. Multiple Sclerosis and the Endogenous Opioid System. 2021; 15:741503.
 54. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020 Sep 1;161(9):1976–82.
 55. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic primary pain. *Pain.* 2019;160(1):28–37.
 56. Finnerup NB, Scholz J, First MB, Barke A, Cohen M, Smith BH, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11) Rolf-Detlef. *Pain.* 2018;160(1):19–27.
 57. Olechowski CJ, Truong JJ, Kerr BJ. Neuropathic pain behaviours in a chronic-relapsing model of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Pain.* 2009 Jan;141(1-2):156–64. DOI: 10.1016/j.pain.2008.11.002.
 58. Schlereth T. Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). *Neurol Res Pract.* 2020 Jun 10;2:16. DOI: 10.1186/s42466-020-00063-3.
 59. Kratz AL, Whibley D, Alschuler KN, Ehde DM, Williams DA, Clauw DJ, et al. Characterizing chronic pain phenotypes in multiple sclerosis: a nationwide survey study. *Pain.* 2021 May 1;162(5):1426–33.
 60. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-ospina CA, Chen J, Emril DR, Fernández-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain

- concept : a brief narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(6):1011–8.
61. Yilmazer C, Lamers I, Solaro C, Feys P. Clinical perspective on pain in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022 Apr 1;28(4):502–11.
 62. Kratz AL, Whibley D, Alschuler KN, Ehde D, Williams D, Clauw DJ, et al. Characterizing chronic pain phenotypes in multiple sclerosis: a nationwide survey study. *Pain.* 2021 May 1;162(5):1426–33.
 63. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260(2):351–67.
 64. Aziz Q, Giamberardino MA, Barke A, Korwisi B, Baranowski AP, Wesselmann U, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic secondary visceral pain. *Pain.* 2019;160(1):69–76.
 65. Solaro C, Cella M, Signori A, Martinelli V, Radaelli M, Centonze D, et al. Identifying neuropathic pain in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional multicenter study using highly specific criteria. *J Neurol.* 2018;265(4):828–35.
 66. Truini A, Galeotti F, La Cesa S, Di Rezze S, Biasiotta A, Di Stefano G, et al. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: A combined clinical and neurophysiological study. *Pain.* 2012;153(10):2048–54.
 67. Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: From the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain.* 2019;20(1):20. DOI: 10.1186/s10194-019-0969-0
 68. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *Pain.* 2008;137(1):96–111.
 69. Srotova I, Kocica J, Vollert J, Kolcava J, Hulova M, Jarkovsky J, et al. Sensory and pain modulation profiles of ongoing central neuropathic extremity pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2021;25(3):573–94.
 70. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2013;154(5):632–42.

71. Di Stefano G, De Stefano G, Di Lionardo A, Cruccu G, Truini A. Pharmacotherapeutic Options for Managing Pain in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2020;34(7):749–61.
72. Burkholder DB, Koehler PJ, Boes CJ. Trigeminal Neuralgia and Multiple Sclerosis: A Historical Perspective. *Can J Neurol Sci*. 2017;44(5):589–93.
73. Ferraro D, Annovazzi P, Moccia M, Lanzillo R, De Luca G, Nociti V, et al. Characteristics and treatment of Multiple Sclerosis – related trigeminal neuralgia: an Italian multi-centre study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan;37:101461.
74. Houshi S, Tavallaei MJ, Barzegar M, Afshari-Safavi A, Vaheb S, Mirmosayyeb O, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103472. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103472.
75. Broła W, Mitosek-Szewczyk K, Opara J. Symptomatology and pathogenesis of different types of pain in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(4):272–9.
76. Veličkaitė G, Jucevičiūtė N, Balnytė R, Laucius O, Vaitkus A. Pain characteristics and associations with quality of life in patients with multiple sclerosis in Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Nov 8;56(11):596. DOI: 10.3390/medicina56110596. *Med*. 2020;56(11):1–7.
77. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Amico ED, Toscano S, Patti F, et al. An update on the pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Dec;21(18):2249–63.
78. Nick ST, Robertsa C, Billiodeaux S, Davis DE, Zamanifekri B, Sahraian MA, et al. Multiple sclerosis and pain. *Neurol Res*. 2012 Nov;34(9):829–41.
79. Негрич Т, Гичка К, Матвієнко Ю. Больові та вертеброгенні синдроми у хворих на розсіяний склероз (огляд літератури). *Праці наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки*. 2018;52(1):46–56.
80. Ferraro D, Plantone D, Morselli F, Dallari G, Simone AM, Vitetta F, et al. Systematic assessment and characterization of chronic pain in multiple

- sclerosis patients. *Neurol Sci.* 2018;39(3):445–53.
81. Barin L, Salmen A, Disanto G, Babačić H, Calabrese P, Chan A, et al. The disease burden of Multiple Sclerosis from the individual and population perspective: Which symptoms matter most? *Mult Scler Relat Disord.* 2018;25:112–21.
 82. Turri M, Teatini F, Donato F, Zanette G, Tugnoli V, Deotto L, et al. Pain Modulation after Oromucosal Cannabinoid Spray (SATIVEX®) in Patients with Multiple Sclerosis: A Study with Quantitative Sensory Testing and Laser-Evoked Potentials. *Medicines.* 2018;5(3):59.
 83. Шкодiна АД, Таряник КА, Литвиненко НВ, Бойко Дi. Оцiнка показників якостi життя в залежностi вiд ступеню вираженостi м'язового тонусу нижнiх кiнцiвок у пацiєнтiв з рiзними типами перебiгу розсiяного склерозу. *Актуальнi проблеми сучасноi медицини.* 2020;20(1):76–80.
 84. Нефьодов ОО, М'ясоєд ЮП, Соломенко МВ, Великородна-Танасiйчук ОВ, Баклунов ВВ, Адегова ЛЯ., та iн. Експериментальне вивчення лiкування нейропатичного болю за умов моделювання розсiяного склерозу. *Вiсник проблем бiологiї i медицини.* 2021;(4):141–148.
 85. Wijnands JMA, Kingwell E, Zhu F, Zhao Y, Högg T, Stadnyk K, et al. Articles Health-care use before a first demyelinating event suggestive of a multiple sclerosis prodrome: a matched cohort study. *Lancet Neurol.* 2017 Jun;16(6):445–451. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30076-5.
 86. Lechner-Scott J, Waubant E, Levy M, Hawkes C. Silent symptoms of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;36:101453.
 87. Schott JM. The neurodegenerative prodrome in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2020;16(6):413–4.
 88. Österberg A, Boivie J, Thuomas KÅ. Central pain in multiple sclerosis--prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain.* 2005;9(5):531.
 89. Heitmann H, Haller B, Tiemann L, Mühlau M, Berthele A, Tölle TR, et al. Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. *Pain.* 2020

- Apr;161(4):787–96.
90. Disanto G, Zecca C, MacLachlan S, Sacco R, Handunnetthi L, Meier UC, et al. Prodromal symptoms of multiple sclerosis in primary care. *Ann Neurol*. 2018;83(6):1162–73.
 91. Burkill S, Montgomery S, Kockum I, Piehl F, Strid P, Hillert J, et al. The association between multiple sclerosis and pain medications. *Pain*. 2019;160(2):424–32.
 92. Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F, Zettl UK. Headache in Multiple Sclerosis - Pharmacological Aspects. *Curr Pharm Des*. 2022 Sep 23;28(6):445–53.
 93. Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F, Zettl UK. Headache at the time of first symptom manifestation of multiple sclerosis: A prospective, longitudinal study. *Eur Neurol*. 2019;80(3-4):115–20.
 94. Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F, Zettl UK. Headache in multiple sclerosis. *Nervenarzt*. 2020 Oct 1;91(10):926–35.
 95. Moisset X, Ouchchane L, Guy N, Bayle DJ, Dallel R, Clavelou P. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: Comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *Pain* . 2013 Dec [cited 2021 Mar 21];154(12):2691–9. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-201312000-00018>
 96. Wang L, Zhang J, Deng ZR, Zu MD, Wang Y. The epidemiology of primary headaches in patients with multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2021 Jan;11(1):e01830. DOI: 10.1002/brb3.1830.
 97. Moisset X, Ouchchane L, Guy N, Bayle DJ, Dallel R, Clavelou P. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: Comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *Pain*. 2013;154(12):2691–9.
 98. La Mantia L, Prone V. Headache in multiple sclerosis and autoimmune disorders. *Neurol Sci*. 2015;36:75–8.
 99. Karamyan A, Sellner J. Journal Club: Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;86(22):e228–30.
 100. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Leung S, et al. Effect

- of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Jul 21;85(3):240–7.
101. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol* . 2019;15(6):329–42.
 102. Report S. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res*. 1993;2(2):153–9.
 103. Ysraelit MC, Fiol MP, Gaitán MI, Correale J. Quality of life assessment in multiple sclerosis: Different perception between patients and neurologists. *Front Neurol*. 2018 Jan 11;8:729.
 104. Young CA, Mills R, Rog D, Sharrack B, Majeed T, Constantinescu CS, et al. Journal of the Neurological Sciences Quality of life in multiple sclerosis is dominated by fatigue, disability and. *J Neurol Sci*. 2021;426:117437.
 105. Schmidt S, Jöstingmeyer P. Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple Sclerosis: Results of a cross-sectional study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Oct;35:262–9. DOI:10.1016/j.msard.2019.07.029.
 106. Kratz AL, Murphy SL, Braley TJ. Pain, Fatigue, and Cognitive Symptoms Are Temporally Associated Within but Not Across Days in Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(11):2151–9.
 107. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Sep 4;8(9):a028928.
 108. Brochet B, Deloire MSA, Ouallet JC, Salort E, Bonnet M, Jové J, et al. Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis A 2-year longitudinal study. *Clin J Pain*. 2009;25(3):211–7.
 109. Marck CH, de Livera AM, Weiland TJ, Jelinek PL, Neate SL, Brown CR, et al. Pain in people with multiple sclerosis: Associations with modifiable lifestyle factors, fatigue, depression, anxiety, and mental health quality of life. *Front Neurol*. 2017 Sep 5;8:461.

110. Kalia L V., O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005 Jun;11(3):322–7.
111. Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: Direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology.* 2016;86(15):1417–24.
112. Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S. Treatment adherence in multiple sclerosis: Association with emotional status, personality, and cognition. *J Behav Med.* 2010;33(3):219–27.
113. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs.* 2018;32(2):117–33.
114. Одінцева ТА, Копчак ОО. Оцінка впливу різних факторів ризику на тяжкість психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2021;17(5):31–35.
115. Khedr MA, El Sayed HG, El Wakil A. Perceived stress in multiple sclerosis patients: Relationship with mood states and pain experience. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Mar;59 :103650.
116. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis-a review. *Eur J Neurol.* 2019;26:27–40.
117. Jiang X, Olsson T, Hillert J, Kockum I, Alfredsson L. Stressful life events are associated with the risk of multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020 Dec;27(12):2539–48.
118. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;372:331–41.
119. Jones CD, Motl R, Sandroff BM. Depression in multiple sclerosis: Is one approach for its management enough? *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:102904.
120. Chitnis T, Vandercappellen J, King M, Bricchetto G. Symptom Interconnectivity in Multiple Sclerosis: A Narrative Review of Potential

- Underlying Biological Disease Processes. *Neurol Ther.* 2022 Sep 9;11(3):1043–70.
121. Valentine TR, Alschuler KN, Ehde DM, Kratz AL. Prevalence, co-occurrence, and trajectories of pain, fatigue, depression, and anxiety in the year following multiple sclerosis diagnosis. *Mult Scler J.* 2022;28(4):620–31.
 122. Heitmann H, Andlauer TFM, Korn T, Mühlau M, Henningsen P, Hemmer B, et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler J.* 2022 Jun;28(7):1020-1027. DOI:10.1177/1352458520972279.
 123. Knowles LM, Arewasikporn A, Kratz AL, Turner AP, Alschuler KN, Ehde DM. Early Treatment Improvements in Depression Are Associated with Overall Improvements in Fatigue Impact and Pain Interference in Adults with Multiple Sclerosis. *Ann Behav Med.* 2019;55(9):833–43.
 124. Amtmann D, Askew RL, Kim J, Chung H, Ehde DM, Bombardier CH, et al. Pain affects depression through anxiety, fatigue, and sleep in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol.* 2015;60(1):81–90.
 125. Zhang Y, Taylor B V., Simpson S, Blizzard L, Campbell JA, Palmer AJ, et al. Feelings of depression, pain and walking difficulties have the largest impact on the quality of life of people with multiple sclerosis, irrespective of clinical phenotype. *Mult Scler.* 2021 Jul;27(8):1262–75.
 126. Sparaco M, Miele G, Abbadessa G, Ippolito D, Trojsi F, Lavorgna L, et al. Pain, quality of life, and religiosity in people with multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2022 May;43(5):3247–54.
 127. Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. Brain mapping in multiple sclerosis: Lessons learned about the human brain. *Neuroimage.* 2019 Apr 15;190:32–45.
 128. Mouraux A, Iannetti GD. The search for pain biomarkers in the human brain. *Brain.* 2018;141(12):3290–307.
 129. Masuda H, Mori M, Uzawa A, Uchida T, Ohtani R, Kuwabara S. Difference in fatigue and pain between neuromyelitis optica spectrum disorder and

- multiple sclerosis. *PLoS One*. 2020;15(4):1–11.
130. Kunkl M, Frasca S, Amormino C, Volpe E, Tuosto L. T Helper Cells: The Modulators of Inflammation in Multiple Sclerosis. *Cells*. 2020 Feb 19;9(2):482.
 131. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung HP, Montalban X, et al. The role of B cells in Multiple Sclerosis and related disorders. *Ann Neurol*. 2021 Jan;89(1):13.
 132. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1):43.
 133. Wagenknecht N, Becker B, Scheld M, Beyer C, Clarner T, Hochstrasser T, et al. Thalamus Degeneration and Inflammation in Two Distinct Multiple Sclerosis Animal Models. *J Mol Neurosci*. 2016 Sep;60(1):102–14. DOI: 10.1007/s12031-016-0790-z.
 134. Castelnuovo G, Giusti EM, Manzoni GM, Saviola D, Gatti A, Gabrielli S, et al. Psychological treatments and psychotherapies in the neurorehabilitation of pain: Evidences and recommendations from the italian consensus conference on pain in neurorehabilitation. *Front Psychol*. 2016;7:1157.
 135. Pardo G, Coates S, Okuda DT. Outcome measures assisting treatment optimization in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022;269(3):1282–97.
 136. Andravizou A, Dardiotis E, Artemiadis A, Sokratous M, Siokas V, Tsouris Z, et al. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Autoimmun Highlights* 2019 101 . 2019 Aug 10 [cited 2022 Aug 3];10(1):1–25.
 137. Zhang J, Giorgio A, Vinciguerra C, Stromillo ML, Battaglini M, Mortilla M, et al. Gray matter atrophy cannot be fully explained by white matter damage in patients with MS. *Mult Scler J*. 2021;27(1):39–51.
 138. Pontillo G, Lanzillo R, Russo C, Stasi MD, Paolella C, Vola EA, et al. Determinants of deep gray matter atrophy in multiple sclerosis: A multimodal MRI study. *Am J Neuroradiol*. 2019;40(1):99–106.
 139. Calabrese M, Favaretto A, Martini V, Gallo P. Grey matter lesions in MS.

- Prion. 2013;7(1):20–7.
140. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(9):634–42.
 141. van Munster CEP, Jonkman LE, Weinstein HC, Uitdehaag BM, Geurts JJ. Gray matter damage in multiple sclerosis: Impact on clinical symptoms. *Neuroscience*. 2015;303:446–61.
 142. Seixas D, Palace J, Tracey I. Chronic pain disrupts the reward circuitry in multiple sclerosis. *Eur J Neurosci*. 2016;44(3):1928–34.
 143. Steenwijk MD, Geurts JGG, Daams M, Tijms BM, Wink AM, Balk LJ, et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain*. 2016;139(1):115–26.
 144. Benedetti F, Arduino C, Vighetti S, Asteggiano G, Tarenzi L, Rainero I. Pain reactivity in Alzheimer patients with different degrees of cognitive impairment and brain electrical activity deterioration. *Pain*. 2004 Sep;111(1-2):22–9.
 145. Papathanasiou A, Messinis L, Zampakis P, Panagiotakis G, Gourzis P, Georgiou V, et al. Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. *J Neurol Sci*. 2015 Mar 7;358(1-2):236–42.
 146. Zivadinov R, Bergsland N, Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB, Riolo J, et al. Thalamic atrophy measured by artificial intelligence in a multicentre clinical routine real-word study is associated with disability progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Jul 28;jnnp-2022-329333. DOI: 10.1136/jnnp-2022-329333.
 147. Ushida T, Fukumoto M, Binti C, Ikemoto T, Taniguchi S, Ikeuchi M, et al. Alterations of Contralateral Thalamic Perfusion in Neuropathic Pain. *Open Neuroimag J*. 2013;4:182–6.
 148. Asseyer S, Kuchling J, Gaetano L, Komnenić D, Siebert N, Chien C, et al. Ventral posterior nucleus volume is associated with neuropathic pain intensity in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102579.

149. Roza C, Martinez-Padilla A. Asymmetric Lateralization during Pain Processing. *Symmetry*. 2021;13(12):2416.;
150. Conte A, Gianni C, Belvisi D, Cortese A, Petsas N, Tartaglia M, et al. Deep grey matter involvement and altered sensory gating in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2020;26(7):786–94.
151. La Rosa F, Beck ES, Maranzano J, Todea R, Gelderen P, Zwart JA, et al. Multiple sclerosis cortical lesion detection with deep learning at ultra-high-field MRI. *NMR Biomed*. 2022 Aug;35(8):e4730. DOI: 10.1002/nbm.4730.
152. Plantone D, Vollono C, Pardini M, Primiano G, Myftari V, Vitetta F, et al. A voxel-based lesion symptom mapping analysis of chronic pain in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2021;42(5):1941–7.
153. Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol*. 2002 Mar;31(3-5):373–85.
154. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653–70.
155. Neuropathic Pain - International Association for the Study of Pain (IASP) . [cited 2022 Aug 25]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/neuropathic-pain/>
156. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):456–66.
157. Boogaard S, De Vet HCW, Faber CG, Zuurmond WWA, Perez RSGM. An overview of predictors for persistent neuropathic pain. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(5):505–13.
158. Tang S, Jing H, Huang Z, Huang T, Lin S, Liao M, et al. Identification of key candidate genes in neuropathic pain by integrated bioinformatic analysis. *J Cell Biochem*. 2020;121(2):1635–48.
159. Gao Y, Sun N, Wang L, Wu Y, Ma L, Hong J, et al. Bioinformatics Analysis Identifies p53 as a Candidate Prognostic Biomarker for Neuropathic Pain. *Front Genet* 2018 Aug 31;9:320. DOI: 10.3389/fgene.2018.00320.

160. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162–73.
161. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444–52.
162. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278.
163. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(10):1911–20.
164. Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, Harding G, Coyne KS, Peirce-Sandner S, et al. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *Pain.* 2009;144(1–2):35–42.
165. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–70.
166. Manjón J V, Romero J, Vivo-Hernando R, Rubio G, Aparici F, De La Iglesia-Vaya M, et al. vol2Brain: A new online Pipeline for whole Brain MRI analysis. *Front Neuroinform.* 2022;16:862805.
167. Manjón J V., Coupé P, Martí-Bonmatí L, Collins DL, Robles M. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(1):192–203.
168. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, et al. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging.* 2010;29(6):1310–20.
169. Avants BB, Epstein CL, Grossman M, Gee JC. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal.* 2008;12(1):26–41.
170. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage.* 2005;26(3):839–

- 51.
171. Manjón J V., Coupé P. Volbrain: An online MRI brain volumetry system. *Front Neuroinform.* 2016;10(JUL):1–14.
172. Romero JE, Coupé P, Giraud R, Ta VT, Fonov V, Park MTM, et al. CERES: A new cerebellum lobule segmentation method. *Neuroimage.* 2017;147:916–24.
173. Нефьодов ОО, Кальбус ОІ. Механізми Виникнення Та Хронізації Нейропатичного Болю При Розсіяному Склерозі В Клінічних Та Експериментальних Умовах. *Ukr Med J.* 2022;147:7–11.
174. Pashazadeh Kan F, Hoseinipalangi Z, Ahmadi N, Hosseinifard H, Dehnad A, Sadat Hoseini B, et al. Global, regional and national quality of life in patients with multiple sclerosis: a global systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 2022;12(2):158–66.
175. Brazier JE, Harper R, Jones NMB, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: New outcome measure for primary care. *Br Med J.* 1992;305(6846):160–4.
176. Day MA, Ehde DM, Charles Ward L, Hartoonian N, Alschuler KN, Turner AP, et al. An empirical investigation of a biopsychosocial model of pain in multiple sclerosis. *Clin J Pain.* 2016;32(2):155–63.
177. Lo LMP, Taylor B V., Winzenberg T, Palmer AJ, Blizzard L, van der Mei I. Comorbidities contribute substantially to the severity of common multiple sclerosis symptoms. *J Neurol.* 2021;268(2):559–68.
178. Zhang Y, Taylor B V., Simpson S, Blizzard L, Campbell JA, Palmer AJ, et al. Feelings of depression, pain and walking difficulties have the largest impact on the quality of life of people with multiple sclerosis, irrespective of clinical phenotype. *Mult Scler.* 2021;27(8):1262–75.
179. Moskovko SP, Moskovko GS, Andriievskia MI, Spivak YV. Peculiarities of Comorbid Pain Syndrome and Cognitive Dysfunction in Patients With Multiple Sclerosis. *Актуальні Проблеми Сучасної Медицини: Вісник Української Медичної Стоматологічної Академії.* 2020;20(4):216–24.

180. Rudick RA, Fisher E. Preventing brain atrophy should be the gold standard of effective therapy in MS (after the first year of treatment): Yes. *Mult Scler J*. 2013;19(8):1003–4.
181. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, Mattle HP, O’Riordan J, Oreja-Guevara C, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014;28(2):147–56.
182. Fujimori J, Fujihara K, Ogawa R, Baba T, Wattjes M, Nakashima I. Patterns of regional brain volume loss in multiple sclerosis: a cluster analysis. *J Neurol* . 2020;267(2):395–405.
183. Palm-Meinders IH, Arkink EB, Koppen H, Amlal S, Terwindt GM, Launer LJ, et al. Volumetric brain changes in migraineurs from the general population. *Neurology*. 2017 Nov; 89(20):2066-2074.
184. Geurts JJG, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* . 2012;11(12):1082–92.
185. Kerschensteiner M. Neuroplasticity and its relevance for multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(6):31–3.
186. Jimenez JC, Su K, Goldberg AR, Luna VM, Biane JS, Ordek G, et al. Anxiety Cells in a Hippocampal-Hypothalamic Circuit. *Neuron*. 2018;97(3):670-683.e6.
187. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):151–71.
188. Vierck CJ, Yeziarski RP, Wiley RG. Pain sensitivity following loss of cholinergic basal forebrain (CBF) neurons in the rat. *Neuroscience*. 2016;319:23–34.
189. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio MÁ. Quality of life in adults with multiple sclerosis: A systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(11).
190. Rivel M, Achiron A, Dolev M, Stern Y, Zeilig G, Defrin R. Unique features

- of central neuropathic pain in multiple sclerosis: Results of a cluster analysis. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2022 May 1;26(5):1107–22.
191. Sparaco M, Miele G, Abbadessa G, Ippolito D, Trojsi F, Lavorgna L, et al. Pain, quality of life, and religiosity in people with multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2021;43(5):3247–54.
192. Ehde DM, Alschuler KN, Sullivan MD, Molton IP, Ciol MA, Bombardier CH, et al. Improving the quality of depression and pain care in multiple sclerosis using collaborative care: The MS-care trial protocol. *Contemp Clin Trials* . 2018;64(May):219–29.
193. Knowles LM, Phillips KM, Herring TE, Alschuler KN, Jensen MP, Turner AP, et al. Pain Intensity and Pain Interference in People With Progressive Multiple Sclerosis Compared With People With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* . 2021;102(10):1959–64.
194. Ferraro D, Plantone D, Morselli F, Dallari G, Simone AM, Vitetta F, et al. Systematic assessment and characterization of chronic pain in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2018;39(3):445–53.
195. Urits I, Adamian L, Fiocchi J, Hoyt D, Ernst C, Kaye AD, et al. Advances in the Understanding and Management of Chronic Pain in Multiple Sclerosis : a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(8):59.
196. Algahtani HA, Shirah BH, Alzahrani FA, Abobaker HA, Alghanaim NA, Manlangit JS. Quality of life among multiple sclerosis patients in Saudi Arabia. *Neurosciences*. 2017;22(4):261–6.
197. Di X, Tench C, Tavazzi E, Cazzoli M, Pirastru A, Blasi V, et al. Neuroplasticity and Motor Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review on MRI Markers of Functional and Structural Changes. 2021;15:707675.
198. BROWNELL B, HUGHES JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962;25:315–20.
199. Del Casale A, Ferracuti S, Barbetti AS, Bargagna P, Zega P, Iannuccelli A, et al. Grey Matter Volume Reductions of the Left Hippocampus and Amygdala

- in PTSD: A Coordinate-Based Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies. *Neuropsychobiology* . 2022;81(4):257–64.
200. Merino E, Raya-Salom D, Teruel-Martí V, Adell A, Cervera-Ferri A, Martínez-Ricós J. Effects of Acute Stress on the Oscillatory Activity of the Hippocampus-Amygdala-Prefrontal Cortex Network. *Neuroscience* . 2021;476:72–89.
201. Jacob Y, Morris LS, Verma G, Rutter SB, Balchandani P, Murrough JW. Altered hippocampus and amygdala subregion connectome hierarchy in major depressive disorder. *Transl Psychiatry* . 2022;12(1).
202. Myoraku A, Lang A, Taylor CT, Scott Mackin R, Meyerhoff DJ, Mueller S, et al. Age-dependent brain morphometry in Major Depressive disorder. *NeuroImage Clin*. 2022; 33:102924.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Статті

1. **Боженко МІ**, Негрич ТІ, Бачун АО. Зменшення об'єму і асиметрія таламусів як маркери прогресування розсіяного склерозу, характеристик болю та низької якості життя у хворих на розсіяний склероз. Український неврологічний журнал. 2022;(1-2):34-40. (Особистий внесок – брав участь у формулюванні мети роботи, проведенні досліджень, обробці та узагальненні результатів, підготовці статті)

DOI: 10.30978/UNJ2022-1-34

Доступно: <http://ukrneuroj.com.ua/article/view/252302>

2. Негрич ТІ, Боженко НІ, **Боженко МІ**. Вплив інтенсивності та нейропатичного компонента болю на якість життя хворих на розсіяний склероз. Запорізький медичний журнал. 2021;23(5):628-635. (Особистий внесок – брав участь у формулюванні концепції та дизайну дослідження, зборі даних, аналізі та інтерпретації даних, написанні статті)

DOI: 10.14739/2310-1210.2021.5.20601

Доступно: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/206017/239304>

3. **Bozhenko M**, Nehrych T, Bozhenko N. Psycho-emotional aspects in the formation of pain syndrome characteristics in patients with multiple sclerosis. Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2021;65(2):157-166. (Особистий внесок – брав участь у формулюванні концепції та дизайну дослідження, зборі даних, аналізі та інтерпретації даних, написанні статті)

DOI: 10.25040/ntsh2021.02.15

Доступно: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/478/446>

4. **Боженко МІ.** Характеристики якості життя хворих на розсіяний склероз залежно від типу больового синдрому. Міжнародний неврологічний журнал. 2020;16(7):16-22.

DOI: 10.22141/2224-0713.16.7.2020.218242

Доступно: <https://inj.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/8375>

Боженко МІ. Місце болю в структурі неврологічних симптомів у хворих на розсіяний склероз та характеристики, які впливають на пріоритизацію болю пацієнтом. Український неврологічний журнал. 2021;(1-2):19-24.

DOI: 10.30978/UNJ2021-1-2-19

Доступно: <http://ukrneuroj.com.ua/article/view/225447>

6. **Боженко МІ.** Патерни перебігу больових синдромів і їх характеристики у хворих на розсіяний склероз=Bozhenko M. Pain syndrome patterns and their characteristics in multiple sclerosis patients. Acta Medica Leopoliensia=Львівський медичний часопис. 2021;27(1-2):36-45.

DOI: 10.25040/aml2021.01-02.036

Доступно: <https://amljournal.com/index.php/journal/article/view/188/180>

7. Пшик СС, Боженко НІ, Пшик РС, **Боженко МІ.** Деякі аспекти патогенетичної терапії болю спини. Сімейна медицина. 2017;(1):127-134. (Особистий внесок – брав участь у зборі даних, аналізі та інтерпретації даних, написанні статті)

DOI: 10.30841/2307-5112.1(69).2017.103278

Доступно: <http://family-medicine.com.ua/article/view/103278>

8. Sacco S, Lampl C, Maassenvanden Brink A, Caponnetto V, Braschinsky M, Ducros A, ..., **Bozhenko M.** Burden and attitude to resistant and refractory migraine: a survey from the European Headache Federation with endorsement of the European Migraine Headache Alliance. Journal of Headache and Pain. 2021;22(1):Art 39. (Особистий внесок – брав участь у зборі даних)

DOI: 10.1186/s10194-021-01252-4

Доступно:

<https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-021-01252-4>

Навчальні посібники:

9. **Боженко МІ**, Негрич ТІ, Боженко НЛ, Негрич НО. Головний біль : навчальний посібник. Київ: Медкнига; 2019. 48 с. (Особистий внесок – брав участь у проведенні літературного пошуку, розробці концепції, узагальненні результатів, написанні посібника)

10. **Боженко МІ**, Негрич ТІ, Боженко НЛ, Негрич НО. Головний біль : навчальний посібник. Вид. 2, доп. Київ: Професійні видання. Україна; 2021. 84 с. (Особистий внесок – брав участь у проведенні літературного пошуку, розробці концепції, узагальненні результатів, написанні посібника)

11. Боженко НЛ, Негрич ТІ, Слободін ТМ, **Боженко МІ**. Біль в спині: сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні : навчальний посібник. Київ: Професійні видання. Україна; 2022. 68 с. (Особистий внесок – брав участь у проведенні літературного пошуку, розробці концепції, узагальненні результатів, написанні посібника)

Тези доповідей:

12. **Bozhenko M**, Bozhenko N, Nehrych T. Features of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. J Neurol Sci. 2019;405(Suppl: Abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2019):286-287. (Особистий внесок – брав участь у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

DOI: [10.1016/j.jns.2019.10.1361](https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.1361)

Available from: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(19\)31835-0/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(19)31835-0/fulltext)

13. **Bozhenko M**, Nehrych T. Pain as a first and one of the most disturbing symptoms of multiple sclerosis. Abstract book of EFIC Congress 2019 - Pain in Europe XI:9. (Особистий внесок – брав участь у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

DOI:10.26226/MORRESIER.5D402F9A8F2158D25EC12520

Available

from: <https://efic-congress.org/2019/wp-content/uploads/2019/11/07-EFIC-2019-Abstractbook.pdf>

14. **Bozhenko M**, Nehrych T, Bozhenko N. Back pain associated with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2021;429(Suppl: Abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2021)):118623. (Особистий внесок – брав участь у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

DOI: [10.1016/j.jns.2021.118623](https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118623) Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022510X21013198?via%3Dihub>.

15. **Bozhenko M**, Nehrych T, Bozhenko N. Headache features in multiple sclerosis patients. *J Headache Pain.* 2021;22(Suppl 1: The International Headache Congress – IHS and EHF joint congress 2021):129-130. (Особистий внесок – брав участь у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

DOI: [10.1186/s10194-021-01293-9](https://doi.org/10.1186/s10194-021-01293-9)

Available from:

<https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-021-01293-9>.

16. **Боженко МІ**, Негрич ТІ, Боженко НЛ. Больові синдроми як важливий елемент у формуванні структури якості життя пацієнтів із розсіяним склерозом. *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського.* 2020;8(1-2):98. (Особистий внесок – брав участь у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

Доступно: <https://neuroscience.com.ua/index.php/journal/issue/view/20/20>

17. **Bozhenko M**, Nehrych T, Bozhenko N. Headache features in multiple sclerosis patients. *Cephalalgia.* 2021;41(1 Suppl: Abstracts from the International Headache Congress 8–12 September 2021):194. (Особистий внесок – брав участь

у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

DOI: 10.1177/03331024211034005

Available from:

<https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/03331024211034005>

18. **Bozhenko MI**, Nehrych TI. Changes in brain volumes as a neuroimaging marker of low quality of life in patients with multiple sclerosis. In: 4th RECOOP International Student and 17th RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences April 6 - 9, 2022 Prague, Czech Republic. Prague; 2022. p.139. (Особистий внесок – брав участь у визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

Авторські свідоцтва на твір:

19. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір –№ 98002. Науковий твір «Навчальний посібник “Головний біль”» / **Боженко MI**, Негрич TI, Боженко НЛ, Негрич НО ; Мін. розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України. Дата реєстрації 11.06.2020.

20. Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 112204. Науковий твір «Шкала-запитальник “Карта обстеження хворого на розсіяний склероз з больовими синдромами”» / **Боженко MI** ; Укр. ін-т інтелектуальної власності. Дата реєстрації 4.03.2022

Інформаційні листи:

21. Фітькало ОС, **Боженко MI**, Боженко НЛ. Діагностика психологічної складової больового синдрому: інформаційний лист № 143-2020. Київ; 2020.

22. **Боженко MI**. Больовий синдром у пацієнтів з розсіяним склерозом : інформаційний лист. Львів; 2022.

ДОДАТОК Б

Апробація результатів дисертації

Основний зміст дисертаційної роботи було представлено на таких міжнародних і Українських конференціях:

1. Pain in Europe XI, 11th congress of the European Pain Federation EFIC (Валенсія, Іспанія, 4-7.09.2019) – усна доповідь, публікація тез;
2. XXIV World Congress of Neurology (WCN 2019) (Дубай, ОАЕ 27-31.10.2019) - публікація тез;
3. The 14th World Congress on Controversies in Neurology (CONy) (Лондон, Великобританія 29.10-01.11.2020) - стендова доповідь;
4. XXV World Congress of Neurology (WCN 2021), (Рим, Італія 03.10.2021-07.10.2021) – стендова доповідь, публікація тез;
5. 7th Congress of the European Academy of Neurology, (Virtual 19.06.2021-22.06.2021) – усна доповідь;
6. International Headache Congress 2021 (Берлін, Німеччина, 08.09.2021-12.09.2021) – стендова доповідь, публікація тез;
7. 17th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference, (Прага, Республіка Чехія, 6.04 – 9.04.2022) – усна доповідь, публікація тез;
8. The 8th Congress of the European Academy of Neurology (25-28.06.2022, 2022, Відень, Австрія, онлайн) – стендова доповідь;
9. Науково практичному симпозиумі «Профілактика і чинники ризику неврологічних, психічних та наркологічних розладів» (3-4 жовтня 2019 р. м. Тернопіль) - усна доповідь;
10. Науково-практичній конференції «Можливості та досягнення сучасної фармакотерапії в практиці невролога» (7-9.03.2019р. м. Харків.) - стендова доповідь.
11. Науково-практичні конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (м. Івано-Франківськ, 9-10 липня 2020 року в дистанційному режимі) - усна доповідь;

12. XVIII Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (м. Львів-Київ-Чикаго 1-3.01.2020р.) - усна доповідь;
13. Конференції Української міждисциплінарної асоціації неврологів «Досягнення в неврології» (15-17.10.2020 р., м. Київ.) – стендова доповідь;
14. Науковому симпозиумі з міжнародною участю (в online режимі) «Нові моделі та технології надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги» (7-9.10.2021, Львів-Харків) - усна доповідь;
15. Науково-практичній конференції з міжнародною участю *Advances in neurology* (Київ, 08.04.2021-10.04.2021) – усна доповідь;
16. Школі-тренінгу Української міждисциплінарної Асоціації неврологів "Біль в спині" (м. Київ, 09 – 10.06.2021) - усна доповідь;
17. VI Національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України (в on-line режимі) *Неврологія, Психіатрія та Наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку* (6-8 жовтня 2022 р. м. Харків) - усна доповідь;.