

ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
«ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО»  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ПАЛАМАРЧУК ЮРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК: 616-053. 2: 616.832-004. 2-073. 756. 8] : 001. 53

ДИСЕРТАЦІЯ  
**НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ МАРКЕРИ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ У ДІТЕЙ  
В ПОРІВНЯЛЬНОМУ АСПЕКТІ**

228 Педіатрія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

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

\_\_\_\_\_ Ю.О. Паламарчук  
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:

**Негрич Тетяна Іванівна**, доктор медичних наук, професор

Львів 2026

## АНОТАЦІЯ

*Паламарчук Ю.О.* Нейровізуалізаційні маркери розсіяного склерозу у дітей в порівняльному аспекті. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я). — ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», МОЗ України, Львів, 2026

Розсіяний склероз із дебютом у дитячому віці (pediatric-onset multiple sclerosis, POMS) характеризується поєднанням запальної активності та розвитком ранньої нейродегенерації на тлі активного дозрівання мозку. Це створює методологічну складність: необхідно відрізнити патологічні структурні зміни від вікових варіантів норми. Водночас, важливо своєчасно виявляти «приховану» (непомітну) інвалідизацію, яка не завжди відображається традиційними методами діагностики. У цьому контексті кількісна магнітно-резонансна волюметрія (MP-волюметрія) разом із оцінкою клінічного стану та оцінкою якості життя набуває ключового значення для ранньої стратифікації ризиків і персоналізації спостереження за дітьми із розсіяним склерозом (РС).

Дисертація присвячена удосконаленню клініко-радіологічної оцінки перебігу POMS шляхом інтеграції показників MP-волюметрії структур головного мозку, отриманих на основі стандартизованого МРТ-протоколу, з клінічними показниками інвалідизації за шкалою EDSS і показниками якості життя дітей за опитувальником PedsQL 4.0.

У межах роботи було обстежено 132 особи, з яких, опираючись на результати аналізу репрезентативності об'єму вибірки, рандомізаційним методом сформували 4 групи загальною чисельністю 106 осіб: групу дітей із POMS – 39 дітей віком 8-17 років (27 дівчат, 12 хлопців), групу дорослих хворих на РС (adult-onset multiple sclerosis, AOMS) в дебюті захворювання – 20 дорослих віком 18-45 років (13 жінок, 7 чоловіків), а також 2 контрольні групи – 27 практично здорових дітей та 20 практично здорових дорослих. Діагноз розсіяного склерозу встановлювали за критеріями McDonald у перегляді 2017 року. МРТ-оцінка включала стандартизований протокол з високороздільною T1-

зваженою послідовністю, а саме 3D T1 MPRAGE, та подальшу автоматизовану сегментацію структур головного мозку з розрахунком загальних і регіональних показників волюметрії структур головного мозку вимірювали об'єми таламусів, загальної сірої та білої речовини півкуль головного мозку, мозочка, стовбура головного мозку, гіпокампів та шлуночкової системи, та порівнювали їх із показниками волюметрії відповідних контрольних груп. Якість життя у дітей із РС оцінювали за допомогою опитувальника Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 (PedsQL 4.0) у двох версіях: самозвіт дитини та проксі-звіт одного з батьків.

Отримані результати показали наявність статистично значущих відмінностей волюметричних показників у хворих на РС дітей порівняно з дітьми контрольної групи. Зокрема, у групі дітей із POMS виявлено зменшення об'єму загальної білої речовини півкуль головного мозку ( $410,97 \pm 48,65$  мл проти  $445,00 \pm 49,77$  мл;  $p < 0,05$ ) та загального об'єму головного мозку ( $989,47 \pm 97,97$  мл проти  $1070,52 \pm 110,63$  мл;  $p < 0,05$ ). У дітей із POMS також зафіксовано зменшення об'ємів таламусів: правого –  $11,86 \pm 1,17$  мл проти  $12,65 \pm 1,18$  мл ( $p < 0,05$ ) і лівого –  $11,50 \pm 1,30$  мл проти  $12,20 \pm 1,10$  мл ( $p < 0,05$ ). Крім того, виявлено збільшення об'єму шлуночкової системи: за абсолютними показниками  $156,27 \pm 53,21$  см<sup>3</sup> у дітей із POMS проти  $132,17 \pm 37,60$  см<sup>3</sup> у контрольній групі ( $p = 0,04$ ), а також за відносними показниками  $10,96 \pm 3,41\%$  проти  $9,21 \pm 2,15\%$  відповідно ( $p = 0,01$ ) у порівнянні із нормалізованим об'ємом головного мозку до загальної внутрішньомозкової площі.

У групі дорослих пацієнтів із AOMS у дебюті захворювання виявлено статистично значуще зменшення об'ємів глибоких ядер головного мозку порівняно з контрольною групою. Зокрема, загальний об'єм таламуса був меншим ( $10,80 \pm 1,31$  см<sup>3</sup> проти  $11,69 \pm 0,83$  см<sup>3</sup>;  $p = 0,01$ ), з аналогічним зменшенням правого ( $5,38 \pm 0,67$  см<sup>3</sup> проти  $5,85 \pm 0,43$  см<sup>3</sup>;  $p = 0,01$ ) та лівого таламусів ( $5,41 \pm 0,66$  см<sup>3</sup> проти  $5,84 \pm 0,42$  см<sup>3</sup>;  $p = 0,02$ ). Також зафіксовано зниження загального об'єму хвостатих ядер ( $6,51 \pm 0,78$  см<sup>3</sup> проти  $7,15 \pm 0,70$  см<sup>3</sup>;  $p = 0,01$ ) із симетричними змінами праворуч ( $3,27 \pm 0,40$  см<sup>3</sup> проти  $3,57 \pm 0,35$  см<sup>3</sup>;  $p = 0,01$ ) і ліворуч ( $3,24 \pm 0,39$  см<sup>3</sup> проти  $3,57 \pm 0,36$  см<sup>3</sup>;  $p = 0,01$ ), а також лушпини

(putamen) загалом ( $7,87 \pm 0,79$  см<sup>3</sup> проти  $8,44 \pm 0,75$  см<sup>3</sup>;  $p=0,02$ ) – праворуч ( $3,94 \pm 0,38$  см<sup>3</sup> проти  $4,23 \pm 0,37$  см<sup>3</sup>;  $p=0,02$ ) і ліворуч ( $3,94 \pm 0,41$  см<sup>3</sup> проти  $4,21 \pm 0,40$  см<sup>3</sup>;  $p=0,03$ ). Додатково виявлено зменшення об'єму мигдалини ( $1,56 \pm 0,14$  см<sup>3</sup> проти  $1,71 \pm 0,25$  см<sup>3</sup>;  $p=0,02$  у контрольної групи) та прилеглого ядра перегородки ( $0,60 \pm 0,11$  см<sup>3</sup> проти  $0,69 \pm 0,13$  см<sup>3</sup>;  $p=0,01$ ).

Окремим напрямком роботи було дослідження якості життя дітей із POMS. Виявлено зворотний зв'язок між індексами якості життя (загальним, фізичного здоров'я та психо-соціального здоров'я) та балом інвалідизації за шкалою EDSS: при вищому балі EDSS показники ЯЖ статистично достовірно знижувалися. Значення R Спірмана при опитуванні батьків становило для загального індексу ЯЖ -0,49, для індексу фізичного здоров'я -0,51, а для індексу психо-соціального здоров'я -0,35. Водночас, при опитуванні дітей, значення R Спірмана було -0,41, -0,45 та -0,34 відповідно.

Найбільш значущі кореляційні зв'язки з волюметриєю структур головного мозку встановлено за самозвітами дітей.

Показники волюметрії білої речовини півкуль головного мозку, мозочка та стовбура головного мозку у дітей із розсіяним склерозом мали достовірний прямий кореляційний зв'язок із загальним індексом ЯЖ та індексом фізичного здоров'я за опитувальником PedsQL 4.0 (R від 0,37 до 0,45). Подібні показники волюметрії було виявлено при дослідженні білої речовини півкуль мозочка (R від 0,42 до 0,54) та стовбура головного мозку (R від 0,34 до 0,38).

Водночас, показники волюметрії шлуночкової системи демонстрували достовірний зворотний кореляційний зв'язок із загальним індексом ЯЖ, індексами фізичного та психо-соціального здоров'я (R від -0,40 до -0,44), що узгоджується з концепцією вторинного розширення лікворних просторів на тлі втрати мозкової тканини.

Показники волюметрії усіх параметрів проміжного мозку, у тому числі таламуса, мали достовірний прямий кореляційний зв'язок із загальним індексом якості життя, індексами фізичного та психо-соціального здоров'я (R від 0,30 до 0,54) у хворих на РС дітей.

Виявлені нами кореляційні зв'язки між ключовими показниками волюметрії структур головного мозку та індексами ЯЖ при POMS підтверджують, що структурні зміни головного мозку мають клінічно значущі функціональні прояви і можуть простежуватися навіть за мінімальної інвалідації (за показником EDSS). Таким чином, кількісна волюметрія у поєднанні з оцінкою ЯЖ дозволяє підвищити точність класифікації ризику прогресування захворювання при POMS.

Практичне значення роботи полягає в обґрунтуванні комплексного підходу до моніторингу педіатричного розсіяного склерозу, де волюметричні маркери, передусім оцінка об'єму таламуса, білої речовини та шлуночків мозку, слугують об'єктивними індикаторами нейродегенеративної складової цього захворювання, а показник загального індексу якості життя за самозвітами дітей – чутливим інструментом оцінки психо-соціального стану дітей, які можуть не відображатися за оцінкою балу EDSS.

Наукова новизна нашого дослідження полягає в обґрунтуванні та практичній демонстрації інтегрованої моделі, яка включає аналіз показників МР-волюметрії структур головного мозку, показників інвалідації EDSS та загального індексу ЯЖ у дітей, хворих на РС, де ключовими ранніми предикторами виступають показники об'єму таламуса, загальної білої речовини півкуль головного мозку, мозочка і загального об'єму шлуночкової системи.

Запропоновано модель нейровізуалізаційного супроводу хворих на РС дітей із акцентом на стандартизацію МРТ-протоколу обстеження з обов'язковим проведенням послідовності 3D T1 MPRAGE, фіксацією «нульових» (baseline) значень показників волюметрії та фокусом на маркерах з найбільшою прогностичною цінністю (об'єми таламуса, загальної білої речовини півкуль головного мозку та мозочка, а також лікворної системи), що підсилює відтворюваність результатів і полегшує включення результатів волюметрії у ланцюжок при прийнятті клінічних рішень.

Вищезазначені показники волюметрії структур головного мозку, як нейровізуалізаційні маркери РС, насамперед показники об'єму таламуса, є

чутливими індикаторами нейродегенеративного компоненту при РС і можуть бути використані для раннього виявлення структурних змін головного мозку та формування підстав для посиленого динамічного спостереження й персоналізованого ведення пацієнтів, особливо у педіатричній популяції.

Ключові слова: розсіяний склероз, діти, нейровізуалізація, волюметрія головного мозку, МР-волюметрія, дитячий розсіяний склероз, розсіяний склероз у дорослих, дебют розсіяного склерозу, МРТ, якість життя, PedsQL 4.0, аутоімунний процес, математичний аналіз, таргетна терапія.

## ABSTRACT

**Palamarchuk Iu.O.** Neuroimaging Markers of Multiple Sclerosis in Children in a Comparative Perspective. — Qualification scientific work submitted as a manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in specialty 228 “Pediatrics” (22 Health Care). — State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2026.

Pediatric-onset multiple sclerosis (POMS) is characterized by a combination of inflammatory activity and early neurodegeneration occurring against the background of active brain maturation. This creates a methodological challenge, namely the need to distinguish pathological structural changes from age-related normative variants. At the same time, it is important to identify “hidden” (subclinical) disability in a timely manner, as it is not always captured by conventional diagnostic methods. In this context, quantitative magnetic resonance volumetry (MR volumetry), together with clinical assessment and quality-of-life evaluation, becomes crucial for early risk stratification and personalized follow-up in children with multiple sclerosis (MS).

This dissertation is devoted to improving the clinical and radiological assessment of POMS course by integrating MR volumetric indices of brain structures, obtained using a standardized MRI protocol, with clinical disability measures based on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and pediatric quality-of-life indicators assessed by the PedsQL 4.0 questionnaire.

A total of 132 individuals were examined. Based on the results of sample representativeness analysis, 4 groups comprising 106 participants were formed by randomization: a group of children with POMS (39 children aged 8–17 years; 27 girls and 12 boys), a group of adults with multiple sclerosis at disease onset (adult-onset multiple sclerosis, AOMS) (20 adults aged 18–45 years; 13 women and 7 men), and 2 control groups (27 apparently healthy children and 20 apparently healthy adults). Multiple sclerosis was diagnosed according to the 2017 revision of the McDonald criteria. MRI assessment included a standardized protocol with a high-resolution T1-weighted sequence, specifically 3D T1 MPRAGE, followed by automated brain structure segmentation and calculation of global and regional volumetric indices. The

measured parameters included thalamic volumes, total gray and white matter volumes of the cerebral hemispheres, cerebellum, brainstem, hippocampi, and ventricular system volumes, which were compared with the corresponding volumetric indices in the control groups. Quality of life in children with MS was assessed using the Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 (PedsQL 4.0) in two versions: child self-report and parent proxy-report.

The obtained results demonstrated statistically significant differences in volumetric indices in children with MS compared with children in the control group. In particular, in the POMS group, a decrease in total cerebral hemispheric white matter volume was observed ( $410.97 \pm 48.65$  mL vs  $445.00 \pm 49.77$  mL;  $p < 0.05$ ), as well as a decrease in total brain volume ( $989.47 \pm 97.97$  mL vs  $1070.52 \pm 110.63$  mL;  $p < 0.05$ ). Children with POMS also showed reduced thalamic volumes: right thalamus —  $11.86 \pm 1.17$  mL vs  $12.65 \pm 1.18$  mL ( $p < 0.05$ ), and left thalamus —  $11.50 \pm 1.30$  mL vs  $12.20 \pm 1.10$  mL ( $p < 0.05$ ). In addition, an increase in ventricular system volume was detected: absolute values were  $156.27 \pm 53.21$  cm<sup>3</sup> in children with POMS versus  $132.17 \pm 37.60$  cm<sup>3</sup> in controls ( $p = 0.04$ ), and relative values were  $10.96 \pm 3.41\%$  versus  $9.21 \pm 2.15\%$ , respectively ( $p = 0.01$ ), normalized to total intracranial volume.

In the group of adult patients with AOMS at disease onset, statistically significant reductions in the volumes of deep gray matter nuclei were found compared with the control group. Specifically, total thalamic volume was lower ( $10.80 \pm 1.31$  cm<sup>3</sup> vs  $11.69 \pm 0.83$  cm<sup>3</sup>;  $p = 0.01$ ), with similar reductions in the right thalamus ( $5.38 \pm 0.67$  cm<sup>3</sup> vs  $5.85 \pm 0.43$  cm<sup>3</sup>;  $p = 0.01$ ) and left thalamus ( $5.41 \pm 0.66$  cm<sup>3</sup> vs  $5.84 \pm 0.42$  cm<sup>3</sup>;  $p = 0.02$ ). A decrease in total caudate nucleus volume was also recorded ( $6.51 \pm 0.78$  cm<sup>3</sup> vs  $7.15 \pm 0.70$  cm<sup>3</sup>;  $p = 0.01$ ), with symmetrical changes on the right ( $3.27 \pm 0.40$  cm<sup>3</sup> vs  $3.57 \pm 0.35$  cm<sup>3</sup>;  $p = 0.01$ ) and on the left ( $3.24 \pm 0.39$  cm<sup>3</sup> vs  $3.57 \pm 0.36$  cm<sup>3</sup>;  $p = 0.01$ ). Similarly, total putaminal volume was reduced ( $7.87 \pm 0.79$  cm<sup>3</sup> vs  $8.44 \pm 0.75$  cm<sup>3</sup>;  $p = 0.02$ ), including the right putamen ( $3.94 \pm 0.38$  cm<sup>3</sup> vs  $4.23 \pm 0.37$  cm<sup>3</sup>;  $p = 0.02$ ) and the left putamen ( $3.94 \pm 0.41$  cm<sup>3</sup> vs  $4.21 \pm 0.40$  cm<sup>3</sup>;  $p = 0.03$ ). Additional reductions were found in amygdala volume ( $1.56 \pm 0.14$  cm<sup>3</sup> vs  $1.71 \pm 0.25$  cm<sup>3</sup>;  $p = 0.02$  in the

control group) and the adjacent septal area/nucleus volume ( $0.60\pm 0.11$  cm<sup>3</sup> vs  $0.69\pm 0.13$  cm<sup>3</sup>;  $p=0.01$ ).

A separate component of the study focused on quality of life in children with POMS. An inverse relationship was identified between quality-of-life indices (total score, physical health score, and psychosocial health score) and EDSS disability score: higher EDSS scores were associated with statistically significant decreases in QoL indicators. For parent proxy-reports, Spearman's R values were -0.49 for the total QoL score, -0.51 for the physical health score, and -0.35 for the psychosocial health score. For child self-reports, Spearman's R values were -0.41, -0.45, and -0.34, respectively.

The most significant correlations with brain structural volumetry were established in the child self-reports.

Volumetric indices of cerebral hemispheric white matter, cerebellum, and brainstem in children with multiple sclerosis showed significant direct correlations with the total QoL score and physical health score on the PedsQL 4.0 (R ranging from 0.37 to 0.45). Similar correlation patterns were observed for cerebellar white matter volumetry (R ranging from 0.42 to 0.54) and brainstem volumetry (R ranging from 0.34 to 0.38).

At the same time, ventricular system volumetric indices demonstrated significant inverse correlations with the total QoL score, physical health score, and psychosocial health score (R ranging from -0.40 to -0.44), which is consistent with the concept of secondary enlargement of cerebrospinal fluid spaces due to brain tissue loss.

Volumetric indices of all diencephalic structures, including the thalamus, showed significant direct correlations with the total QoL score, physical health score, and psychosocial health score (R ranging from 0.30 to 0.54) in children with MS.

The identified correlations between key volumetric indices of brain structures and QoL scores in POMS confirm that structural brain changes have clinically significant functional manifestations and can be detected even in the presence of minimal disability (as measured by EDSS). Thus, quantitative volumetry combined with QoL assessment improves the accuracy of risk stratification for disease progression in POMS.

The practical significance of this work lies in substantiating a comprehensive approach to monitoring pediatric multiple sclerosis, in which volumetric markers—primarily thalamic volume, white matter volume, and ventricular volume—serve as objective indicators of the neurodegenerative component of the disease, while the total quality-of-life score based on child self-report serves as a sensitive tool for assessing psychosocial status, which may not be adequately reflected by the EDSS score.

The scientific novelty of the study consists in substantiating and practically demonstrating an integrated model that includes the analysis of MR volumetric indices of brain structures, EDSS disability measures, and the total QoL score in children with MS, where the key early predictors are thalamic volume, total cerebral hemispheric white matter volume, cerebellar volume, and total ventricular system volume.

A model of neuroimaging follow-up for children with MS is proposed, with emphasis on MRI protocol standardization, mandatory acquisition of the 3D T1 MPRAGE sequence, recording of baseline volumetric values, and focus on markers with the highest prognostic value (thalamic volume, total cerebral hemispheric white matter volume, cerebellar volume, and cerebrospinal fluid system volume), which enhances reproducibility and facilitates the integration of volumetric findings into the clinical decision-making pathway.

The above volumetric indices of brain structures, as neuroimaging markers of MS – particularly thalamic volume – are sensitive indicators of the neurodegenerative component of MS and may be used for early detection of structural brain changes and for establishing a basis for intensified longitudinal monitoring and personalized patient management, especially in the pediatric population.

**Keywords:** multiple sclerosis, children, neuroimaging, brain volumetry, MR volumetry, pediatric multiple sclerosis, adult-onset multiple sclerosis, onset of multiple sclerosis, MRI, quality of life, PedsQL 4.0, autoimmune process, mathematical analysis, targeted therapy.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	13
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	24
1.1. Чинники зниження якості життя при розсіяному склерозі з початком у дитячому віці .....	24
1.2. Роль магнітно-резонансної волюметрії в оцінці структурних змін головного мозку у дітей, хворих на розсіяний склероз.....	32
1.3. Зміни загального та регіонального об'єму головного мозку у дорослих із розсіяним склерозом в дебюті захворювання як маркер нейродегенерації .....	38
1.4. Клініко-радіологічні кореляції при розсіяному склерозі з початком у дитячому віці.....	47
Висновки до розділу 1.....	58
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	61
2.1. Загальна характеристика хворих та дизайн дослідження.....	61
2.2. Методи дослідження.....	66
2.2.1. Клініко-неврологічні методи дослідження.....	67
2.2.2. Радіологічні методи дослідження.....	70
2.2.3. Волюметричний аналіз структур головного мозку за методикою volBrain.....	74
2.2.4. Стратегія пошуку інформації та визначення рівнів ризику при розробці діагностично-прогностичного радіологічного алгоритму.....	76
2.2.5. Статистична обробка отриманих результатів .....	78
Висновки до розділу 2.....	79
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	81
3.1. ЗМІНИ ОБ'ЄМУ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ДІТЕЙ ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗАХВОРЮВАННЯ .....	81

3.1.1.	Зміни показників загальної волюметрії структур головного мозку у дітей, хворих на розсіяний склероз.....	85
3.1.2.	Кількісний аналіз змін об'єму структур мозочка та стовбура головного мозку у групі дітей, хворих на розсіяний склероз.....	91
3.1.3.	Оцінка об'ємних параметрів системи шлуночків головного мозку у групі дітей із розсіяним склерозом.....	95
3.1.4.	Об'ємні зміни підкіркових структур півкуль головного мозку та проміжного мозку у хворих на розсіяний склероз дітей.....	97
3.1.5.	Зміни показників волюметрії лімбічної системи у дітей, хворих на розсіяний склероз.....	105
	Висновки до розділу 3.1.....	103
3.2.	ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РС ДІТЕЙ ТА ЇЇ КОРЕЛЯЦІЯ З ПОКАЗНИКАМИ ВОЛЮМЕТРІЇ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ.....	107
3.2.1.	Зміни індексу фізичного здоров'я залежно від показників волюметрії структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз дітей.....	119
3.2.2.	Зміни індексу психо-соціального здоров'я залежно від показників волюметрії структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз дітей.....	124
	Висновки до розділу 3.2.....	132
3.3.	РЕГІОНАЛЬНІ ВОЛЮМЕТРИЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ В ДЕБЮТІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ ЙОГО КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ.....	135
3.3.1.	Динаміка показників загальної волюметрії структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз.....	135

3.3.2.	Об'ємна оцінка тканини мозочка та стовбура головного мозку у хворих на розсіяний склероз.....	141
3.3.3.	Зміни показників волюметрії системи шлуночків мозку у хворих на розсіяний склероз.....	145
3.3.4.	Кількісна оцінка об'єму підкіркових структур півкуль головного мозку та проміжного мозку у хворих на розсіяний склероз.....	147
3.3.5.	Об'ємні зміни лімбічної системи у хворих на розсіяний склероз.....	152
	Висновки до розділу 3.3.....	155
РОЗДІЛ 4.	ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ АЛГОРИТМУ ВИКОРИСТАННЯ НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ МАРКЕРІВ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ З ДЕБЮТОМ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ З ПРОГНОСТИЧНОЮ МЕТОЮ В КЛІНІЧНУ ПРАКТИКУ.....	157
	Висновки до розділу 4.....	184
РОЗДІЛ 5.	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	186
	ВИСНОВКИ.....	198
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	200
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	202
	ДОДАТКИ.....	225

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- 3D – тривимірний (three-dimensional)
- AOMS – adult-onset multiple sclerosis (розсіяний склероз із дебютом у дорослому віці)
- BVL – brain volume loss (втрата об'єму мозку)
- CMSC – Consortium of Multiple Sclerosis Centers (мережа CMSC)
- CVS – central vein sign (ознака центральної вени)
- DIS – dissemination in space (дисемінація в просторі)
- DIT – dissemination in time (дисемінація в часі)
- DWI – diffusion-weighted imaging (дифузійно-зважені зображення)
- ECTRIMS – European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (організація ECTRIMS)
- EDSS – Expanded Disability Status Scale (розширена шкала оцінки інвалідизації за Kurtzke)
- FLAIR – Fluid-Attenuated Inversion Recovery (інверсійно-відновлювальна послідовність із пригніченням сигналу ліквору)
- FSL – FMRIB Software Library (пакет програм для аналізу нейровізуалізації)
- GML – gray matter loss (втрата об'єму сірої речовини)
- $M \pm SD$  – середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення (standard deviation)
- MAGNIMS – Magnetic Resonance Imaging in MS (група MAGNIMS)
- Me (25%;75%) – медіана та значення 1 та 3 кuartилів (Q1;Q3)
- MP2RAGE – Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echo
- MPRAGE – Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
- MR – magnetic resonance (магнітно-резонансний)
- MRI – magnetic resonance imaging (магнітно-резонансна візуалізація)
- MS – multiple sclerosis (розсіяний склероз)
- NAIMS – North American Imaging in Multiple Sclerosis (ініціатива NAIMS)
- PedsQL 4.0 – Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (опитувальник якості життя дітей)

POMS – pediatric-onset multiple sclerosis (розсіяний склероз із дебютом у дитячому віці)

PRL – paramagnetic rim lesions (хронічно активні вогнища з парамагнітним обідком)

QSM – quantitative susceptibility mapping (кількісне картування магнітної сприйнятливості)

SIENAX – інструмент програмного пакету FSL для оцінки атрофії

SPACE – 3D TSE послідовність із варіабельними кутами відхилення (Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolution)

SWI – Susceptibility Weighted Imaging (візуалізація, зважена на магнітну сприйнятливість)

T1 33 – T1-зважені зображення

T2 33 – T2-зважені зображення

volBrain – автоматизована платформа волюметрії головного мозку

БР – біла речовина

ВПРС – вторинно-прогресуючий розсіяний склероз

ГРЕМ – гострий розсіяний енцефаломієліт

ЗЗ – зважені зображення

ЗР – зорові нерви (зоровий нерв)

КІС – клінічно ізольований синдром

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ППРС – первинно-прогресуючий розсіяний склероз

РБН – ретробульбарний неврит

РРРС – рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз

РС – розсіяний склероз

СР – сіра речовина

ХМТ – хворобо-модифікуюча терапія

ЯЖ – якість життя

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові статті:

1. Паламарчук Ю.О. Сучасні нейровізуалізаційні критерії діагностики розсіяного склерозу у дітей. *International Neurological Journal (Ukraine)*.2023;19(5): 149-154. DOI:10.22141/2224-0713.19.5.2023.1014 (Особистий внесок автора: збір та аналіз джерел науково-фахової літератури, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).

2. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Оцінка об'єму структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз у дебюті захворювання як маркер радіологічних особливостей його перебігу. *International Neurological Journal (Ukraine)*.2024;20(6):284-288. DOI:10.22141/2224-0713.20.6.2024.1103 (Особистий внесок автора: збір та опрацювання матеріалів, проведення обстежень, аналіз отриманих даних, написання тексту статті, підготовка до друку).

3. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Оцінка об'єму структур головного мозку у хворих на множинний склероз дітей як можливий маркер радіологічних критеріїв діагностики хвороби. *Праці Наукового товариства імені Шевченка. Медичні науки* 2025, 1(77). DOI: 10.25040/ntsh2025.01.12 (Особистий внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір та опрацювання, проведення обстежень, аналіз отриманих даних, написання тексту статті, підготовка до друку).

4. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Зв'язок між показниками волюметрії головного мозку та якістю життя у хворих на розсіяний склероз дітей: кореляційний аналіз та нейробиологічні основи. *Український вісник психоневрології*. 2025; 4(125):34-39. DOI: 10.36927/2079-0325-V33-is4-2025-4 (Особистий внесок автора: збір та опрацювання матеріалів, проведення обстежень, аналіз отриманих даних, написання тексту статті, підготовка до друку).

5. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Кореляції волюметрії структур головного мозку з індексами якості життя хворих на РС дітей: зосередження на

шлуночковій та стріопалідарній системах. Український неврологічний журнал. 2025;(3-4):45-50. DOI: 10.30978/UNJ2025-3-4-45 (Особистий внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір та опрацювання, проведення обстежень, аналіз отриманих даних, написання тексту статті, підготовка до друку).

Тези доповідей:

1. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Оцінка об'єму структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз в дебюті захворювання як маркер радіологічних особливостей його перебігу. XII Науково-практична конференція «Сучасні аспекти клінічної неврології», 19-20 вересня 2024, сертифікат №2024-1002-3708100-100029 (Особистий внесок автора: збір та опрацювання матеріалів, написання тез, підготовка тез до друку).

2. Nehrych TI, Palamarchuk YO. Evaluation of the Volume of Brain Structures in Patients with Multiple Sclerosis as a Marker of Radiological Specificities of its Course. 20th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference, page 54. April 2-3, 2025, Prague, Czech Republic. ISBN 978-615-6006-06-6 (Особистий внесок автора: збір та опрацювання матеріалів, написання тез, підготовка тез до друку).

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Розсіяний склероз (РС) є хронічним, імунно-опосередкованим прогресуючим захворюванням центральної нервової системи, яке характеризується мультифокальним ураженням структур головного та спинного мозку, процесами демієлінізації, аксональної дегенерації та нейрогліальної дисфункції [2, 155, 168]. Незважаючи на значний прогрес у розумінні патогенезу РС та впровадження новітніх методів візуалізації, точні механізми розвитку та прогресування хвороби залишаються предметом активного дослідження [29, 108]. Сучасні наукові дані підтверджують, що РС є не лише запальним, а й первинно-нейродегенеративним процесом, у якому хронічна мікрогліальна активація відіграє вирішальну роль у формуванні стійкого неврологічного дефіциту [54, 116, 152].

Нейродегенеративні механізми при РС розвиваються паралельно із запальною активністю та не є виключно особливістю пізніх стадій, як вважалося раніше, що суттєво змінює підхід до ранньої діагностики та прогнозування перебігу хвороби [54, 116].

Розповсюдженість РС продовжує зростати у всьому світі, що пов'язують із вдосконаленням його діагностики, епідеміологічними змінами, урбанізаційними факторами та модифікацією стилю життя [189]. За даними Atlas MS, кількість осіб із підтвердженим діагнозом РС у світі перевищила 2,8 млн осіб, що демонструє підвищення у порівнянні з попередніми десятиріччями [134]. Крім цього, у низці регіонів, зокрема у країнах Центральної та Східної Європи, фіксується тенденція до зростання кількості випадків раннього та ювенільного дебюту РС, що формує нові клінічні, соціальні та реабілітаційні виклики [6, 99, 196].

Особливої уваги заслуговує факт, що у деяких європейських центрах частка дітей із РС становить навіть до 12-15% від загальної популяції хворих на це захворювання, що суттєво перевищує дані з 10-15 років тому назад [58, 196].

В середньому, дитячий РС (pediatric-onset multiple sclerosis, POMS) складає приблизно 3-10% від загальної кількості хворих на РС, але характеризується більш високою запальною активністю, швидшим накопиченням уражень та виразнішим ризиком ранньої когнітивної дисфункції порівняно з дорослим дебютом [58, 65, 196]. У більшості педіатричних когортних досліджень, які були опубліковані в останньому десятиріччі, встановлено, що запальна активність у дітей при POMS є достовірно вищою, ніж у дорослих на ранніх етапах захворювання, що проявляється вищою частотою вогнищ на T2 та частішими клінічними рецидивами [58, 68]. Незважаючи на те, що POMS зберігає ремітуючий перебіг у більшості випадків, кумуляція неврологічного дефіциту відбувається у значно молодшому віці, що робить його критичною проблемою дитячої неврології [30, 196].

За даними когортних досліджень, понад 50% дітей із POMS демонструють ознаки когнітивних або поведінкових розладів уже в перші роки перебігу хвороби, при тому, що моторні прояви можуть залишатися мінімальними. Це підкреслює важливість раннього виявлення нейродегенеративних змін при РС з початком в дитячому віці [1, 65, 73, 139].

Сучасна глобальна стратегія надання допомоги дітям із РС базується на мультидисциплінарному підході, що включає раннє виявлення, високоточні нейровізуалізаційні протоколи, динамічний моніторинг, застосування прогностичних біомаркерів та розширенні програм нейрокогнітивної підтримки [36, 94, 156, 158]. Рання діагностика та розуміння нейродегенеративних механізмів у дитячому РС є ключем до прогнозування довгострокових результатів, оскільки збереження нейронного резерву у молодому віці має вирішальне значення для майбутньої автономності, соціальної інтеграції та професійної реалізації хворої особи [41, 150, 198].

Новітня парадигма РС значно виходить за межі традиційної концепції «демієлізуючого запального захворювання» і включає стійкий процес прогресуючої нейродегенерації, який розпочинається вже в дебюті [54, 116]. Дослідження останніх років переконливо демонструють, що нейродегенеративні

процеси не є пасивними наслідками запалення, а являють собою активні патобіологічні механізми, опосередковані мікроглією, астроцитами та дисфункцією олігодендроцитів [102, 152, 190]. Ключовими механізмами вважають комплексну взаємодію адаптивної та вродженої імунної відповіді, дисфункцію мікроглії, порушення нейронально-гліального метаболізму та ослаблення нейротрофічної підтримки [29, 151, 167].

Окрему увагу приділяють формуванню хронічно активних (“iron rim”) вогнищ, які морфологічно відповідають персистуючій активації мікроглії, депонуванню заліза та локальній нейродегенерації, що бачимо на SWI/QSM як paramagnetic rim lesions (PRL) [57, 66, 104, 193]. Наявність парамагнетичних вогнищ розглядається як незалежний прогностичний маркер агресивного перебігу та раннього зниження нейронного резерву, включно з реєстрацією таких ознак у підлітків. Ці вогнища часто передують суттєвому обмеженню функціональних можливостей [106, 121, 154]. Паралельно із вогнищевою активністю формується дифузне ушкодження сірої та білої речовини з поступовою втратою нейронно-аксональної маси, порушенням хемокінової регуляції та змінами глобальних зв'язків головного мозку [29, 46, 72, 77]. Встановлено, що дифузна атрофія та порушення зв'язків у функціональних мережах є більш вагомим предикторами довгострокових наслідків, ніж кількість або навіть наявність активних вогнищ [163, 171].

Одним із найбільш чутливих та стабільних маркерів нейродегенерації сьогодні вважають атрофію глибокої сірої речовини, зокрема таламуса, який має критичні зв'язки з асоціативними та когнітивними кортикальними зонами та відповідає за інтеграцію сенсомоторних і когнітивних функцій [95, 159, 163]. Вразливість таламуса при РС пояснюється щільною іннервацією цієї структури волокнами, що беруть участь у запальному процесі, а також особливостями метаболізму таламуса і його високою енергетичною залежністю [72, 152]. Саме темпи атрофії таламуса корелюють із раннім когнітивним дефіцитом, втомлюваністю, сповільненням швидкості обробки інформації та переходом у вторинно-прогресуючий РС (ВПРС) сильніше, ніж атрофія білої речовини або

збільшення кількості вогнищ [20, 176, 197, 199]. У педіатричних когортах описано, що ушкодження таламуса може розвивається вже в дебюті захворювання. Це узгоджується з концепцією підвищеної вразливості мозку, який розвивається, до запально-дегенеративних процесів [33, 60].

Привертає увагу й гіпокампальний комплекс, структурне ураження якого пов'язане з порушеннями пам'яті, емоційної регуляції, навчальної продуктивності та поведінкових реакцій [56, 147]. Механізми ураження гіпокампа включають як прямі пошкодження вогнищевим демієлізуючим процесом (фокальним ураженням), так і дифузні нейродегенеративні зміни за участі мікроглії та залізо-асоційованих механізмів у глибокій сірій речовині [59, 152].

Таким чином, волюметричні методи нейровізуалізації, що базуються на аналізі 3D T1-послідовностей, є технологічно обґрунтованим, відтворюваним та чутливим інструментом для оцінки нейродегенерації та структурного прогресування атрофічних змін головного мозку [84, 119, 191]. Звичайні клінічні МРТ-послідовності часто недостатньо чутливі для реєстрації ранніх дифузних змін, тоді як кількісна волюметрія дозволяє виявити сантиметрові зміни в об'ємах навіть у випадках клініко-радіологічної дисоціації [37]. Автоматизовані, хмарні та валідовані системи, такі як volBrain, FreeSurfer, FSL/SIENAX, забезпечують точність, стандартизацію та можливість кількісного порівняння результатів [39, 40, 118]. Впровадження таких платформ суттєво підвищило відтворюваність вимірювань і дозволило формувати великі багаточентрові когорти з порівнюваними даними, що раніше було неможливо при ручній сегментації [118, 135].

З огляду на вищезазначене, поєднання клінічної оцінки стану пацієнта за шкалою інвалідизації (EDSS), інструментів оцінки якості життя (PedsQL 4.0) та волюметрії ключових структур головного мозку (таламус, гіпокамп, кора великих півкуль, глобальні об'єми головного мозку) є найбільш обґрунтованим інструментом комплексної оцінки клінічного перебігу POMS. Ця методологія відповідає сучасним клініко-науковим стандартам, зокрема критеріям

МакДональда в перегляді 2017 року, рекомендаціям групи MAGNIMS–CMSC–NAIMS та групи ECTRIMS [128, 179, 180]. Критерії McDonald у перегляді 2024 суттєво розширили можливості ранньої діагностики РС, включивши до критеріїв DIS та DIT структури стовбура головного мозку, мозочка, спинного мозку та зорових нервів, що особливо важливо для дітей з атиповими проявами цього захворювання [34, 126, 129].

Науково-практична проблема, що впливає з аналізу сучасної літератури, полягає у недостатній кількості досліджень, присвячених одночасному аналізу структурних, клінічних та психосоціальних показників у дітей із РС, зокрема у Східній Європі [58]. Більшість публікацій сфокусовані на дорослих когортах, а дитячі вибірки часто малопотужні, гетерогенні та без стандартизованої оцінки якості життя [132, 143]. У країнах Східної Європи, включаючи Україну, клініко-радіологічні та психометричні когортні дослідження дітей із РС практично відсутні, що формує системну прогалину у доказовій медицині [11, 27]. Це обґрунтовує потребу у проведенні національного комплексного та стандартизованого дослідження з використанням сучасних нейрорадіологічних і психометричних підходів, що і лягло в основу виконаної нами наукової роботи.

Незважаючи на суттєві наукові досягнення, на сьогодні відсутня уніфікована модель інтегральної оцінки перебігу POMS, яка б одночасно охоплювала нейровізуалізаційні маркери, клініко-неврологічний статус та показники якості життя у дітей і підлітків. У більшості опублікованих робіт оцінювали лише один або два домени, що суттєво обмежує можливість формування багатовимірного прогнозу, особливо в контексті персоналізованої медицини [122, 148]. Та обставина, що якість життя дітей із РС визначається насамперед когнітивними та соціальними чинниками, а не лише моторною інвалідизацією, виявилася часто ігнорованою у класичних клініко-радіологічних дослідженнях [16, 17].

Крім того, більшість досліджень щодо визначення атрофії структур головного мозку виконані серед дорослих пацієнтів, тоді як дитячі вибірки є кількісно недостатніми, географічно нерівномірними та методологічно

різнорідними, що ускладнює порівняння даних та формування клінічних алгоритмів [63, 97]. Зокрема, в країнах Східної Європи спеціалізовані МРТ центри, оснащені волюметричними платформами, є обмежено доступними, що призводить до низької представленості цих регіонів у міжнародних POMS реєстрах [11].

Водночас, сучасні дослідження демонструють, що ранні нейроанатомічні зміни, особливо у таламусі, білій речовині головного мозку та системі ліквороциркуляції, можуть бути потужнішими маркерами довгострокового прогнозу, ніж кількість або характер вогнищ демієлінізації [43, 45, 72, 193]. Доведено, що темпи атрофії в POMS є швидшими й клінічно значущими, навіть при відносно низьких значеннях EDSS, що може свідчити про дисоціацію між структурною та клінічною прогресією, яка є характерною для дітей із РС [38, 60, 137]. Це робить волюметричний підхід важливим елементом сучасної оцінки перебігу захворювання, а не лише доповненням до МРТ, зробленої за рекомендованим протоколом.

Доказова медицина також підкреслює, що якість життя у дітей із POMS є не менш важливим прогностичним маркером, ніж клініко-неврологічний статус, і корелює з емоційною стабільністю, академічною успішністю, соціальними контактами, сімейною адаптацією та формуванням самоідентичності, що принципово відрізняє її від дорослих когорт [42, 130, 140]. На відміну від дорослих пацієнтів, у дітей якість життя визначається не лише функціональним статусом, а й можливістю реалізації нормальних дитячих активностей, участі в навчанні та соціальних взаємодіях, що робить комплексну психометричну оцінку критично важливою [132, 141]. Таким чином, інтеграція біологічних, структурних та психосоціальних факторів є не просто бажаною, а необхідною для формування специфічних критеріїв ризику та тактики довгострокового ведення дітей при POMS [170].

Наукова значущість нашого дослідження зумовлена тим, що воно вперше в Україні та в регіоні Східної Європи поєднує три ключові домени доказової оцінки при POMS: клініко-неврологічний статус (EDSS), оцінку якості життя

(PedsQL 4.0) та кількісний волюметричний профіль головного мозку за методикою volBrain [8].

Практична важливість дослідження визначається тим, що його результати потенційно дозволяють ідентифікувати педіатричних пацієнтів із високим нейродегенеративним ризиком ще до появи виражених клінічних симптомів, що може вплинути на стратегію ранньої терапії, реабілітації, когнітивного супроводу та соціальної підтримки, а також формування індивідуальних маршрутів лікування [58, 97]. Ідентифікація таких пацієнтів у ранньому періоді захворювання дозволяє лікарям застосовувати більш агресивну, коригуючу терапію до того, як розвинеться невідворотна нейродегенерація, що є особливо важливо в контексті вікна нейропластичності [63].

Дані багаторічних когортних спостережень свідчать, що POMS асоціюється зі значним довгостроковим клінічним, когнітивним та соціальним тягарем, який може зберігатися у дорослому віці та визначати професійну, сімейну та соціальну адаптацію [38, 148, 150]. Більшість дітей, котрі у шкільному віці захворіли на POMS, у дорослому житті зіткнулися з проблемами вищої освіти, працевлаштування та соціальної інтеграції, що робить превентивний підхід критично важливим. Поряд із цим, описано наявність відносно збережених нейропластичних механізмів у дитячому віці, які можуть частково компенсувати структурні порушення, проте потребують своєчасних цільових інтервенцій [60, 63].

Сучасні концепції мозкового та когнітивного резерву активно інтегруються у педіатричну неврологію як стратегічна рамка прогнозування індивідуальних траєкторій розвитку, що може бути ключем до персоналізації терапевтичних підходів [41]. Концепція мозкового резерву пояснює феномен, коли дві дитини з однаковими проявами нейродегенерації можуть мати різні клінічні наслідки залежно від своїх когнітивних резервів, освітніх досягнень та соціальної підтримки [98, 150]. Дослідники підкреслюють перспективність прецизійної медицини та розширеної мультимодальної МРТ-стратегії, що дозволяє поєднати клінічні, структурні, функціональні та поведінкові дані в

єдину модель прийняття рішень [53, 91, 111, 185]. У цьому контексті особливо актуальним виглядає акцент на специфіці дитячого мозку, який має унікальні особливості дозрівання, синаптогенезу, мієлінізації та мережевої інтеграції, які принципово відрізняються від мозку дорослої людини [63, 187]. Визначені міжнародними експертами наукові пріоритети у галузі дитячого РС додатково підкреслюють потребу у системних об'єднаних клініко-радіологічних дослідженнях, орієнтованих на мультидисциплінарні моделі супроводу [58, 192].

Натомість, дорослий дебют розсіяного склерозу (adult-onset multiple sclerosis, AOMS) становить переважну частку випадків РС у популяції та найчастіше маніфестує у молодому працездатному віці (переважно 20-40 років) із вираженою гендерною асиметрією на користь жінок [108, 134, 155]. У більшості пацієнтів AOMS розпочинається рецидивуючо-ремітуючим перебігом, однак вже в дебюті паралельно із запальною активністю відзначається початок нейродегенеративних процесів, що визначають ризик інвалідизації та зниження когнітивних функцій [54, 116, 199]. Через те, що AOMS уражає людей у період найбільшої професійної та соціальної активності, захворювання асоціюється з істотним соціально-економічним тягарем і потребує раннього прогнозування перебігу [54, 189].

Для AOMS є характерною ширша клінічна та біологічна варіабельність, зумовлена віком, коморбідністю та накопиченням судинно-метаболічних факторів, які можуть модифікувати симптоми та темпи прогресування хвороби [52, 159]. Сучасна нейровізуалізація підтверджує, що у дорослих дифузна атрофія мозку, ураження кори та атрофія глибоких структур головного мозку (насамперед таламуса), а також прогресивне розширення системи ліквороциркуляції нерідко корелюють із погіршенням когнітивних функцій і переходом до прогресуючих фенотипів сильніше, ніж ізольована кількість T2 вогнищ [51, 163, 171]. Окрему роль відіграють хронічно активні вогнища та маркери залізо-залежної мікрогліальної активації, які розглядають як ознаки тривалого «тліючого» запалення [57, 104, 193].

AOMS історично був основною моделлю для формування МРТ критеріїв діагностики й моніторингу, тоді як POMS дані залишаються менш чисельними та методологічно неоднорідними [179, 191, 192]. Порівняльний аналіз POMS і AOMS у межах єдиного протоколу нейровізуалізації та автоматизованої волюметрії дозволяє точніше відокремити вікові особливості дозрівання мозку від патологічної атрофії та перевірити відтворюваність кількісних маркерів нейродегенерації у різних вікових когортах [33, 75, 119]. Такий підхід підсилює обґрунтованість вибору інтегрованих МРТ-показників як інструментів прийняття клінічних рішень і сприяє уніфікації довгострокового спостереження пацієнтів для обох вікових груп [19, 199].

### **Актуальність теми та зв'язок роботи з науковими програмами**

Усі вищезгадані факти зумовлюють актуальність проведення цього наукового дослідження. Незважаючи на значний прогрес у розумінні патогенезу розсіяного склерозу, суттєва частина питань, пов'язаних із ранньою діагностикою, прогнозуванням перебігу та оцінкою функціональних наслідків захворювання, особливо у дітей, залишається недостатньо вивченою. Особливу складність становить встановлення клініко-радіологічних кореляцій на ранніх етапах хвороби, коли клінічні прояви можуть бути мінімальними, а структурні зміни головного мозку вже візуалізуються.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі неврології ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» в рамках науково-дослідної роботи «Клініко-патогенетичні особливості захворювань нервової системи різного генезу (розсіяний склероз, епілепсія, вертеброневрологічні розлади, хвороба Паркінсона) в мешканців Західноукраїнського регіону» (Державний реєстраційний номер – 0113U000210). Частина обстежень, а саме МРТ головного мозку, виконувалося на базі Медичного центру Святої Параскеви на підставі договору про науково-медичну співпрацю. У ході роботи застосовувалися сучасні методи магнітно-резонансної томографії головного мозку, що відповідали актуальним міжнародним

рекомендаціям та забезпечували можливість проведення автоматизованого волюметричного аналізу.

### **Мета дослідження**

Метою дослідження є вдосконалення діагностики та прогнозування клінічного перебігу розсіяного склерозу у дитячому віці шляхом аналізу нейровізуалізаційних маркерів на основі МР-волюметрії та визначення їх взаємозв'язку з показниками якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 та функціонального стану дітей за шкалою інвалідизації EDSS і ступенях тяжкості.

### **Завдання дослідження**

1. Оцінити структурні зміни головного мозку при різних варіантах клінічного перебігу, симптомах дебюту та ступенях тяжкості у дітей із POMS за допомогою МРТ головного мозку із застосуванням автоматизованого волюметричного аналізу та порівняти отримані показники з контрольною групою дітей.

2. Оцінити якість життя дітей із POMS за допомогою опитувальника PedsQL 4.0 (самозвіт дитини та проксі-звіт батьків) та визначити її кореляцію з показниками МР-волюметрії структур головного мозку.

3. Оцінити структурні зміни головного мозку у дорослих хворих із AOMS із різними неврологічними синдромами дебюту захворювання за допомогою МРТ головного мозку із застосуванням автоматизованого волюметричного аналізу та порівняти отримані показники з контрольною групою дорослих.

4. Розробити сучасний діагностично-прогностичний клініко-радіологічний алгоритм при дитячому розсіяному склерозі з використанням специфічних нейровізуалізаційних біомаркерів.

*Об'єкт дослідження:* розсіяний склероз у дитячому віці, розсіяний склероз у дорослих в дебюті захворювання.

*Предмет дослідження:* клінічні особливості перебігу розсіяного склерозу у дітей, нейрорадіологічні біомаркери структурних змін головного мозку при

дитячому РС, результати автоматизованої волюметрії головного мозку та показники якості життя в педіатричній популяції хворих на РС дітей.

### **Методи дослідження**

Анамнестичний, клініко-неврологічний (в тому числі розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації та ураження функціональних систем за J. Kurtzke), радіологічний (магнітно-резонансна томографія головного мозку, автоматизований волюметричний аналіз із використанням платформи volBrain), психометричні методи (опитувальник PedsQL 4.0), статистичні методи обробки та аналізу результатів.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

У дисертаційній роботі вперше в українській популяції проведено комплексне дослідження нейрорадіологічних маркерів педіатричного розсіяного склерозу з використанням автоматизованої МР-волюметрії.

Встановлено особливості змін об'єму глибоких структур сірої речовини головного мозку у дітей із РС у порівняльному аспекті з дорослими пацієнтами.

Доведено наявність статистично значущих взаємозв'язків між структурними змінами головного мозку та показниками якості життя дітей із розсіяним склерозом.

Обґрунтовано доцільність використання кількісних МР-волюметричних показників структур головного мозку як потенційних маркерів клінічного перебігу та функціональних наслідків РС.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Отримані результати обґрунтовують доцільність впровадження автоматизованої волюметрії структур головного мозку у клінічну практику для оцінки перебігу розсіяного склерозу у дітей. Запропонований комплексний клініко-радіологічний підхід може бути використаний для покращення діагностичної точності, моніторингу перебігу захворювання та оптимізації клінічного спостереження за дітьми з розсіяним склерозом.

## **Впровадження результатів дослідження**

Основні наукові та практичні результати дисертаційної роботи впроваджені у навчально-педагогічний процес кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації Київського медичного університету, кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри неврології та нейрохірургії ФПДО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Результати рекомендовано використовувати у навчальному процесі та у щоденній клінічній практиці фахівців-неврологів і мультидисциплінарних команд (згідно з актами впровадження, 2025-2026 рр).

## **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Автором особисто проведено аналіз наукової літератури, сформовано дизайн дослідження, проведено первинне обстеження пацієнтів, виконано клініко-радіологічний аналіз, обробку МРТ даних із визначенням показників волюметрії, проведено опитування дітей та їхніх батьків, статистичну обробку результатів, а також підготовлено всі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації.

## **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота складається з 246 сторінок друкованого тексту українською мовою та містить анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, розділ власних досліджень, а також аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, додатки та список використаних джерел (200 найменувань, з них – 20 кирилицею і 180 латиницею). Робота ілюстрована 34 рисунками і 48 таблицями.

## **Публікації**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць, з яких: 3 статті – у виданнях, які включено в міжнародну наукометричну базу Scopus, 2 статті – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 публікація – у збірнику матеріалів закордонних науково-практичних

конференції, 1 публікація – у збірниках матеріалів вітчизняних науково-практичних конференцій.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### **1.1. Чинники зниження якості життя при розсіяному склерозі з початком у дитячому віці**

Розсіяний склероз (РС) із дебютом у дитячому віці (pediatric-onset multiple sclerosis, POMS) складає близько 3-10% від усіх випадків розсіяного склерозу у світі та характеризується суттєво більш високою запальною активністю порівняно з дорослими формами захворювання, швидшим накопиченням контрасту на МРТ при введенні гадолінію та, що особливо важливо, вираженим когнітивним навантаженням [15, 49, 196]. Особливістю POMS є те, що хвороба розвивається у період активного становлення нервової системи дитини, коли мозок ще перебуває в критичному періоді розвитку, мієлінізації та синаптичної пластичності [58, 60, 63]. Саме це робить функціональний прогноз значно складнішим порівняно з РС у дорослих, а оцінку якості життя – критично важливою як для клінічного моніторингу перебігу хвороби, так і для планування наукових досліджень та оптимізації терапевтичних стратегій [25, 117, 143].

Якість життя (ЯЖ) є одним із ключових інтегральних показників стану здоров'я хворих на розсіяний склероз, особливо у педіатричній популяції, де захворювання впливає не лише на фізичне функціонування, але й на когнітивний, емоційний та соціальний розвиток дитини [22, 132, 170].

У дітей із РС зниження якості життя може спостерігатися вже на ранніх стадіях захворювання, навіть за мінімальних проявів фізичної інвалідизації, що відображає багатовимірний характер ураження центральної нервової системи [78, 132, 143].

Сучасна концепція оцінки якості життя у хворих на РС ґрунтується на багатовимірному підході, який охоплює фізичне, психологічне, соціальне та, у педіатричній популяції, шкільне функціонування [103, 143]. Такий підхід дозволяє оцінити реальний вплив захворювання на повсякденну активність

дитини, який часто не корелює з показниками фізичної інвалідизації, зокрема за шкалою EDSS [132].

Дані літератури свідчать, що провідними чинниками зниження якості життя у дітей із РС є когнітивні порушення, в тому та психоемоційні розлади, тоді як моторний дефіцит може мати другорядний вплив на інтегральні показники якості життя [1, 48, 78]. Порушення уваги, пам'яті та швидкості обробки інформації асоціюються зі зниженням навчальної успішності та соціальної адаптації, що суттєво погіршує показники якості життя навіть при низьких значеннях EDSS [73, 149].

Психоемоційні симптоми, зокрема депресивні та тривожні розлади, мають незалежний негативний вплив на якість життя дітей із РС, посилюючи функціональні обмеження незалежно від ступеня фізичної інвалідизації [73, 78]. В тому як один із найчастіших «невидимих» симптомів РС також демонструє тісний зв'язок зі зниженням якості життя та обмеженням повсякденної активності у дитячому віці [48, 78].

Особливістю педіатричної популяції є те, що зниження якості життя може відображати не лише поточний клінічний дефіцит, але й порушення нормального когнітивного, емоційного та соціального розвитку дитини [143]. Такі зміни мають потенційно довготривалі наслідки для освітньої траєкторії, соціальної інтеграції та подальшої професійної реалізації, що надає показникам якості життя особливого прогностичного значення у дітей із РС [58, 65, 132].

Для кількісної оцінки якості життя у дітей із РС застосовують валідовані багатовимірні опитувальники, зокрема інструменти, адаптовані до вікових та когнітивних особливостей дитячої популяції, що дозволяє стандартизувати оцінку різних доменів функціонування [103, 143]. Інтеграція показників якості життя з клінічними, когнітивними та нейровізуалізаційними даними розглядається як оптимальний підхід до комплексної оцінки функціонального стану дитини та перебігу захворювання [73, 173].

Визнано, що якість життя хворих на РС дітей є багатовимірним показником, що відображає сумарний вплив захворювання на фізичне,

когнітивне та психосоціальне функціонування, і має розглядатися як обов'язковий компонент сучасної клінічної та наукової оцінки при педіатричному розсіяному склерозі [75, 78, 103, 170].

РС із дебютом у дитячому віці характеризується переважно рецидивуючо-ремітуючим перебігом із вищою частотою рецидивів на початкових етапах захворювання порівняно з дорослими пацієнтами [58].

Клінічний дебют POMS часто супроводжується мультифокальними неврологічними проявами, що відображає високу запальну активність та дифузне ураження центральної нервової системи [196].

Незважаючи на відносно швидке відновлення після рецидивів та тривале збереження низьких показників фізичної інвалідизації, у дітей із POMS рано формуються когнітивні порушення, які можуть бути клінічно малопомітними [65, 149].

Когнітивний дефіцит при POMS найчастіше охоплює зниження швидкості обробки інформації, порушення уваги, робочої пам'яті та виконавчих функцій [5, 80, 149].

Вираженість когнітивних порушень у дітей із POMS не завжди корелює з тяжкістю клінічних проявів або рівнем фізичної інвалідизації, що обмежує інформативність традиційних клінічних шкал [4, 73].

Навіть за мінімальних моторних порушень когнітивний дефіцит може істотно впливати на навчальну успішність, соціальну адаптацію та повсякденне функціонування дитини [1, 65, 87].

Особливістю POMS є виникнення когнітивних порушень у період активного розвитку мозку та нервової системи в цілому, що потенційно посилює їхній довгостроковий вплив на формування вищих кіркових функцій [60, 63].

Порушення когнітивних доменів у дитячому віці можуть мати кумулятивний ефект, зумовлюючи відставання у навчанні та обмеження професійних перспектив у дорослому житті [148 – 150].

Психоемоційні розлади, зокрема тривожні та депресивні симптоми, часто поєднуються з когнітивним дефіцитом при POMS та додатково ускладнюють

клінічну картину захворювання [73, 78]. Такі поєднані порушення істотно впливають на суб'єктивне сприйняття здоров'я та зниження якості життя дітей із РС [132].

Таким чином, клінічні характеристики POMS визначаються поєднанням високої запальної активності та ранніх когнітивних порушень, які можуть випереджати формування стійкої фізичної інвалідації [10, 58, 196].

Рання ідентифікація когнітивного дефіциту при POMS є необхідною умовою для комплексної оцінки перебігу захворювання та оптимізації індивідуалізованих підходів до спостереження і лікування [149, 188].

Опитувальник Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0) є одним із найбільш поширених та валідованих інструментів для оцінки якості життя у дітей із хронічними захворюваннями, включно з неврологічною патологією [61, 103]. PedsQL 4.0 розроблений з урахуванням вікових особливостей дитячої популяції та дозволяє оцінювати ключові домени функціонування, що формують інтегральне сприйняття здоров'я дитини [61, 138].

Структура PedsQL 4.0 охоплює чотири основні домени: фізичне, емоційне, соціальне та шкільне функціонування, що забезпечує багатовимірну оцінку якості життя у педіатричній неврології [61].

Окремий домен шкільного функціонування є принципово важливою умовою для дітей із неврологічними захворюваннями, оскільки дозволяє кількісно оцінити вплив хвороби на успішність в школі та когнітивне навантаження [138, 149].

PedsQL 4.0 передбачає використання як самозвітів дітей, так і проксі-оцінок батьків, що підвищує надійність результатів та дозволяє враховувати вікові й когнітивні обмеження пацієнтів [61, 103]. Порівняння дитячих і батьківських версій опитувальника дає змогу виявляти приховані або недооцінені аспекти зниження якості життя, зокрема у сфері емоційного та соціального функціонування [103, 138].

У хворих на РС дітей застосування PedsQL 4.0 дозволяє виявляти зниження якості життя навіть за відсутності вираженої фізичної інвалідації, що

підкреслює обмежену чутливість традиційних клінічних шкал [132, 143]. Показники PedsQL 4.0 при POMS тісніше корелюють із когнітивними порушеннями, втомую та психоемоційними симптомами, ніж із рівнем фізичної інвалідизації [48, 78].

Висока відтворюваність та валідність PedsQL 4.0 підтверджені у численних міжнародних дослідженнях, що дозволяє використовувати його як стандартизований інструмент у клінічній практиці та наукових дослідженнях [61, 103]. Застосування PedsQL 4.0 у дитячій неврології забезпечує порівнюваність результатів між різними дослідженнями та популяціями, що є важливим для оцінки ефективності лікувальних стратегій [61, 138].

Таким чином, PedsQL 4.0 є стандартизованим, багатовимірним та чутливим інструментом оцінки якості життя у дітей із неврологічними захворюваннями, зокрема при POMS, і доцільний для використання як у клінічному моніторингу, так і в наукових дослідженнях [61, 132].

У дитячій неврології оцінка якості життя часто здійснюється з використанням проксі-звітів батьків або опікунів, що пов'язано з віковими та когнітивними обмеженнями дитини [175].

Проксі-звіт дозволяє отримати інформацію про функціональний стан дитини у повсякденному житті, однак він відображає насамперед сприйняття стану здоров'я дорослими, а не суб'єктивний досвід самої дитини [103, 138].

Дані літератури демонструють систематичні розбіжності між самооцінкою дітей та проксі-оцінками батьків, особливо у доменах емоційного та соціального функціонування [103]. Батьки схильні переоцінювати або недооцінювати окремі аспекти якості життя дитини, зокрема психоемоційні переживання, втому та труднощі соціальної адаптації [138].

У дітей із РС ці розбіжності набувають особливої значущості, оскільки когнітивні та емоційні порушення можуть бути малопомітними для оточення, але мати істотний вплив на суб'єктивне сприйняття здоров'я [78, 149]. Самооцінка дитини часто краще відображає внутрішній тягар захворювання,

пов'язаний із когнітивними труднощами, шкільним навантаженням та соціальними обмеженнями [103, 132, 149].

Когнітивний дефіцит не виключає можливості достовірної самооцінки якості життя у дітей за умови використання вікоспецифічних та валідованих інструментів оцінки [61, 103]. Самозвіти дітей дозволяють виявляти ранні функціональні порушення, які не відображаються у клінічних показниках або проксі-оцінках батьків [103, 132].

Порівняльний аналіз самозвітів та проксі-звітів розглядається як інформативний підхід, що дозволяє ідентифікувати зони розбіжностей у сприйнятті стану здоров'я та покращити інтерпретацію результатів оцінки якості життя [103, 138]. Такий підхід є особливо важливим у педіатричних дослідженнях РС, де суб'єктивний досвід дитини має ключове значення для комплексної оцінки її функціонального стану [103, 132].

Таким чином, феномен проксі-звіту підкреслює обмеженість оцінки якості життя виключно з позиції батьків та обґрунтовує критичну важливість включення самооцінки дитини у клінічні та наукові дослідження при POMS [103, 138].

Сучасні нейровізуалізаційні дослідження демонструють, що показники якості життя у дітей із POMS мають тісний зв'язок не лише з клінічними проявами захворювання, але й зі структурними змінами головного мозку, виявленими за допомогою МРТ [173].

Нейрорадіологічні маркери дегенерації розглядаються як об'єктивні показники функціонального стану, які доповнюють суб'єктивні оцінки якості життя [132, 173]. Зменшення об'єму сірої речовини головного мозку у дітей із POMS асоціюється зі зниженням показників якості життя, зокрема у доменах когнітивного, емоційного та шкільного функціонування [149, 173]. Такі зв'язки можуть бути виявлені навіть за відсутності значущого зростання фізичної інвалідизації, що підкреслює обмежену чутливість традиційних клінічних шкал [132, 143].

Особливу увагу в літературі приділяють дослідженню глибоких структур головного мозку, насамперед таламусу, об'єм якого демонструє кореляцію з когнітивними порушеннями та показниками якості життя у пацієнтів із РС, включно з педіатричною популяцією [149, 154, 173]. Атрофія таламуса розглядається як ранній маркер нейродегенерації, що може відобразити зниження когнітивної продуктивності та погіршення суб'єктивного сприйняття здоров'я [149, 154].

Зміни структури гіпокампа при POMS також пов'язують із порушеннями пам'яті та навчання, що має прямий вплив на шкільне функціонування і, відповідно, на показники якості життя дітей [65, 149]. Навіть помірне зменшення об'єму гіпокампа може асоціюватися з погіршенням окремих доменів якості життя, не відображаючись у рівні фізичної інвалідизації [132, 143].

Кортикальна атрофія та кортикальне стоншення у дітей із POMS асоціюються з порушенням виконавчих функцій, уваги та емоційної регуляції, що знаходить відображення у зниженні показників якості життя [73, 149, 173]. Ці зміни мають дифузний характер і можуть формуватися на ранніх етапах захворювання, випереджаючи клінічні прояви стійкої інвалідизації [132, 173].

Інтеграція волюметричних МРТ показників із результатами опитувальників якості життя дозволяє більш точно охарактеризувати функціональний стан дитини та виявити субклінічне прогресування захворювання [132, 173]. Такий підхід розглядається як перспективний напрям у дослідженні POMS, оскільки поєднує об'єктивні нейрорадіологічні маркери з суб'єктивним досвідом пацієнта [103, 132].

Таким чином, нейрорадіологічні кореляти якості життя при POMS відображають зв'язок між структурними змінами головного мозку та функціональними наслідками захворювання, що обґрунтовує доцільність комплексної клініко-радіологічної оцінки у хворих на РС дітей [143, 173].

Вік дебюту POMS та тривалість захворювання розглядаються як ключові модифікатори якості життя, оскільки хвороба накладається на період активного

розвитку нервової системи та формування когнітивних і соціальних навичок [74, 121].

Ранній вік дебюту РС асоціюється з вищим ризиком когнітивних порушень та шкільних труднощів, що опосередковано погіршує показники якості життя навіть за легкого ступеня фізичної інвалідизації [64, 122].

Зі збільшенням тривалості захворювання зростає кумулятивний тягар симптомів, зокрема втоми, емоційних порушень і когнітивного дефіциту, які мають прямий вплив на домени якості життя у дитячому та підлітковому віці [77, 131].

Дані систематичних оглядів педіатричної популяції підтверджують, що показники якості життя при дитячому РС суттєво модифікуються немоторними симптомами, а їх внесок може перевищувати вплив традиційних показників фізичної інвалідизації [131, 142]. Біомаркери запальної активності при POMS, зокрема частота рецидивів та МРТ-ознаки активного демієлінізуючого процесу, мають значення для інтерпретації якості життя, оскільки відображають інтенсивність клінічних загострень і субклінічної активності [74].

Періоди підвищеної клінічної активності асоціюються з тимчасовим або стійким погіршенням доменів якості життя через зростання симптомного навантаження, потребу в госпіталізації, пропуски навчання та обмеження соціальної участі [74, 142].

Психоемоційні порушення та втома часто виступають «медіаторами» зв'язку між активністю захворювання і зниженням якості життя, посилюючи функціональні наслідки навіть при мінімальних неврологічних дефіцитах [72, 77, 138].

Серед біомаркерів нейроаксонального ушкодження особливу увагу приділяють сироватковому нейрофіламенту легкого ланцюга (sNfL), який у педіатричному РС розглядається як індикатор активності та інтенсивності ушкодження нервової тканини [100, 115, 194].

Підвищення sNfL потенційно може корелювати з погіршенням когнітивного та психосоціального функціонування, що створює підстави для

його використання в комплексних моделях прогнозування якості життя поряд із клінічними та МРТ показниками [64, 193].

Інтеграція віку дебюту, тривалості захворювання, маркерів запальної активності та біомаркерів нейроаксонального ушкодження з результатами опитувальників якості життя дозволяє більш точно відобразити індивідуальний тягар POMS і обґрунтувати персоналізовані стратегії моніторингу та корекції лікування [76, 142, 193].

Таким чином, вік дебюту та тривалість POMS формують довготривалі ризики зниження якості життя, тоді як біомаркери активності й нейроаксонального ушкодження відображають поточну інтенсивність процесу та можуть підсилювати прогностичні моделі оцінки функціональних наслідків захворювання [74, 131, 193].

Інтеграція оцінки якості життя з когнітивним тестуванням та нейровізуалізаційними маркерами дозволяє більш точно інтерпретувати клінічний перебіг захворювання та виявляти субклінічне прогресування [142]. Такий підхід підвищує чутливість моніторингу POMS та створює передумови для індивідуалізації терапевтичних рішень у педіатричній популяції [74].

Регулярне використання багатовимірної оцінки якості життя у клінічній практиці сприяє покращенню комунікації між лікарем, дитиною та її родиною, оскільки дозволяє враховувати суб'єктивний досвід пацієнта поряд із об'єктивними клінічними даними [138, 142]. Це особливо важливо при довготривалому спостереженні за дітьми з POMS, де оцінка функціонального стану має динамічний характер і змінюється разом із віком та етапами розвитку дитини [74, 121].

Таким чином, інтегрована багатовимірна оцінка якості життя є важливим інструментом клінічної практики при POMS, що дозволяє комплексно оцінювати функціональні наслідки захворювання, підвищувати чутливість моніторингу та обґрунтовувати індивідуалізовані стратегії ведення пацієнтів [74, 131, 142].

## **1.2. Роль магнітно-резонансної волюметрії в оцінці структурних змін головного мозку у дітей, хворих на розсіяний склероз**

Волюметрія головного мозку є важливим інструментом оцінки нейродегенеративних змін при РС, однак її інтерпретація у педіатричній популяції має низку принципів особливостей [63].

На відміну від дорослих, у дітей головний мозок перебуває у фазі активного росту, дозрівання та ремоделювання, що зумовлює необхідність обережного трактування показників об'єму та темпів їх змін у часі [38, 63, 109].

У нормі в дитячому та підлітковому віці спостерігається динамічний баланс між збільшенням об'єму білої речовини, пов'язаним з процесами мієлінізації, та поступовим зменшенням об'єму сірої речовини внаслідок синаптичного «прорідження» та кортикальної реорганізації [63]. Ці фізіологічні процеси можуть маскувати або імітувати патологічні зміни, зокрема атрофію, що ускладнює диференціацію між нормальним нейророзвитком і нейродегенерацією при POMS [38, 109].

Глобальна атрофія головного мозку при POMS розглядається як один із найбільш чутливих маркерів раннього патологічного процесу, однак її оцінка суттєво ускладнена особливостями вікового нейророзвитку [38, 63]. На відміну від дорослих пацієнтів, у дітей абсолютне зменшення об'єму мозку трапляється рідше [38]. Натомість, частіше спостерігається уповільнення або відставання очікуваного вікового приросту загального об'єму головного мозку, що розглядається як прояв ранньої нейродегенерації [63, 109].

Дані мультицентричних досліджень свідчать, що вже на ранніх стадіях POMS у дітей можуть виявлятися достовірні відмінності глобальних волюметричних показників порівняно зі здоровими однолітками [63]. Зокрема, відзначається зменшення загального об'єму сірої речовини, а також порушення фізіологічної динаміки приросту білої речовини, що відображає поєднання запального ушкодження та порушення процесів мієлінізації [38, 109].

У ряді робіт показано, що темпи глобальної втрати об'єму мозку при POMS можуть бути співставними або навіть вищими, ніж у дорослих пацієнтів з AOMS, незважаючи на коротшу тривалість захворювання [38, 60, 63]. Такий феномен пов'язують із більш вираженою запальною активністю, високим навантаженням вогнищ та незрілістю нейронних мереж у дитячому віці, що робить мозок більш вразливим до дифузного ушкодження [38, 70, 75].

Водночас, глобальні волюметричні показники у дітей характеризуються значною міжіндивідуальною варіабельністю, зумовленою віком, статтю та темпами пубертатного розвитку [63, 109]. Це обумовлює необхідність використання вікоспецифічних контрольних груп та стандартизованих методів нормалізації об'ємів при аналізі волюметричних даних у педіатричній популяції [63, 109, 119].

За даними досліджень, глобальна атрофія головного мозку при POMS асоціюється з раннім формуванням когнітивних порушень, зниженням шкільної успішності та погіршенням якості життя дітей [31, 60]. Навіть помірні відхилення глобальних волюметричних показників від вікової норми можуть мати непропорційно виражені функціональні наслідки, що підкреслює клінічну значущість цього маркера у дитячій популяції хворих на РС [65, 123, 132].

Таламус є однією з найбільш уразливих структур сірої речовини при педіатричному розсіяному склерозі та розглядається як ранній і чутливий маркер нейродегенерації у дітей [27, 33]. Його центральна роль у кортикально-підкоркових мережах, а також висока щільність аферентних і еферентних зв'язків зумовлюють підвищену вразливість до дифузного ушкодження при запально-дегенеративному процесі, характерному для POMS [33, 63].

У низці досліджень продемонстровано, що зменшення об'єму таламуса у дітей із РС може виявлятися вже на ранніх стадіях захворювання, включно з клінічно ізольованим синдромом, що робить цей показник одним із перших волюметричних маркерів нейродегенерації [33, 38, 109]. При цьому, темпи атрофії таламуса у дитячій когорті можуть бути співставними або вищими, ніж у дорослих пацієнтів, незважаючи на коротшу тривалість хвороби [38, 60, 63].

Патогенез атрофії таламуса при POMS є багатофакторним і включає як пряме ураження тканини таламуса вогнищами демієлінізації, так і вторинну дегенерацію внаслідок ушкодження кортикально-таламічних провідних шляхів [33, 63, 109]. Додатково важливу роль відіграють дифузні запальні процеси та активація мікроглії, які можуть порушувати нормальний розвиток і формування нейронних мереж у дитячому віці [121, 137].

Зменшення об'єму таламуса у дітей із POMS тісно корелює з когнітивними порушеннями, зокрема зі зниженням швидкості обробки інформації, уваги та робочої пам'яті [27, 33, 65]. Окрім когнітивного дефіциту, атрофія таламуса асоціюється з більш раннім формуванням фізичної інвалідизації та гіршими показниками якості життя, навіть за відносно невисоких значень шкали EDSS [3, 132].

Особливістю дитячої популяції є те, що зменшення об'єму таламуса може відображати не лише втрату мозкової тканини, але й порушення нормального вікового приросту об'єму мозку. Такий феномен ускладнює інтерпретацію абсолютних волюметричних показників та підкреслює необхідність використання вікових специфічних нормативів і контрольних груп при аналізі даних у дітей [38, 63, 119].

Сучасні методи автоматизованої сегментації дозволяють кількісно оцінювати як загальний об'єм таламуса, так і окремі його ядра, що відкриває нові можливості для більш тонкого аналізу нейродегенеративних змін при POMS [33, 109, 119]. Показано, що ураження передніх і медіодорсальних ядер таламуса у дітей асоціюється з порушеннями виконавчих функцій і навчальної діяльності, що має важливе клінічне та прогностичне значення [27, 33, 65].

Таким чином, таламус є ключовим волюметричним маркером нейродегенерації при POMS, який поєднує ранню чутливість до патологічних змін, тісний зв'язок із когнітивними та функціональними порушеннями та значний прогностичний потенціал [27]. Його оцінка повинна розглядатися як обов'язковий компонент волюметричного аналізу у дітей з розсіяним склерозом [33].

Гіпокамп є ключовою структурою лімбічної системи, що відіграє центральну роль у процесах навчання, формування та консолідації пам'яті, а також у просторовій орієнтації. При POMS гіпокамп належить до структур сірої речовини, які залучаються до патологічного процесу вже на ранніх етапах захворювання, що зумовлює його значення як маркера когнітивних порушень у дітей [36, 58].

Нейровізуалізаційні дослідження демонструють, що у дітей із POMS може спостерігатися зменшення об'єму гіпокампа або відставання його очікуваного вікового приросту порівняно зі здоровими однолітками. Такі зміни описані як на стадії клінічно ізольованого синдрому, так і в перші роки перебігу захворювання [60, 147, 149].

Патофізіологічні механізми ураження гіпокампа при POMS є багатокомпонентними та включають демієлінізацію, нейрональну втрату, синаптичну дисфункцію, а також вторинну дегенерацію внаслідок ураження кортикально-лімбічних зв'язків [36, 56]. Окрему роль відіграє хронічне запалення та мікрогліальна активація, що можуть порушувати процеси нейропластичності та нейрогенезу, особливо актуальні для дитячого віку [36, 116].

Зменшення об'єму гіпокампа у дітей із POMS тісно асоціюється з порушенням епізодичної пам'яті, зниженням здатності до навчання та труднощами засвоєння нового матеріалу. Доведено кореляцію між гіпокампальною атрофією та погіршенням показників вербальної та візуальної пам'яті, незалежно від загального об'єму головного мозку та кількості вогнищ у білій речовині [60, 88, 147].

Особливої клінічної значущості ці порушення набувають у дитячому та підлітковому віці, оскільки вони безпосередньо впливають на шкільну успішність, навчальну адаптацію та психо-соціальне функціонування дитини. Дослідження підтверджують, що когнітивні порушення при РС, зокрема з боку пам'яті, є одним із ключових чинників зниження якості життя пацієнтів, у тому числі в молодому віці [73, 78, 149].

Окремі роботи вказують на можливу асиметрію ураження гіпокампа при POMS, з переважним залученням домінантної півкулі, що може пояснювати більш виражені порушення вербальної пам'яті у частини пацієнтів. Крім того, сучасні методи високо роздільної МРТ дозволяють аналізувати окремі субполя гіпокампа, зокрема CA1, CA3 та dentate gyrus, які демонструють різну чутливість до нейродегенеративного процесу [36, 56, 147].

Таким чином, волюетрія гіпокампа при POMS є важливим інструментом оцінки ранніх когнітивних змін, зокрема порушень пам'яті та навчання [56]. Її застосування у поєднанні з нейропсихологічним тестуванням дозволяє більш точно оцінити вплив захворювання на когнітивний розвиток дитини та має суттєве прогностичне значення [147, 149].

Кортикальна атрофія при POMS є важливим проявом нейродегенеративного процесу, який може виникати вже на ранніх етапах захворювання та суттєво впливати на когнітивний і функціональний розвиток дитини [36, 58]. На відміну від дорослих пацієнтів, у дітей кортикальні зміни часто поєднують ознаки власне атрофії з порушенням нормальної вікової динаміки дозрівання кори головного мозку [36, 60].

Нейровізуалізаційні дослідження свідчать, що у дітей із POMS кортикальне стоншення може бути виявлене вже у перші роки після дебюту захворювання, навіть за відносно короткої тривалості клінічного перебігу [27, 60]. При цьому темпи кортикальної атрофії у педіатричній популяції можуть бути співставними або вищими, ніж у дорослих з AOMS, що пов'язують із більш вираженою запальною активністю та незрілістю кортикальних мереж [36, 58, 166].

Найбільш уразливими до атрофічних змін при POMS є лобні та скроневі відділи кори, а також ділянки, залучені до мережі пасивного режиму роботи мозку (default mode network). Ураження цих зон асоціюється з порушенням виконавчих функцій, уваги, пам'яті та швидкості обробки інформації у дітей [27, 60, 149].

Особливістю кортикальної атрофії при POMS є її відносна незалежність від кількості та об'єму вогнищ у білій речовині. У низці робіт показано, що ступінь кортикального стоншення слабо корелює з вираженістю «T2 вогнищ», що свідчить про автономний характер нейродегенеративного процесу у сірій речовині [36, 116, 125].

Кортикальна атрофія при POMS має тісний зв'язок із когнітивними та психоемоційними порушеннями. Діти з більш вираженим кортикальним стоншенням демонструють нижчі показники когнітивних функцій, труднощі у навчанні та вищу частоту афективних розладів, що підтверджено дослідженнями [73, 138, 149].

Застосування високо роздільних T1 зважених послідовностей (MPRAGE, MP2RAGE) у поєднанні з поверхнево-орієнтованими методами аналізу дозволяє кількісно оцінювати товщину кори та динаміку її змін у дітей. Водночас, коректна інтерпретація отриманих результатів потребує обов'язкового урахування віку, статі та етапу розвитку нервової системи, оскільки фізіологічне кортикальне стоншення є частиною нормального дозрівання мозку [85, 109, 162].

Таким чином, кортикальна атрофія при POMS є важливим волюметричним маркером ранньої нейродегенерації, що відображає як патологічні процеси, так і порушення нормального кортикального розвитку [27, 38]. Її оцінка має суттєве прогностичне значення та повинна розглядатися у комплексі з іншими регіональними волюметричними показниками та когнітивними характеристиками дітей з розсіяним склерозом [149, 159].

Парамагнітні обідкові вогнища (paramagnetic rim lesions, PRL) розглядаються як МРТ-маркер хронічно активних демієлінізуючих уражень, що відображають тривале персистування запального процесу з накопиченням заліза по периферії вогнища [24, 93].

Візуалізація PRL ґрунтується на використанні МРТ-послідовностей з урахуванням чутливості, зокрема susceptibility-weighted imaging (SWI) та T2\* зважені зображення (33), які дозволяють виявляти депозити заліза, асоційовані з

активованими мікрогліальними клітинами та макрофагами [90, 152, 144, 183, 186].

У дорослих пацієнтів з РС наявність PRL асоціюється з більш агресивним перебігом захворювання, швидшим накопиченням інвалідизації та вираженішими нейродегенеративними змінами, що зумовлює їх розгляд як несприятливого прогностичного маркера [24, 154].

Хоча PRL значно рідше виявляються у педіатричній популяції, сучасні дослідження демонструють, що такі вогнища можуть бути присутні і у дітей із POMS, особливо при активному або тривалому перебігу захворювання [120, 121, 137]. Показано, що у дітей із POMS наявність PRL частіше поєднується з більш вираженою волюметричною втратою сірої речовини та глибоких ядер мозку, що вказує на зв'язок між хронічною активністю вогнищ і процесами нейродегенерації [137].

Водночас, слід зазначити, що прогностичне значення PRL у педіатричній популяції на сьогодні вивчене недостатньо, а наявні дані ґрунтуються переважно на невеликих когортах та екстраполяції результатів дорослих досліджень [93, 120, 121, 137]. З огляду на це, інтерпретація PRL при POMS потребує особливої обережності та повинна здійснюватися у поєднанні з іншими високо специфічними МРТ-маркерами, зокрема central vein sign (CVS), а також волюметричними показниками сірої речовини [23, 93, 114, 120].

Таким чином, PRL при POMS розглядаються як перспективний, але допоміжний МРТ-маркер, що може відображати хронічну активність запального процесу та потенційно асоціюватися з нейродегенеративними змінами, однак їх роль у прогнозуванні перебігу захворювання у дітей потребує подальшого систематичного вивчення [93, 121, 137, 154].

Волюметричні показники головного мозку у дітей із POMS набувають клінічної цінності насамперед тоді, коли вони інтерпретуються у зв'язку з когнітивним дефіцитом та показниками якості життя [27, 139, 143, 149].

Когнітивні порушення при РС у дитячому та підлітковому віці часто проявляються зниженням швидкості обробки інформації, уваги, робочої пам'яті та порушеннями навчальної продуктивності [139, 149].

Зменшення об'ємів сірої речовини, зокрема глибоких ядер (передусім таламуса), асоціюється зі зниженням когнітивної продуктивності та погіршенням показників якості життя у хворих на РС, включно з молодими пацієнтами [27, 143, 149]. Атрофія таламуса корелює зі зниженням швидкості обробки інформації, порушеннями уваги та робочої пам'яті, що є критичними доменами для навчання в дитячому віці [27, 33, 149]. Також підтверджується зв'язок між зменшення об'єму та асиметрією таламусів із характеристиками болю та низькими показниками якості життя у пацієнтів із РС [27, 139, 149].

Волюметрія у поєднанні з дослідженням якості життя дозволяє краще відокремити «невидиму» когнітивну інвалідизацію від традиційних показників ураження головного мозку при МРТ [27, 143, 149].

Кортикальна атрофія та кортикальне стоншення у дітей із POMS асоціюються з порушенням виконавчих функцій, уваги та комплексних навчальних навичок, що відображається у зниженні якості життя [27, 139, 149].

Деякі дослідження додатково підкреслюють зв'язок атрофічних змін головного мозку з когнітивними порушеннями при РС та їхнім впливом на повсякденне функціонування [146, 149]. Психоемоційні розлади (депресивні та тривожні симптоми), що часто супроводжують РС, можуть модифікувати як результати опитувальників якості життя, так і когнітивну продуктивність, тому їх необхідно враховувати при інтерпретації кореляцій із волюметрією [78, 143].

Методологічно важливо, що у дитячій популяції слід оцінювати не лише «абсолютну» атрофію, але й відставання вікового приросту об'єму структур, оскільки саме ця різниця може визначати функціональні наслідки для дитини [109, 162]. Тому коректний аналіз зв'язків «волюметрія-когнітивні функції-якість життя» у дітей при POMS потребує специфічних вікових нормативів, стандартизованих підходів сегментації та надійних інструментів оцінки когнітивних функцій [27, 149].

Застосування автоматизованого опрацювання нейровізуалізаційних даних може підвищувати відтворюваність волюметрії та полегшувати інтеграцію результатів у клінічні рішення, однак потребує контролю якості та стандартизації протоколів [47, 69, 85, 161].

Таким чином, у дітей із POMS волюметричні показники (таламус, гіпокамп, кора та глобальні характеристики сірої речовини) мають найбільшу клінічну цінність тоді, коли вони інтерпретуються разом із когнітивним профілем, функціонуванням в школі та показниками якості життя [27, 139, 143, 146]. Інтеграція волюметрії з нейропсихологічною оцінкою та інструментами якості життя дозволяє точніше стратифікувати ризики когнітивного погіршення та обґрунтовувати індивідуалізацію спостереження й терапії у педіатричних пацієнтів [27, 139, 143, 149].

### **1.3. Зміни загального та регіонального об'єму головного мозку у дорослих із розсіяним склерозом в дебюті захворювання як маркер нейродегенерації**

Волюметрія структур головного мозку є важливим предиктором прогнозування перебігу захворювання у хворих на РС, що виник в дорослому віці (adult-onset multiple sclerosis, AOMS) [35, 146]. Волюметричні методи оцінки структур головного мозку посідають ключове місце у дослідженнях ранніх стадій РС, оскільки дозволяють виявити нейродегенеративні зміни, які клінічно ще не проявляються або проявляються мінімально [85, 146]. Сучасні роботи показують, що нейродегенерація починається з моменту дебюту захворювання, паралельно із запальною активністю, що радикально змінює уявлення про «запальну» та «дегенеративну» фази РС [155].

Традиційно РС розглядається як захворювання, що складається з двох окремих фаз: ранньої фази, що характеризується переважно запальною активністю (особливо видимою на МРТ у вигляді накопичення контрасту та появи нових вогнищ), та пізньої фази прогресування, що характеризується

переважно нейродегенеративними змінами [113, 155]. Однак сучасні дослідження волюметрії показують, що нейродегенерація починається з самого дебюту захворювання, навіть у молодих пацієнтів із ремітуючо-рецидивуючою формою РС [146]. Ця інформація є надзвичайно важливою для розуміння патофізіології захворювання та для стратегій лікування, оскільки підтримує необхідність раннього та активного лікування для запобігання накопичення нейродегенеративних змін [172].

Атрофія сірої речовини (СР) визнана ключовим компонентом патології РС, що робить значний внесок у розвиток незворотної інвалідизації та когнітивних порушень при АОМС [146, 159]. Дослідження показують, що втрата об'єму СР відбувається швидше, ніж атрофія білої речовини (БР), і є більш надійним предиктором довгострокового прогресування захворювання [146].

Патерни атрофії СР при АОМС є гетерогенними, але найчастіше уражаються глибокі структури сірої речовини (таламус, базальні ганглії) та кора головного мозку (особливо скроневі та лобні частки) [159, 199]. Кортикальна атрофія може бути пов'язана як з прямим ураженням кори (менінгеальне запалення, субпіальні вогнища), так і з вторинною дегенерацією внаслідок ураження провідних шляхів білої речовини [26, 116, 159].

Важливо зазначити, що атрофія СР спостерігається вже на ранніх стадіях РРРС і прискорюється при переході до вторинно-прогресуючої форми (ВПРС) [90, 164]. У пацієнтів із первинно-прогресуючим РС (ППРС) атрофія СР часто домінує над запальними змінами на МРТ, що відображає нейродегенеративну природу цього фенотипу [14, 155].

Сучасні методи сегментації дозволяють точно вимірювати об'єм СР та її окремих структур, що робить волюметрію важливим інструментом для моніторингу ефективності хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ) [85, 96]. Зменшення швидкості атрофії мозку (brain volume loss, BVL) стало однією з ключових вторинних кінцевих точок у клінічних випробуваннях нових препаратів для лікування РС [136, 172].

Ранні дослідження кількісної МРТ демонструють, що вже при клінічно ізольованому синдромі (КІС) та перших клінічних маніфестаціях РС спостерігається зниження загального об'єму сірої та білої речовини головного мозку пацієнтів [146]. КІС визначається як перший епізод неврологічних симптомів, що тривають принаймні 24 години, з підтвердженням МРТ, але без клінічного або МРТ доказу дисемінації у часі, що є необхідною умовою для діагнозу РС за критеріями McDonald в перегляді 2024 року [129].

Метааналізи, що узагальнили результати численних досліджень, підтверджують, що загальна атрофія сірої речовини становить у середньому 1,4-2,0% у перший рік після дебюту РС, а атрофія білої речовини – 0,7-1,2% за той самий період. Ці величини є середніми показниками і в окремих пацієнтів темпи атрофії можуть бути значно вищими, особливо у тих, хто має агресивний перебіг захворювання [146].

Такі темпи атрофії суттєво перевищують фізіологічні вікові зміни мозку у здорових дорослих (близько 0,1-0,3% на рік), що свідчить про активний патологічний процес, який розпочинається вже в дебюті РС [146]. Темпи атрофії незмінно асоціюються з прискореним накопиченням клінічної інвалідизації та гіршими функціональними результатами через кілька років [90, 146].

Ранні атрофічні зміни при РС, виявлені у перший рік захворювання, мають виражений прогностичний потенціал. Дослідження показали, що пацієнти з більшою атрофією сірої речовини у перший рік після дебюту мають вищий ризик переходу до вторинно-прогресуючої форми РС (ВІРС) у наступні 5-10 років, незалежно від інших клінічних факторів [90].

Таламус є однією з ключових структур, що зазнає нейродегенеративних змін при РС, зокрема при його дебюті в дорослому віці (АОМС). Він виконує роль центрального вузла, що інтегрує кортикальні та підкіркові мережі, забезпечуючи сенсорну, моторну та когнітивну обробку інформації. Саме завдяки високій метаболічній активності та широкій кортикальній зв'язаності таламус виявляється особливо чутливим до ранніх дегенеративних змін при РС [90, 199].

Гіпокамп є ключовою структурою лімбічної системи, що відіграє центральну роль у процесах формування, консолідації та відтворення пам'яті. При РС гіпокамп належить до структур сірої речовини, які зазнають нейродегенеративних змін вже на ранніх етапах захворювання, зокрема при AOMS, що робить його важливим маркером когнітивних порушень [56, 147].

Втрата об'єму гіпокампа при РС розглядається як наслідок поєднання кількох механізмів, включаючи демієлінізацію, нейрональну втрату, синаптичну дисфункцію та вторинну дегенерацію внаслідок ураження кортикально-лімбічних зв'язків [177, 155].

Порушення пам'яті при РС мають суттєве клінічне значення, оскільки вони часто виникають уже на ранніх стадіях захворювання, можуть прогресувати незалежно від моторної інвалідизації та значно впливають на якість життя пацієнтів. Встановлено, що атрофія гіпокампа є незалежним предиктором зниження когнітивних функцій та асоціюється з гіршими показниками повсякденного функціонування [71, 147].

Сучасні методи МРТ, зокрема 3D T1 зважені зображення (3D T1 33) та автоматизовані алгоритми сегментації, дозволяють кількісно оцінювати об'єм гіпокампа та його сегментів, що відкриває перспективи використання гіпокампальної волюметрії як біомаркера ранніх когнітивних порушень при AOMS [84, 124, 182]. У поєднанні з нейропсихологічним тестуванням така оцінка може слугувати важливим інструментом для раннього прогнозування когнітивного перебігу розсіяного склерозу та моніторингу ефективності терапії [145, 171].

Кортикальна атрофія є одним із провідних проявів нейродегенерації при РС та дедалі частіше розглядається як ключовий маркер прогнозування перебігу захворювання [160]. На відміну від ураження білої речовини, кортикальні зміни безпосередньо пов'язані з накопиченням незворотної інвалідизації та когнітивним зниженням, що особливо актуально для пацієнтів з AOMS [45, 67, 159].

Останні дослідження переконливо доводять, що кортикальна атрофія формується вже на ранніх стадіях рецидивуючо-ремітуючої форми РС, а її темпи значно перевищують фізіологічні вікові зміни [67, 159]. Важливою особливістю є те, що ступінь кортикального стоншення часто не корелює з кількістю або об'ємом «Т2 вогнищ» у білій речовині, що свідчить про автономний, дифузний нейродегенеративний процес у сірій речовині головного мозку [45, 55, 157].

Кортикальна атрофія має високу прогностичну цінність щодо подальшого перебігу РС. Доведено, що пацієнти з більш швидким зменшенням товщини кори у перші роки після дебюту захворювання мають вищий ризик прогресування інвалідизації, раннього когнітивного зниження та переходу до вторинно-прогресуючої форми РС [67, 159].

Застосування високороздільних Т1-зважених послідовностей (MPRAGE, MP2RAGE) у поєднанні з поверхнево-орієнтованими методами аналізу дозволяє кількісно оцінювати товщину кори головного мозку та динаміку її змін у часі. За даними літератури, темпи кортикальної атрофії при ранньому РС можуть становити в середньому 0,9–1,4% на рік, що у 3-4 рази перевищує показники здорової популяції [74, 159, 182]. Такі темпи втрати кортикальної тканини є порівнюваними або навіть вищими, ніж при деяких первинних нейродегенеративних захворюваннях [74].

Таким чином, кортикальна атрофія є не лише відображенням нейродегенеративного компонента РС, але й потужним прогностичним біомаркером [116, 163]. Її оцінка в рамках волюметричного аналізу МРТ дозволяє більш точно стратифікувати пацієнтів з АОМС за ризиком несприятливого перебігу, доповнюючи традиційні запальні та клінічні показники [12, 160].

Волюметричний аналіз структур головного мозку розглядається як один із найбільш перспективних інструментів раннього прогнозування перебігу РС. На відміну від традиційної оцінки кількості та об'єму демієлінізуючих вогнищ, волюметрія дозволяє кількісно охарактеризувати нейродегенеративний

компонент захворювання, який відіграє ключову роль у формуванні довгострокової інвалідизації [45, 67, 159].

Численні дослідження показали, що темпи втрати об'єму головного мозку, зокрема сірої речовини, вже у перші роки після дебюту РС мають високу прогностичну цінність щодо подальшого накопичення клінічної інвалідизації та когнітивного зниження [67, 159]. При цьому волюметричні показники демонструють кращу відтворюваність і стабільність у часі порівняно з традиційними МРТ-маркерами запалення [35, 84, 182].

Особливе значення у прогнозуванні раннього перебігу РС мають регіональні волюметричні показники. Атрофія таламуса, кори головного мозку та гіпокампа асоціюється з підвищеним ризиком несприятливого перебігу захворювання, незалежно від віку дебюту, статі та кількості вогнищ у білій речовині [56, 95, 110]. У низці робіт показано, що саме поєднання атрофії глибоких структур сірої речовини з кортикальним стоншенням забезпечує найвищу прогностичну точність [45, 67, 159].

Волюметричні зміни, виявлені вже на стадії клінічно ізольованого синдрому, можуть передбачати як швидкість переходу до клінічно визначеного РС, так і подальший характер його перебігу [50]. Пацієнти з більш вираженою ранньою втратою об'єму мозку мають вищу ймовірність швидкого прогресування інвалідизації та розвитку когнітивних порушень у середньостроковій перспективі [45, 67].

Важливою перевагою волюметрії є можливість інтеграції її показників у багатофакторні прогностичні моделі. Комбінація волюметричних параметрів із клінічними даними, нейропсихологічними показниками та іншими МРТ маркерами дозволяє більш точно стратифікувати пацієнтів із ранніми проявами РС за ризиком несприятливого перебігу та оптимізувати вибір хворобомодифікуючої терапії [67, 159].

У сучасних клінічних дослідженнях темпи втрати об'єму мозку (brain volume loss, BVL) дедалі частіше використовуються як вторинні або композитні кінцеві точки для оцінки ефективності лікування [172]. Зменшення швидкості

атрофії розглядається як один із непрямих показників захисного ефекту терапії, що особливо важливо на ранніх стадіях захворювання [35, 172, 182].

Таким чином, волюметрія при РС в дебюті захворювання має не лише діагностичне, але й виражене прогностичне значення [160]. Її застосування дозволяє виявляти пацієнтів із високим ризиком несприятливого перебігу вже на початкових етапах захворювання, доповнюючи традиційні клінічні та запальні маркери та формуючи підґрунтя для персоналізованого підходу до ведення хворих на РС [116, 163].

#### **1.4. Клініко-радіологічні кореляції при розсіяному склерозі з початком в дитячому віці**

Діагностичні критерії McDonald з моменту свого впровадження зазнали кількох суттєвих переглядів, метою яких було підвищення чутливості ранньої діагностики РС без втрати специфічності. Починаючи з першої версії критеріїв, МРТ поступово стала центральним інструментом підтвердження дисемінації у просторі та часі, що дозволило скоротити інтервал між дебютом захворювання та встановленням діагнозу. Подальші ревізії критеріїв McDonald були спрямовані на інтеграцію нових МРТ-ознак та лабораторних показників, що відображають як запальний, так і нейродегенеративний компоненти хвороби [179].

Особливо важливими для ранньої діагностики стали перегляди критеріїв 2017 та 2024 років, які розширили можливості встановлення діагнозу вже на етапі клінічно ізольованого синдрому. Зокрема, включення олігоклональних смуг у спинномозковій рідині як еквівалента дисемінації у часі дозволило підтверджувати діагноз РС за відсутності повторних клінічних атак або нових МРТ-вогнищ [179]. Оновлення 2024 року додатково підкреслили значення сучасних МРТ-маркерів, таких як ознака центральної вени (central vein sign, CVS) та хронічно активне вогнище з обідковим накопиченням заліза (paramagnetic rim lesion, PRL), як інструментів підвищення діагностичної

точності, особливо на ранніх стадіях захворювання та прогнозу активності РС [34, 129].

Запровадження критеріїв McDonald у 2001 році стало принциповим етапом у розвитку діагностики РС, оскільки вперше МРТ було офіційно інтегровано як ключовий інструмент підтвердження дисемінації у просторі та часі. Це дозволило перейти від виключно клініко-параклінічної моделі діагностики до поєднання клінічних даних із об'єктивними нейровізуалізаційними маркерами [179].

Критерії McDonald 2001 року передбачали використання МРТ для підтвердження дисемінації у просторі шляхом виявлення вогнищ у типових для РС локалізаціях, зокрема перивентрикулярно, юкстакортикально, інфратенторіально та у спинному мозку [179]. Такий підхід став першою спробою стандартизувати МРТ-ознаки РС та зменшити суб'єктивність інтерпретації зображень у клінічній практиці [34, 179].

Дисемінація у часі в рамках критеріїв McDonald 2001 року визначалася на підставі появи нових вогнищ при повторних МРТ-дослідженнях або наявності одночасно контраст-накопичуючих і неконтрастуючих уражень, що відображало різну давність патологічного процесу. Це дозволило в окремих випадках встановлювати діагноз РС без необхідності очікування повторної клінічної атаки [179].

Впровадження МРТ-критеріїв у діагностичний алгоритм значно підвищило чутливість ранньої діагностики, особливо у пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом [13]. Водночас, перша версія критеріїв McDonald зберігала відносно високу специфічність завдяки жорстким вимогам до кількості та локалізації вогнищ [179].

Разом із тим, обмеження критеріїв McDonald 2001 року полягали у складності їх практичного застосування та залежності від якості МРТ-дослідження й досвіду інтерпретатора [179]. Відсутність єдиних рекомендацій щодо протоколів сканування та технічних параметрів МРТ зумовлювала

варіабельність результатів і стала передумовою для подальших ревізій критеріїв [34].

Таким чином, критерії McDonald 2001 року заклали основу для стандартизації МРТ у діагностиці РС та започаткували еру ранньої нейровізуалізаційно підтвердженої діагностики, що надалі було суттєво розширено у наступних переглядах критеріїв [61, 93].

Перегляд критеріїв McDonald у 2010 році був спрямований на подальше підвищення чутливості ранньої діагностики РС шляхом спрощення МРТ-вимог та зменшення кількості необхідних обстежень для підтвердження діагнозу [179].

Ключовою відмінністю критеріїв McDonald 2010 року стало спрощення підтвердження дисемінації у просторі, зокрема зменшення вимог до кількості вогнищ у типових локалізаціях, що полегшило практичне застосування критеріїв у клінічній практиці [179].

Суттєвим нововведенням стало те, що дисемінація у часі могла бути підтверджена вже при першому МРТ-дослідженні за наявності одночасно вогнищ, що контрастуються та неконтрастних вогнищ, без необхідності повторного сканування [179].

Такі зміни дозволили значно скоротити час до встановлення діагнозу РС, особливо у пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом, і зменшили залежність діагностичного процесу від динамічного спостереження [179, 184]. Водночас, розширення критеріїв McDonald 2010 року супроводжувалося підвищеним ризиком зниження специфічності діагнозу, особливо у пацієнтів з атиповими клінічними проявами або неспецифічними МРТ змінами [129, 179].

У порівнянні з попередньою версією, критерії McDonald 2010 року зробили акцент на доступності та відтворюваності МРТ-оцінки, однак залишили відкритим питання диференціальної діагностики з іншими запальними та судинними захворюваннями центральної нервової системи [18, 34].

Таким чином, перегляд критеріїв McDonald у 2010 році став важливим етапом розвитку діагностичних критеріїв РС, що змістив баланс у бік більш

ранньої та швидкої діагностики, заклавши передумови для подальших ревізій із фокусом на підвищення специфічності [129, 179].

Перегляд критеріїв McDonald у 2017 році був спрямований на подальше підвищення чутливості ранньої діагностики РС, з особливим акцентом на спрощення та розширення критеріїв дисемінації у часі [179].

Ключовою відмінністю критеріїв McDonald 2017 року стало визнання олігоклональних смуг імуноглобуліну G у спинномозковій рідині як еквівалента дисемінації у часі, що дозволило встановлювати діагноз РС без необхідності документування нових МРТ вогнищ або повторних клінічних атак [179].

Таке розширення критеріїв дисемінації у часі суттєво вплинуло на діагностику пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом, оскільки дало змогу підтверджувати діагноз РС вже на ранньому етапі захворювання за наявності характерних МРТ-ознак та позитивного лікворологічного дослідження [179, 184].

Водночас, критерії McDonald 2017 року зберегли вимоги до МРТ підтвердження дисемінації у просторі, що дозволило частково компенсувати потенційне зниження специфічності, пов'язане з розширенням DIT [179].

Розширення критеріїв дисемінації у часі підвищило ризик гіпердіагностики, особливо у пацієнтів з атиповими клінічними проявами або неспецифічними змінами білої речовини, що потребувало більш ретельної диференціальної діагностики [44, 129].

У клінічній практиці застосування критеріїв McDonald 2017 року сприяло значному скороченню часу до встановлення діагнозу та більш ранньому призначенню хворобо-модифікуючої терапії, що розглядається як важливий фактор впливу на довгостроковий прогноз захворювання [129, 179].

Таким чином, перегляд McDonald 2017 року став важливим етапом еволюції діагностичних критеріїв РС, змістивши акцент у бік більш ранньої верифікації дисемінації у часі за рахунок інтеграції лабораторних маркерів, таким чином підвищивши вимоги до клінічного контексту та експертної інтерпретації результатів [129, 179].

Оновлення діагностичних критеріїв McDonald у 2024 році стало новим етапом у розвитку підходів до діагностики РС, поєднавши класичні клініко-радіологічні принципи з сучасними високоспецифічними МРТ маркерами [129].

Ключовою відмінністю перегляду 2024 року є інтеграція рекомендацій експертних груп MAGNIMS та CMSC–NAIMS, які підкреслюють роль якісних МРТ-ознаків, зокрема central vein sign та хронічно активних вогнищ, у підвищенні специфічності ранньої діагностики РС [34]. Крім того, впроваджено використання серологічних біомаркерів активності захворювання (NfL, GFAP) [21, 81].

На відміну від попередніх версій критеріїв, акцент у McDonald 2024 року зміщується від виключно кількісної оцінки вогнищ до аналізу їхніх морфологічних та біофізичних характеристик, що дозволяє краще відрізнити РС від його клінічних і радіологічних мімікрій [34, 129].

Важливим аспектом рекомендацій 2024 року є стандартизація МРТ-протоколів та підходів до інтерпретації зображень, що спрямовано на зменшення міжцентрової варіабельності та підвищення відтворюваності результатів у клінічній практиці [32, 105].

У контексті ранньої діагностики перегляд McDonald 2024 року підкреслює необхідність комплексної оцінки МРТ маркерів разом із клінічними даними та даними дослідження ліквору, що дозволяє збалансувати підвищену чутливість попередніх критеріїв із вимогами до специфічності діагнозу [82, 105, 129].

Таким чином, критерії McDonald 2024 року відображають перехід до більш прецизійної діагностики розсіяного склерозу, у якій центральне місце займає експертна інтерпретація якісних МРТ-маркерів відповідно до рекомендацій MAGNIMS та CMSC–NAIMS [34].

Еволюція діагностичних критеріїв McDonald відображає поступовий перехід від клініко-орієнтованої діагностики до прецизійного нейровізуалізаційного підходу з акцентом на раннє виявлення розсіяного склерозу [129, 179].

Таким чином, хронологічний розвиток критеріїв McDonald відображає зміщення балансу від клінічної достовірності до ранньої точної діагностики, де ключовим викликом залишається збереження оптимального співвідношення між чутливістю та специфічністю [21, 179].

Для оцінки інвалідизації зазвичай використовується шкала розширеного статусу інвалідизації (Expanded Disability Status Scale, EDSS), запропонована J.F. Kurtzke, яка тривалий час залишається найбільш уживаним інструментом кількісної оцінки інвалідизації при РС завдяки простоті та відтворюваності, однак концептуально вона побудована на оцінці функціональних систем із домінуванням ходьби як ключового компонента підсумкового бала, особливо в середньому діапазоні значень шкали [125]. Структура EDSS стандартизує опис неврологічного дефіциту (0–10 балів із кроком 0,5), що забезпечує порівнюваність результатів у клінічних дослідженнях та рутинному спостереженні хворих на РС [192].

Проте доведено, що EDSS має суттєві обмеження як «основний» маркер перебігу РС: вона низькочутлива до когнітивних, психоемоційних, візуальних і частини сенсорних порушень, а також до «невидимих» симптомів (втома, депресія та тривога, порушення сну, біль), які можуть визначати реальний функціональний тягар навіть при низьких балах EDSS [28, 73, 78]. Додатково шкалі притаманна нелінійність і дискретність, що ускладнює інтерпретацію динаміки. Це стало підґрунтям для критики EDSS і розвитку комплементарних підходів для оцінки стану хворих на РС [95, 125]. Прогностичну вагу когнітивного й психоемоційного компонентів перебігу РС підкреслюють роботи, де ці домени демонструють незалежні асоціації з інвалідизацією та якістю життя, що не відображається EDSS [9, 77, 78, 163].

У дітей обмеження EDSS набувають особливої ваги, бо шкала розроблялася і валідовувалася переважно для дорослих, а у дітей низькі значення можуть тривало зберігатися через нейропластичність і компенсаторні механізми, попри наявність когнітивних, поведінкових розладів та труднощів у навчанні [62, 73]. Відсутність віковоспецифічних нормативів та те, що EDSS слабо

відображає успішність у навчанні та соціальну адаптацію, знижує її чутливість як самостійного маркера у педіатричних дослідженнях. Тому EDSS доцільно розглядати як допоміжний показник у поєднанні з іншими доменами оцінки [62, 78, 162].

### Висновки до розділу 1

1. Дитячий розсіяний склероз (POMS) – це рідкісне неврологічне захворювання, що характеризується своїми особливими клінічними та патофізіологічними ознаками, суттєво відрізняючись від дорослої форми захворювання. POMS виникає у 3-10% всіх випадків РС, при цьому дебют часто супроводжується невидимими когнітивними та емоційними симптомами, які часто залишаються непомітними при традиційному клінічному аналізі.

2. Якість життя дітей з РС залежить не лише від видимих моторних симптомів та традиційних показників активності захворювання (кількість рецидивів, МРТ активність), але й суттєво від об'ємних характеристик основних структур головного мозку. Проведені дослідження демонструють, що якість життя за опитувальником PedsQL 4.0 залежить від показників волюметрії головного мозку, особливо від об'єму таламуса, білих ядер та білої речовини.

3. Сучасні критерії McDonald у перегляді 2024 року забезпечують стандартизовану, обґрунтовану основу для діагностики РС у дітей та дорослих. Ці критерії включають оцінку дисемінації запального процесу в просторі та часі, ознаку центральної вени (CVS), парамагнітних rim-lesions (PRL), а також застосування серологічних біомаркерів активності захворювання (NfL, GFAP).

4. Волюметричний аналіз структур головного мозку – це легко відтворений незалежний інструмент оцінки об'єму структур головного мозку, що дозволяє виявити нейродегенеративні процеси на ранніх етапах захворювання, які можуть розвиватися паралельно, але незалежно від видимих вогнищ.

5. Атрофія таламуса є одним з надійних предикторів прогресування інвалідизації та когнітивного дефіциту у хворих на РС, включаючи педіатричну популяцію.

6. Когнітивна дисфункція при педіатричному РС є частішою та більш вираженою, ніж традиційно вважалося, з певною кореляцією з волюметричними показниками, особливо з об'ємом таламуса, базальних ядер та білої речовини. Швидкість обробки інформації, пам'ять, виконавчі функції та втомлюваність у дітей при POMS знижуються вже у дебюті хвороби, часто ще до фізичних проявів.

7. Мультидисциплінарний підхід до оцінки POMS, який включає комбінацію клінічної оцінки, МРТ діагностики за критеріями McDonald 2024, волюметричного аналізу головного мозку, оцінки якості життя та нейропсихологічного тестування дозволяє забезпечити максимально точну, персоналізовану діагностику та обрати ефективне лікування. Цей комплексний підхід відповідає принципам сучасної персоналізованої медицини та дозволяє оптимізувати вибір терапевтичної стратегії та прогнозування перебігу захворювання.

Результати власних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

Паламарчук Ю.О. Сучасні нейровізуалізаційні критерії діагностики розсіяного склерозу у дітей. *International Neurological Journal (Ukraine)*.2023;19(5): 149-154. DOI:10.22141/2224-0713.19.5.2023.1014

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика хворих та дизайн дослідження

Представлена робота виконана на кафедрі неврології ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», у Львівському обласному науковому центрі з вивчення проблем розсіяного склерозу та інших демієлінізуючих захворювань, що функціонує на базі університетської лікарні ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» та на базі ТОВ «Медичний центр Святої Параскеви». Робота виконувалась у термін з 2022 по 2025 рр.

Організація дослідження базувалася на положеннях Гельсінської декларації. Комісією з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №1 від 23 січня 2023 року) 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 та їхніх батьків було отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні погодженого зразка.

Було проведене проспективне комплексне обстеження 39-ти хворим на РС дітям віком від 10 до 18 років (pediatric-onset multiple sclerosis, POMS) та 46 дорослим хворим на РС в дебюті цього захворювання віком від 18 до 45 років (adult-onset multiple sclerosis, AOMS). Опираючись на результати репрезентативності об'єму вибірки серед цієї групи рандомізаційним методом сформували групу пацієнтів у кількості 20 осіб для подальших глибинних та радіологічних досліджень. Група порівняння складалася із 27-ми дітей та 20-х дорослих осіб відповідного віку та статі. Разом до цих чотирьох груп увійшло 106 осіб.

У групі POMS було 27 дівчат та 12 хлопців, співвідношення між ними складало 2,25:1. Натомість, у групі AOMS жінок було 13, а чоловіків – 7, співвідношення складало 1,8:1.

Нижче наведені критерії включення пацієнтів у дослідження.

Для групи POMS – вік від 8 до 18 років, достовірний РС згідно з критеріями МакДональда 2017 року [179], наявність клінічного епізоду, сумісного з РС, проведення МРТ за стандартизованим протоколом (що включав АХ Т1 МPRAGE послідовність) [191], письмова згода батьків.

Для групи AOMS – вік від 18 до 45 років, достовірний РС згідно критеріїв МакДональда 2017 року [179], наявність клінічного епізоду, сумісного з РС, проведення МРТ за стандартизованим протоколом (включав АХ Т1 МPRAGE послідовність) [191], письмова згода пацієнта.

Критерії виключення для групи POMS були: вік молодший за 8 років та старший за 18 років, наявність хронічних психічних розладів, що впливають на валідність оцінки PedsQL, невідповідна якість МРТ (неусувні артефакти, відсутність послідовності 3D Т1 МPRAGE), наявність супутніх захворювань, вагітність, неможливість одного з батьків надати письмову згоду на участь в дослідженні.

Критерії виключення для групи AOMS були: вік молодший за 18 років та старший за 45 років, невідповідна якість МРТ (неусувні артефакти, відсутність послідовності 3D Т1 МPRAGE), наявність супутніх захворювань, вагітність, неможливість надати письмову згоду на участь в дослідженні.

У ході клінічного обстеження збирали анамнез життя та хвороби пацієнта, проводили клініко-неврологічний та соматичний огляди, для дітей - проведення опитування якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 окремо для дитини та одного з батьків.

При клініко-анамнестичному обстеженні оцінювались дані анамнезу, отримані під час розмови з пацієнтом, його батьками або взяті з медичної документації, обов'язково уточнювали вік і стать хворого, тривалість РС, вік хворого на час дебюту захворювання, симптоми дебюту РС, фактори ризику

розвитку РС та фактори ризику розвитку загострень і прогресування захворювання, а також захворювання на РС у родичів пацієнта.

При клініко-неврологічному обстеженні оцінювали неврологічний статус, перебіг захворювання та тяжкість стану пацієнта.

При ретельному фізикальному обстеженні оглядали пацієнтів по системах організму, клінічно визначалась відсутність супутніх захворювань. За необхідністю проводили консультації інших спеціалістів (офтальмолог, кардіолог, ревматолог, педіатр). Одночасне проведення загальних клініко-лабораторних, інструментальних (ультразвукових, радіологічних) та біохімічних досліджень у обстежених пацієнтів дали змогу виключити патологію інших органів і систем, які б змогли вплинути на результати проведених досліджень.

Група з POMS включала дітей віком від 8 до 18 років (середній вік  $14,87 \pm 2,45$  років), а група з AOMS включала дорослих віком від 18 до 42 років (середній вік  $30,05 \pm 8,01$  років). Обидві групи пацієнтів із діагнозом РС за критеріями McDonald у перегляді 2017 року. Обстежені пацієнти були зі ступенем інвалідизації від 1,5 до 4,5 балів за шкалою EDSS в групі POMS, 18 дітей, хворих на РС, мали 1,5 балів за шкалою EDSS, що становить 46%, 7 дітей – 2,0 бали (18%), 8 дітей – 2,5 балів (20,5%), 3 дітей – 3,0 бали (7,7%), 2 дітей – 4,0 бали (5,2%), 1 дитина – 4,5 балів (2,6%). Таким чином, більшість обстежених нами дітей мали легкий ступінь тяжкості РС.

У групі AOMS ступінь інвалідизації становив від 0 до 2,5 балів за шкалою EDSS [125].

Серед хворих із групи POMS виділяли наступні синдроми дебюту захворювання у 7 осіб, що становило 18%, був ретробульбарний неврит (РБН), у 6 осіб (15,4%) – мозочковий синдром, у 16 осіб (41%) – чутливі розлади, у 5 осіб (12,8%) – рухові розлади, а у 5 осіб (12,8%) – ураження стовбуру мозку. Окрім того, у 35 дітей в дебюті цього захворювання був один синдром, а у 4 дітей – два та більше синдроми. Співвідношення дітей з одним синдромом порівняно з двома та більше синдромами склало 8,75:1.

У групі хворих з AOMS у 9 осіб був РБН, що становило 45%, у 7 – пірамідний синдром (35%), а у 4 – мозочковий синдром (20%).

Натомість, провідні синдроми РС серед обстежених дещо відрізнялися – РБН спостерігався у 8 дітей, що становило 20,5%, мозочковий синдром – у 13 дітей (33,3%), чутливі розлади – у 6 дітей (15,4%), рухові розлади – у 10 дітей (25,6%), а ураження стовбуру мозку – у двох дітей (5,2%). Один провідний синдром був у 36 дітей (92,3%), а два синдроми – у трьох дітей (7,7%). Співвідношення дітей з одним синдромом і з двома та більше синдромами склало 12:1.

Робота проводилася в 4 етапи. На першому етапі наукового дослідження вивчали діагностичне та прогностичне значення волюметрії структур головного мозку за результатами магнітно-резонансної томографії у дітей із педіатричним дебютом розсіяного склерозу (n=39) у порівнянні з контрольною групою дітей співставного віку (n=27).

Для реалізації поставленої мети було проведено детальну оцінку клінічного стану дітей із РС (неврологічний статус, ступінь інвалідизації за шкалою EDSS, тривалість захворювання). Учасникам обох груп було виконано МРТ головного мозку за стандартизованим протоколом та проведено волюметричний аналіз з оцінкою об'єму структур головного мозку (таламус, білі ядра, гіпокамп, мозочок, стовбур мозку, біла речовина півкуль, об'єм шлуночків). Проведено порівняння отриманих волюметричних показників між групою хворих на РС дітей та контрольною групою здорових дітей для виявлення чутливих волюметричних маркерів структурних змін головного мозку у дітей із POMS.

На другому етапі власного дослідження була проведена комплексна оцінка якості життя хворих на РС дітей та її кореляція з виявленими нейровізуалізаційними маркерами (об'єми таламусів, загальної білої речовини півкуль головного мозку, мозочка та системи ліквороциркуляції). Для цього було проведено анкетування дітей із РС (n=39) за допомогою опитувальника PedsQL 4.0 Generic Core Scales (самозвіт дитини) та їхніх батьків (прокс-звіт одного з

батьків). Проведено статистичний аналіз отриманих балів якості життя за всіма доменами (фізичне, емоційне, соціальне, шкільне функціонування) та загальним балом для оцінки ступеня узгодженості оцінок якості життя дітьми та їхніми батьками.

Виконано кореляційний аналіз між показниками якості життя та волюметричними параметрами головного мозку (об'єми таламуса, білих ядер, гіпокампа, мозочка, білої речовини, шлуночків) для визначенням найбільш значущих волюметричних предикторів якості життя хворих на РС дітей.

На третьому етапі власних досліджень вивчали особливості клінічного перебігу РС у дорослих в дебюті захворювання, проведення радіологічного обстеження з волюметрією структур головного мозку (об'ємів сірої та білої речовини, глибоких структур мозку) та порівняння їх результатів із здоровими особами контрольної групи співставного віку. Для цього було сформовано групу хворих на РС дорослих в дебюті захворювання (n=20) та контрольну групу (n=20). Усім учасникам обох груп проведено МРТ головного мозку за стандартизованим протоколом. Виконали волюметричний аналіз структур головного мозку (загальний об'єм мозку, об'єм сірої та білої речовини, об'єми глибоких структур: таламус, хвостате ядро, путамен, гіпокамп) за допомогою автоматизованого програмного забезпечення volBrain. Було проведено порівняння отриманих волюметричних показників між групою дорослих пацієнтів із РС в дебюті цього захворювання та контрольною групою з метою виявлення найбільш чутливих волюметричних маркерів ранніх структурних змін головного мозку при дебюті РС у дорослих.

На четвертому етапі, враховуючи особливості клінічного перебігу та нові дані щодо волюметричних показників структур головного мозку обстежених, з метою покращення діагностичного процесу, запропоновано до використання нові радіологічні тести. Досліджували можливість їх використання в клінічній практиці при РС, а також розробили структури сучасного радіологічного алгоритму цього захворювання у дитячій популяції та в дебюті цього захворювання у дорослих враховуючи можливості як діагностики самої хвороби,

так і визначення її окремих прогностичних характеристик за даними високовалідних нейровізуалізаційних маркерів.

Контрольна група дорослих була сформована з 20-ти практично здорових осіб, які проходили обстеження в Медичному центрі Святої Параскеви. Робота із цією групою осіб здійснювалася на підставі підписаного договору про науково-медичну співпрацю. Середній вік обстежених становив  $30,20 \pm 2,25$  років. Особам контрольної групи проводили МРТ обстеження, яке включало послідовність T1 MPRAGE. Детальне опитування, ретельний огляд, загальні лабораторні дослідження (загальний та біохімічний аналізи крові) та додаткові лабораторні тести (інфекційна панель) дали змогу виявити відсутність у обстежених хронічної патології, а також наявність захворювань протягом останніх шести місяців. Виключено виробничий та побутовий контакт із радіоактивними речовинами, ртуттю, марганцем, бензолом, толуолом та іншими сполуками, що мають вплив на нервову систему.

Контрольна група дітей була сформована з 27-ми практично здорових осіб, що проходили обстеження в Медичному центрі Святої Параскеви. Робота з цією групою здійснювалася на підставі договору про науко-медичну співпрацю з одним з батьків. Середній вік обстежених дітей становив  $13,98 \pm 1,91$  років. Особам контрольної групи проводили МРТ обстеження, яке включало послідовність T1 MPRAGE. Детальне опитування, ретельний огляд, загальні лабораторні дослідження (загальний та біохімічний аналізи крові) та додаткові лабораторні тести (інфекційна панель) дали змогу виявити відсутність у обстежених хронічної патології, а також наявність захворювань протягом останніх шести місяців.

## **2.2. Методи дослідження**

Для вивчення клініко-радіологічних та патофізіологічних особливостей перебігу розсіяного склерозу усім пацієнтам проводили комплексне клініко-неврологічне та нейровізуалізаційне обстеження з використанням магнітно-

резонансної томографії головного мозку з подальшим кількісним волюметричним аналізом. Особам контрольних груп виконували стандартизоване клінічне та МРТ обстеження.

Усі дослідження проводили після отримання добровільної письмової інформованої згоди від пацієнтів або законних представників дітей. Обстеження здійснювали за єдиним протоколом із використанням стандартизованих карт пацієнта. Отримані клінічні та нейровізуалізаційні дані вносили до електронної бази для подальшої статистичної обробки.

### **2.2.1. Клініко-неврологічні методи дослідження**

Клінічну оцінку стану хворих на розсіяний склероз проводили на підставі детального аналізу скарг, анамнезу захворювання та життя, даних соматичного і неврологічного статусу. Діагноз розсіяного склерозу встановлювали відповідно до критеріїв McDonald у перегляді від 2017 року [179], з урахуванням вікових особливостей перебігу захворювання та сучасних рекомендацій MAGNIMS [191].

Усім пацієнтам виконували розширений неврологічний огляд із визначенням вищих кіркових функцій, функцій черепно-мозкових нервів, рухової сфери (обсяг активних і пасивних рухів, м'язова сила, спастичність, сухожильні та патологічні рефлексії), чутливої сфери (больова, тактильна, температурна, м'язово-суглобова чутливість), вібраційної чутливості (камертон 128 Гц), координації рухів і функцій статички.

Ступінь неврологічного дефіциту та інвалідизації оцінювали за розширеною шкалою інвалідизації EDSS (Expanded Disability Status Scale) за Kurtzke, яка передбачає оцінку функціональних систем: зорової, стовбурової, пірамідної, мозочкової, чутливої, функцій тазових органів та церебральних (психічних) функцій [125].

Відповідно до показників EDSS виділяли три ступені тяжкості захворювання: легкий – 0-3,0 бала, середній – 3,5-5,5 бала, тяжкий – 6,0-9,5 бала.

Слід зазначити, що враховуючи особливості когорт, пацієнтів із тяжким ступенем не було.

Тип перебігу РС класифікували як рецидивуючо-ремітуючий (РРРС), первинно-прогресуючий (ППРС), вторинно-прогресуючий (ВПРС), а також окремо аналізували групу пацієнтів із дебютом захворювання (вперше встановлений діагноз РС).

Частоту клінічних загострень оцінювали за попередній рік та за період спостереження. Активність розсіяного склерозу визначали за наявністю клінічних рецидивів та/або МРТ-ознак активності (вогнища, що накопичують гадолінієвий контраст, нові або збільшені T2-вогнища, вогнища з PRL), які оцінювали щонайменше один раз на рік.

Для комплексної оцінки якості життя дітей при POMS у дослідженні застосовували стандартизований опитувальник Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 Generic Core Scales (PedsQL 4.0), який широко використовується у клінічних і наукових дослідженнях педіатричних хронічних захворювань, зокрема при неврологічній патології [61, 143].

Опитувальник PedsQL 4.0 валідований для дитячої популяції, характеризується високою надійністю, чутливістю до клінічних змін та можливістю застосування як у клінічній практиці, так і в дослідницьких програмах.

PedsQL 4.0 складається з 23 пунктів, які об'єднані у чотири основні домени.

Фізичне функціонування (Physical Functioning) – 8 пунктів. Оцінює обмеження фізичної активності та наявність соматичних скарг, зокрема труднощі при ходьбі, бігу, заняттях спортом, втомлюваність, біль.

Емоційне функціонування (Emotional Functioning) – 5 пунктів. Характеризує емоційний стан дитини, зокрема тривожність, страх, сум, дратівливість, переживання щодо власного здоров'я.

Соціальне функціонування (Social Functioning) – 5 пунктів. Відображає якість взаємодії з однолітками, участь у соціальних активностях, відчуття соціальної ізоляції або труднощів у спілкуванні.

Функціонування в школі (School Functioning) – 5 пунктів. Оцінює труднощі у навчанні, концентрації уваги, пропуски занять через погане самопочуття або госпіталізації.

На підставі цих доменів додатково розраховують загальний індекс якості життя, що відображає інтегральну оцінку якості життя дитини, індекс фізичного здоров'я, що включає оцінку з домену фізичного функціонування та індекс психо-соціального здоров'я, що включає сумарну оцінку доменів емоційного функціонування, соціального функціонування та функціонування в школі.

Опитувальник застосовували у двох формах: дитяча форма (Child Self-Report), для самостійного заповнення дитиною відповідно до віку та батьківська форма (Parent Proxy-Report), для заповнення одним із батьків або законним представником дитини.

Використання обох форм дозволяло оцінити можливі розбіжності між суб'єктивним сприйняттям стану дитиною та оцінкою з боку батьків, що є особливо важливим при хронічних неврологічних захворюваннях.

Залежно від віку дітей застосовували вікові версії опитувальника – 8-12 років та 13-18 років.

Кожен пункт опитувальника оцінювався за 5-бальною шкалою Лайкерта, яка відображає частоту виникнення проблем протягом останнього місяця: 0 – ніколи, 1 – майже ніколи, 2 – іноді, 3 – часто, 4 – майже завжди.

Для уніфікації інтерпретації отримані відповіді підлягали лінійній трансформації у шкалу від 0 до 100 балів, де вищі значення відповідають кращій якості життя: 0 → 100 балів, 1 → 75 балів, 2 → 50 балів, 3 → 25 балів, 4 → 0 балів.

Середній бал для кожного домену розраховували як середнє арифметичне трансформованих значень відповідних пунктів. Загальний показник якості життя визначали як середнє значення всіх 23 пунктів опитувальника.

Отримані результати аналізували як у кількісному, так і в порівняльному аспектах. Нижчі показники PedsQL розцінювали як свідчення більшого негативного впливу захворювання на повсякденне функціонування дитини.

Особливу увагу приділяли індексу психо-соціального здоров'я, який відображає когнітивні труднощі та вплив втоми та може корелювати з ураженням глибинних сірих структур мозку.

Показники якості життя за PedsQL 4.0 використовували для оцінки функціонального впливу розсіяного склерозу на повсякденне життя дітей, аналізу взаємозв'язків між якістю життя та клінічними показниками (EDSS, тип перебігу, активність захворювання), клініко-радіологічних кореляцій із волюметричними показниками структур головного мозку та MPT маркерами активності.

Таким чином, застосування опитувальника PedsQL 4.0 дозволило отримати стандартизовану та відтворювану оцінку якості життя дітей із розсіяним склерозом, що доповнює клінічну та нейровізуалізаційну характеристику захворювання і сприяє комплексному аналізу його впливу на функціональний стан пацієнтів.

### **2.2.2. Радіологічні методи дослідження**

Протокол обстеження був уніфікований та адаптований відповідно до діагностичних критерії McDonald у перегляді 2017 року (Magnetic Resonance Imaging in MS) для дорослих і дітей, з урахуванням особливостей дебюту розсіяного склерозу [179, 195].

Усім пацієнтам виконували стандартизований протокол МРТ головного мозку, який включав такі послідовності.

3D T1-зважена послідовність типу MPRAGE використовувалась для анатомічної оцінки структур головного мозку та подальшого волюметричного аналізу. Сканування проводили з ізотропною просторовою роздільною здатністю (воксель  $1 \times 1 \times 1$  мм або менший), що забезпечувало високу точність

сегментації сірої та білої речовини, підкіркових структур і внутрішньочерепного об'єму.

T2-зважені зображення (T2 33) використовували для виявлення вогнищ демієлінізації, оцінки їх кількості, розмірів та локалізації.

FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) – це основна послідовність для виявлення перивентрикулярних, юкстакортикальних та кортикальних вогнищ, характерних для розсіяного склерозу. FLAIR зображення використовували для оцінки T2 вогнищ, їх динаміки та відповідності критеріям дисемінації в просторі.

DWI (Diffusion Weighted Imaging) виконували з метою диференційної діагностики гострих патологічних змін та виключення патологічних процесів іншої природи [107].

Активність розсіяного склерозу визначали за сукупністю клінічних і нейровізуалізаційних ознак. До МРТ критеріїв активності відносили наявність вогнищ, що накопичують контрастну речовину (введення контрасту виконувалося виключно за клінічними показами та не було обов'язковим для проведення дослідження), появу нових або збільшення розмірів існуючих T2/FLAIR-вогнищ при динамічному спостереженні, ознак PRL у більше ніж 4 вогнищ.

Для кожного пацієнта оцінювали кількість, топографію та морфологічні характеристики вогнищ демієлінізації з урахуванням типових зон ураження при РС (перивентрикулярні, юкстакортикальні, кортикальні, інфратенторіальні ділянки та зоровий нерв).

Особливу увагу приділяли якості МР зображень, оскільки 3D T1-зважені дані використовували для автоматизованого волюметричного аналізу. Усі дослідження підлягали внутрішньому контролю якості, який включав оцінку наявності артефактів руху, однорідності сигналу, повноти охоплення внутрішньочерепного простору, коректності параметрів послідовності.

У випадках значних артефактів або технічних дефектів виконували повторне сканування.

Таким чином, застосований МРТ-протокол забезпечив комплексну оцінку структурних і запальних змін головного мозку та створив надійну основу для кількісного аналізу атрофії та клініко-радіологічних кореляцій у пацієнтів із розсіяним склерозом, зокрема в педіатричній популяції та на етапі дебюту захворювання.

З метою поглибленої характеристики вогнищового ураження головного мозку та підвищення специфічності МРТ-критеріїв розсіяного склерозу, у частини пацієнтів додатково проводили оцінку ознаки центральної вени (central vein sign, CVS) та хронічно активних вогнищ із парамагнітним обідком (paramagnetic rim lesions, PRL).

Для цього до стандартного протоколу МРТ було включено послідовності, чутливі до магнітної сприйнятливості тканин, зокрема T2\*-зважені градієнтно-ехові послідовності та SWI (Susceptibility Weighted Imaging), які дозволяють візуалізувати дрібні венозні структури та відкладення парамагнітних сполук заліза.

Ознаку центральної вени (CVS) визначали як наявність тонкої лінійної або точкової гіпоінтенсивної структури в центрі демієлінізуючого вогнища на T2\*/SWI зображеннях, що простежується у щонайменше двох ортогональних площинах та проходить через центральну частину вогнища. Вогнище вважали CVS-позитивним за відсутності контактів центральної вени з краєм ураження. Оцінку виконували переважно для перивентрикулярних і юстакортикальних вогнищ [101].

Парамагнітні обідкові вогнища (PRL) ідентифікували як хронічно активні T2/FLAIR-гіперінтенсивні вогнища, що мали чіткий, безперервний або частково збережений гіпоінтенсивний обідок по периферії на T2\*/SWI-зображеннях, без ознак накопичення гадолінієвого контрасту. Наявність вогнищ PRL розглядали як маркер тривалої мікрогліальної активації та хронічного запалення.

Оцінку CVS та PRL проводили якісно та напівкількісно з урахуванням рекомендацій групи MAGNIMS від 2024 року щодо стандартизації аналізу вогнищ на МРТ [101]. Отримані дані співставляли з клінічними

характеристиками захворювання, показниками активності РС та результатами волюметричного аналізу. Загальна інформація протоколу МРТ обстеження наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

МРТ протокол головного мозку для оцінки демієлінізуючого захворювання

Режим сканування	Площина	Типові параметри (1,5T)	Основне призначення	Значення при РС
1	2	3	4	5
3D T1 MPRAGE	Сагітальна (ізотропна)	TE: 2.5-3.5 мс TI: 900-1100 мс Flip angle: 8-12° Voxel: 1.0×1.0×1.0 мм	Анатомія, сегментація, волюметрія	Базова послідовність для volBrain, оцінка глобальної та регіональної атрофії
T2 TSE	Аксіальна	TE: 90–110 мс Slice: 3 мм Gap: 0-0.3 мм	Виявлення вогнищ	Загальна оцінка демієлінізуючих уражень
3D FLAIR	Сагітальна (ізотропна)	TE: 300-400 мс TI: 1700-1800 мс Voxel: 1.0-1.2 мм	Перивентрикулярні, кортикальні, юкстакортикальні вогнища	Основна послідовність для оцінки поширеності уражень
DWI (b=0,1000)	Аксіальна	TE: мінімальний TR: 500-700 мс Slice: 4 мм	Диференційна діагностика	Виключення гострої ішемії та альтернативної патології

Продовження табл. 2.1

1	2	3	4	5
T1 SE після контрастування	Аксіальна	TE: 10-15 мс Slice: 3 мм	Оцінка активності	Виявлення Gd+ вогнищ (активний запальний процес)
T2* GRE	Аксіальна	TE: 20–25 мс Flip angle: 20–25° Slice: 2–3 мм TR: 40–50 мс	Магнітна сприйнятливість	Виявлення центральної вени, груба оцінка PRL
SWI	Аксіальна	TE: 20–30 мс Flip angle: 15° Voxel: 0.8–1.0 мм	Деталізація вен, залізовмісні структури	Оцінка CVS, ідентифікація PRL

### 2.2.3. Волюметричний аналіз структур головного мозку за методикою volBrain

Кількісну оцінку об'ємів структур головного мозку проводили із використанням автоматизованої онлайн-платформи volBrain (<https://volbrain.net>), призначеної для волюметричного аналізу магнітно-резонансних зображень головного мозку на основі T1-зважених зображень (T1 33) високої роздільної здатності.

Вхідними даними для волюметричного аналізу слугували анонімізовані 3D T1 33 типу MPRAGE (ізотропний воксель 1 мм), отримані під час МРТ-обстеження. Перед завантаженням на платформу volBrain усі зображення проходили перевірку якості з метою виключення випадків із вираженими артефактами руху, неоднорідностями сигналу або технічними дефектами

аквізації. У разі виявлення суттєвих артефактів виконували повторне сканування.

Підготовка даних для волюметричного аналізу здійснювалася перетворенням (конвертацією) 3D T1 33 у форматі DICOM у формат NIfTI із подальшою анонімізацією. Дані, що відповідали критеріям якості, використовували як вхідний матеріал для автоматизованого волюметричного аналізу за допомогою платформи volBrain.

Алгоритм обробки даних у volBrain включає автоматизовану послідовність кроків та складається з наступних основних етапів.

На першому етапі здійснювали попередню обробку МР зображень, яка включала процедури шумозаглушення із застосуванням алгоритму non-local means, попередню корекцію неоднорідності інтенсивності магнітного поля та афінну реєстрацію зображення до стандартного анатомічного простору. Надалі виконували точну корекцію неоднорідності сигналу та нормалізацію інтенсивності, що дозволяло зменшити вплив технічних чинників і забезпечити порівнюваність результатів між пацієнтами.

Другим етапом було автоматичне виділення внутрішньочерепного простору (intracranial cavity), що є ключовим для подальшої коректної оцінки мозкових об'ємів. Для цього у volBrain використовується алгоритм NICE (Non-local Intracranial Cavity Extraction), який базується на методі багатомасштабної non-local label fusion із застосуванням бібліотеки еталонних, вручну сегментованих МР даних. Це забезпечує високу точність відокремлення внутрішньочерепного простору від екстракраніальних тканин.

На наступному етапі здійснювали класифікацію тканин головного мозку з автоматичним розподілом на сіру речовину (grey matter), білу речовину (white matter) та ліквор (cerebrospinal fluid). Паралельно виконувалось сегментування макроанатомічних структур, зокрема півкуль головного мозку, мозочка та стовбура головного мозку, із відокремленням лівої та правої сторін.

Останній етап включав сегментацію підкіркових структур із використанням технології multi-atlas label fusion. Шляхом порівняння

досліджуваних МР зображень із набором атласів, промаркованих експертами, виконувалося автоматичне виділення та обчислення об'ємів таких структур, як таламус, хвостате ядро, путамен, бліда куля, гіпокамп, амигдала, прилегле ядро, а також латеральні шлуночки. Хоріоїдне сплетіння при визначенні об'єму шлуночкової системи до розрахунків не включалося. Сегментація гіпокампу проводилася відповідно до стандартизованого протоколу, що застосовується в багато центрових дослідженнях.

За результатами обробки для кожного обстеженого автоматично формувався звіт, який включав наступні показники:

- 1) загальний об'єм головного мозку;
- 2) об'єми сірої та білої речовини;
- 3) об'єм шлуночків;
- 4) об'єми макроанатомічних структур (півкулі, мозочок, стовбур);
- 5) об'єми підкіркових структур із окремою оцінкою лівої та правої сторін;
- 6) показники асиметрії півкуль.

Показники об'єму структур головного мозку нормували відносно внутрішньочерепного об'єму, що дозволяло зменшити вплив індивідуальних відмінностей розміру черепа, віку та статі. Отримані волюметричні дані експортували у форматі таблиць (CSV) для подальшого статистичного аналізу та клініко-радіологічних кореляцій.

Застосування платформи volBrain у нашому дослідженні забезпечило відтворювану, стандартизовану та незалежну від оператора оцінку структурних змін головного мозку, що є особливо важливим при аналізі атрофічних змін та динаміки нейродегенеративних процесів у пацієнтів із розсіяним склерозом, зокрема в дитячому віці та на етапі дебюту захворювання.

Додатковою перевагою цього підходу була можливість отримання як абсолютних, так і нормованих (до внутрішньочерепного об'єму) показників волюметрії, що підвищувало коректність міжгрупових порівнянь. Це особливо важливо в педіатричній когорті, де вікові та анатомічні відмінності можуть

суттєво впливати на інтерпретацію морфометричних даних. У сукупності такий підхід забезпечив належну методичну надійність волюметричного етапу дослідження та створив підґрунтя для подальшого статистичного аналізу й клініко-радіологічних узагальнень.

#### **2.2.4. Стратегія пошуку інформації та визначення рівнів ризику при розробці діагностично-прогностичного радіологічного алгоритму**

З метою обґрунтування вибору нейровізуалізаційних маркерів розсіяного склерозу, що мають доведену діагностичну та прогностичну цінність, було проведено систематичний аналіз наукових публікацій, присвячених кількісним МРТ показникам, зокрема волюметрії структур головного мозку, а також сучасним МРТ маркерам специфічності та активності захворювання.

Пошук інформації здійснювали у базі даних PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) та в інформаційних ресурсах Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського. Аналіз охоплював період із 2018 по 2025 роки, що відповідало етапу активного розвитку автоматизованих методів МР-волюметрії та впровадження нових МРТ критеріїв розсіяного склерозу.

Ключовими словами пошуку були: “multiple sclerosis”, “MRI”, “MRI volumetry”, “children”, “brain atrophy”, “deep gray matter”, “thalamic atrophy”, “central vein sign”, “paramagnetic rim lesions”, “AOMS”, “POMS”, “autoimmune process”, “mathematical analysis”, “targeted therapy”, а також україномовні відповідники («розсіяний склероз», «множинний склероз», «МРТ», «волюметрія», «діти», «атрофія головного мозку», «дитячий розсіяний склероз», «розсіяний склероз в дебюті», «математичний аналіз», «аутоімунний процес», «таргетна терапія»).

До аналізу включали як оглядові, так і оригінальні дослідження, у яких нейровізуалізаційні маркери були оцінені щонайменше у двох незалежних когортах, продемонстровано статистично значущі асоціації із клінічними показниками (EDSS, активність, прогресування), застосовували стандартизовані

МРТ протоколи або валідовані автоматизовані методи волюметричного аналізу [85].

На підставі літературних даних та результатів власного дослідження було сформовано діагностично-прогностичний нейровізуалізаційний алгоритм, який включав кількісні волюметричні показники структур головного мозку (загальний мозковий об'єм, об'єм сірої та білої речовини, об'єм глибоких сірих структур, зокрема таламуса); МРТ-ознаки активності захворювання (вогнища, що контрастуються, нові або такі, що збільшилися в розмірах, T2/FLAIR вогнища); маркери специфічності та хронічної активності уражень (ознака центральної вени – CVS, парамагнітні обідкові вогнища – PRL).

Для кожного кількісного нейровізуалізаційного показника визначали умовні зони низького, середнього та високого ризику несприятливого перебігу захворювання. За основу брали статистично значущі відмінності між групами, кореляційні зв'язки з клінічними показниками, або значення, що відповідали пороговим рівням, описаним у валідованих літературних джерелах.

У випадках, коли числові значення показників знаходилися між межами визначених груп, ризик інтерпретувався як помірний. Отримані волюметричні та МРТ-показники розглядали в сукупності з клінічними даними, що дозволило підвищити точність інтерпретації результатів і сформувати комплексний підхід до оцінки перебігу розсіяного склерозу, зокрема у дітей та при дебюті захворювання.

### **2.2.5. Статистична обробка отриманих результатів**

Для статистичної обробки результатів дослідження була сформована електронна база даних у програмі Microsoft Office Excel, куди вносили первинні клінічні, нейровізуалізаційні та волюметричні показники. Подальший статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.4.1106.

На першому етапі визначали характер розподілу показників у вибірках шляхом застосування критерію Шапіро – Вілка, що дозволяло обґрунтувати вибір параметричних або непараметричних методів аналізу.

Для опису кількісних даних з нормальним розподілом використовували середнє арифметичне значення та стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ). Дані, що за характером розподілу не відповідали нормальному, були представлені у вигляді медіани та кватилів –  $Me$  (25%; 75%). Оцінку вірогідності відмінностей між двома незалежними групами проводили із застосуванням критерію Стьюдента або U-критерію Манна-Вітні залежно від характеру розподілу даних. При порівнянні трьох і більше груп застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA) або його непараметричні аналоги з подальшими post-hoc-тестами.

Кореляційний аналіз виконували з використанням коефіцієнтів Пірсона або Спірмена, залежно від типу даних. Аналізували взаємозв'язки між волюметричними показниками структур головного мозку, кількістю та характеристиками МРТ вогнищ і клінічними параметрами перебігу захворювання, зокрема рівнем інвалідизація за шкалою EDSS та якості життя згідно опитувальника PedsQL 4.0.

Для оцінки репрезентативності вибірки та достатності її обсягу було проведено аналіз статистичної потужності дослідження із застосуванням програмного забезпечення G\*Power 3.1. За обсягу вибірки  $n^1 = 39$ ,  $n^2 = 20$ , рівні значущості  $\alpha = 0,05$  та заданій потужності  $(1-\beta) = 0,8$  досягнутий розмір ефекту відповідав середньому рівню, що дозволяє вважати вибірку достатньою для аналізу основних факторів та нейровізуалізаційних показників, досліджуваних у роботі.

## Висновки до розділу 2

1. Сформовано репрезентативні групи хворих на РС дітей (POMS), дорослих, хворих на РС (AOMS) в дебюті захворювання та відповідні контрольні групи, співставні за віком і статтю, що дозволило об'єктивно оцінити клінічні та нейровізуалізаційні особливості перебігу захворювання.

2. Встановлено, що середній вік дітей із POMS становив  $14,87 \pm 2,45$  року, що відповідає пубертатному та підлітковому віковим періодам, які характеризуються підвищеною нейроімунною активністю. У групі AOMS середній вік пацієнтів становив  $30,05 \pm 8,01$  року, що узгоджується з загальноприйнятими поняттями молодого працездатного віку та відповідає світовим епідеміологічним даним щодо дебюту розсіяного склерозу у дорослих.

3. Проведено аналіз клінічних особливостей дебюту та перебігу захворювання у дорослих, хворих на РС в дебюті захворювання та хворих на РС дітей. У структурі розподілу в обох досліджуваних групах відзначалося переважання жінок (дівчат). У групі дітей з POMS співвідношення дівчат до хлопців становило 2,25:1, а у групі дорослих з AOMS співвідношення жінок до чоловіків – 1,8:1, що відповідає загальносвітовій тенденції з більшою частотою розсіяного склерозу серед осіб жіночої статі, у тому числі при дебюті захворювання.

4. Аналіз клінічних проявів дебюту захворювання показав, що у дітей при POMS найчастішими синдромами дебюту були чутливі розлади (41%), мозочковий синдром (15,4%) та ретробульбарний неврит (18%), при цьому у більшості дітей спостерігався моносиндромний дебют захворювання. Натомість у дорослих пацієнтів при AOMS переважали ураження зорового нерва та пірамідні симптоми, що узгоджується з типовими клінічними моделями дебюту розсіяного склерозу в дорослому віці.

5. У більшості обстежених пацієнтів як у групі дітей при POMS, так і у групі дорослих при AOMS перебіг захворювання характеризувався ранніми стадіями з невисоким рівнем інвалідизації. У дітей переважали легкі ступені тяжкості за шкалою EDSS, що свідчить про початкові етапи захворювання або ремісію на момент включення до дослідження. У групі дорослих при AOMS рівень інвалідизації також не перевищував легких або середніх значень.

6. У дітей додатково досліджували індекси якості життя за опитувальником PedsQL 4.0, що дало змогу інтегрувати клінічні та функціональні характеристики хвороби.

7. Застосовано уніфікований МРТ протокол відповідно до рекомендацій МакДональда в перегляді 2017 року з використанням автоматизованої волюметрії volBrain для кількісної оцінки структур головного мозку, що забезпечило стандартизований і відтворюваний аналіз глобальних та регіональних атрофічних змін.

8. Статистичний аналіз з використанням параметричних і непараметричних критеріїв, а також кореляційного аналізу (Пірсона/Спірмена) забезпечив можливість виявлення достовірних відмінностей між групами та кількісної оцінки взаємозв'язків між волюметричними показниками та якістю життя дітей з РС.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 3.1. ЗМІНИ ОБ'ЄМУ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ДІТЕЙ ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗАХВОРЮВАННЯ

Серед 39 обстежених нами дітей, хворих на РС, у переважної більшості перші симптоми захворювання розпочалися в середньому шкільному та підлітковому віці (11-18 років), за виключенням трьох дітей, перші симптоми у яких з'явилися у молодшому шкільному віці (8-10 років). Дівчат було 27, а хлопців – 12, співвідношення між дівчатами та хлопцями становило 2,25:1. Середній вік обстежених нами дітей, хворих на РС, склав  $14,90 \pm 2,45$  років. Натомість, в контрольній групі було 26 дітей, з них 12 дівчат та 14 хлопців, співвідношення становило 0,86:1, а середній вік склав  $13,58 \pm 2,82$ .

Серед синдромів дебюту РС у 7-ми осіб, що становило 18%, був ретробульбарний неврит (РБН), у 6 осіб (15,4%) – мозочковий синдром, у 16 осіб (41%) – чутливі розлади, у 5 осіб (12,8%) – рухові розлади, і ще у 5 осіб (12,8%) – ураження стовбуру мозку. Окрім того, у 35 дітей в дебюті цього захворювання був один провідний неврологічний синдром, а у 4 дітей – два та більше синдромів. Співвідношення дітей з одним синдромом до тих, у кого було два та більше синдромів склало 8,75:1.

Натомість, провідні синдроми РС серед обстежених дещо відрізнялися – РБН спостерігався у 8 дітей, що становило 20,5%, мозочковий синдром – у 13 дітей (33,3%), чутливі розлади – у 6 дітей (15,4%), рухові розлади – у 10 дітей (25,6%), а ураження стовбуру мозку – у двох дітей (5,2%). Один провідний синдром був у 36 дітей (92,3%), а два синдроми – у трьох дітей (7,7%). Співвідношення дітей з одним синдромом і з двома та більше синдромами склало 12:1.

Усім дітям було проведено оцінку тяжкості стану за шкалою EDSS. 18 дітей, хворих на РС, мали 1,5 балів за шкалою EDSS, що становить 46%, 7 дітей – 2,0 бали (18%), 8 дітей – 2,5 балів (20,5%), 3 дітей – 3,0 бали (7,7%), 2 дітей – 4,0 бали (5,2%), 1 дитина – 4,5 балів (2,6%). Таким чином, більшість обстежених нами дітей мали легкий ступінь тяжкості РС.

Було проведено дослідження кореляції між тяжкістю стану дітей, хворих на РС, та синдромами дебюту цього захворювання.

В таблиці 3.1.1 представлено кореляцію тяжкості стану дітей, хворих на РС, із синдромами дебюту цього захворювання.

Таблиця 3.1.1

Зміни показників тяжкості стану дітей, хворих на РС, за шкалою EDSS залежно від синдромів дебюту цього захворювання

Синдроми дебюту	Результат*	Min	Max	N	p
Мозочковий	1,75 (1,50; 2,38)	1,5	3,5	6	0,15
Рухові розлади	3,50 (2,50; 3,50)	1,5	4	5	0,15
РБН	2,00 (1,75; 2,50)	1,5	4,5	7	0,15
Ураження стовбура головного мозку	1,50 (1,50; 1,50)	1,5	2,5	5	0,15
Чутливі розлади	1,75 (1,50; 2,13)	1,5	4	16	0,15

Примітки: \*- дані наведено у форматі Me (25%; 75%), Min – мінімальний показник, Max – максимальний показник, N – кількість пацієнтів в підгрупі, p – значення р Краскела-Уолліса.

Як видно із таблиці 3.1.1, найбільша кількість дітей була із чутливими розладами в дебюті хвороби і становила 16, середнє значення EDSS становило 1,75 (1,50; 2,13) (min-1,5; max-4) (p=0,15), що свідчить про відсутність кореляції між показниками. Подібні результати були отримані і серед інших синдромів дебюту. Так, кількість дітей із РБН в дебюті хвороби була 7, середнє значення

EDSS – 2,0 (1,75; 2,50) (min-1,5; max-4,5)(p=0,15); кількість дітей з мозочковим синдромом в дебюті хвороби – 6, середнє значення EDSS – 1,75 (1,50; 3,5) (min-1,5; max-3,5) (p=0,15); кількість дітей з ураженням стовбуру в дебюті хвороби – 5, середнє значення EDSS – 1,50 (1,50; 1,50) (min-1,5; max-2,5) (p=0,15); кількість дітей з руховими розладами в дебюті хвороби – 5, середнє значення EDSS – 3,50 (2,50; 3,50) (min-1,5; max-4,5) (p=0,15).

У таблиці 3.1.2 відображено результати кореляції тяжкості стану дітей, хворих на РС, з провідними клінічними синдромами, які були зафіксовані нами.

Таблиця 3.1.2

Зміни показників тяжкості стану дітей, хворих на РС, за шкалою EDSS залежно від провідних клінічних синдромів цього захворювання

Провідні клінічні синдроми	Результат*	Min	Max	N	p
Мозочковий	1,50 (1,50; 2,00)	1,5	4	13	0,66
РБН	1,75 (1,50; 2,13)	1,5	2,5	8	0,66
Рухові розлади	2,25 (1,63; 3,25)	1,5	4,5	10	0,66
Ураження стовбура головного мозку	2,00 (1,75; 2,25)	1,5	2,5	2	0,66
Чутливі розлади	2,00 (1,50; 2,50)	1,5	3,5	6	0,66

Примітки: \*- дані наведено у форматі Me (25%; 75%), Min – мінімальний показник, Max – максимальний показник, N – кількість пацієнтів в підгрупі, p – значення p Краскела-Уолліса.

Аналізуючи дані з таблиці 3.1.2, встановлено відсутність кореляції між тяжкістю стану дітей, хворих на РС, та провідним клінічним синдромом. Так, найбільша кількість дітей, хворих на РС була із мозочковим синдромом і становила 13, середнє значення EDSS становило 1,50 (1,50; 2,00) (min-1,5; max-4) (p=0,66). Інші результати були наступні: рухові розлади були в 10 дітей, хворих

на РС - середнє значення EDSS – 2,25 (1,63; 3,25) (min-1,5; max-4,5)(p=0,66); РНБ – у 8 дітей, хворих на РС, середнє значення EDSS – 1,75 (1,50; 2,13) (min-1,5; max-2,5) (p=0,66); чутливі розлади у 5 дітей, хворих на РС, середнє значення EDSS – 2,00 (1,50; 2,50) (min-1,5; max-3,5) (p=0,66); ураження стовбуру - у 2 дітей, хворих на РС, середнє значення EDSS – 2,00 (1,75; 2,25) (min-1,5; max-3,5) (p=0,66).

У таблиці 3.1.3 наведено дані кореляції стану дітей, хворих на РС, за шкалою EDSS та кількістю клінічних синдромів, виявлених у них.

Слід зазначити, що із загальної кількості обстежених дітей, хворих на РС, один провідний синдром був у 31 дитини (79,5%), два та більше синдромів – у 8-ми обстежених нами дітей (20,5%).

Таблиця 3.1.3

Зміни показників тяжкості стану дітей, хворих на РС, за шкалою EDSS залежно від кількості клінічних синдромів цього захворювання

Кількість синдромів	Результат*	Min	Max	N	p
Один	2,00 (1,50; 2,50)	1,5	4,5	31	0,69
Два і більше	1,75 (1,50; 2,50)	1,5	2,5	8	0,69

Примітки: \*- дані наведено у форматі Me (25%; 75%), Min – мінімальний показник, Max – максимальний показник, N – кількість пацієнтів в підгрупі, p – значення p Манна-Уїтні.

Як видно з таблиці 3.1.3, статистично значущої кореляції між тяжкістю стану дітей, хворих на РС, за шкалою EDSS та кількістю провідних неврологічних синдромів не виявлено. Так, у дітей з одним клінічним синдромом значення показників тяжкості стану становило 2,00 (1,50; 2,50) (min-1,5, max-4,5) (p=0,69), а у дітей з двома і більше синдромами – 1,75 (1,50; 2,50) (min-1,5; max-2,5) (p=0,69).

### 3.1.1. Зміни показників загальної волюметрії структур головного мозку у дітей, хворих на розсіяний склероз

У ході проведених досліджень оцінили середні значення макропоказників волюметрії головного мозку у 39-ти дітей, хворих на розсіяний склероз, та у 26-ти дітей контрольної групи.

У таблиці 3.1.4 представлено дані про зміни макропоказників волюметрії головного мозку у дітей, хворих на РС, порівняно з особами контрольної групи.

Таблиця 3.1.4

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії головного мозку у дітей, хворих на РС, порівняно з контрольною групою

Показник	Групи обстежених	Середні значення*	p
1	2	3	4
Біла речовина, см <sup>3</sup>	Контрольна група	478,83 (444,76; 516,94)	0,67
	Діти з РС	477,33 (424,77; 505,13)	
Біла речовина, %	Контрольна	34,01±3,02	0,63
	Діти з РС	33,63±3,19	
Сіра речовина, см <sup>3</sup>	Контрольна	805,50±53,47	0,22
	Діти з РС	785,34±76,47	
Сіра речовина, %	Контрольна	56,77±3,18	0,08
	Діти з РС	55,41±2,72	
Система циркуляції ліквору, см <sup>3</sup>	Контрольна	132,17±37,60	0,04*
	Діти з РС	156,27±53,21	
Система циркуляції ліквору, %	Контрольна	9,21±2,15	0,01**
	Діти з РС	10,96±3,41	
Тканини мозку, см <sup>3</sup>	Контрольна	1290,97±105,96	0,34
	Діти з РС	1262,85±129,43	

Продовження табл. 3.1.4

1	2	3	4
Тканини мозку, %	Контрольна	90,79±2,15	0,01**
	Діти з РС	89,04±3,41	
Загальний об'єм мозку, см <sup>3</sup>	Контрольна	1423,14±127,14	0,91
	Діти з РС	1419,12±142,01	

Примітки:

\*- залежно від типу розподілу дані наведено у форматі  $M \pm SD$  або  $Me$  (25%; 75%);

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

Як видно з таблиці 3.1.4, середнє значення загального об'єму мозкової тканини у хворих на РС становило  $1262,85 \pm 129,43$  см<sup>3</sup>, що практично не відрізнялося від такого в контрольній групі –  $1290,97 \pm 105,96$  ( $p = 0,34$ ). Водночас, частка процентного вмісту мозкової тканини у загальному об'ємі мозку становила  $89,04 \pm 3,41$  для дітей, хворих на РС, та була дещо нижчою від контрольної групи  $90,79 \pm 2,15$ , і ця відмінність виявилася статистично достовірною ( $p = 0,01$ ).

Загальний розподіл мозкової тканини за вмістом білої речовини практично кількісно співпадав як за абсолютними так і відсотковими показниками в обох групах ( $p > 0,05$ ). Загальний розподіл мозкової тканини за вмістом сірої речовини був недостовірно більшим як в абсолютних значеннях: у контрольній групі –  $805,50 \pm 53,47$  та у групі дітей, хворих на РС -  $785,34 \pm 76,47$  ( $p = 0,22$ ), так і у відсоткових показниках –  $56,77 \pm 3,18\%$  у контрольній групі та  $55,41 \pm 2,72\%$  ( $p = 0,08$ ) у групі дітей, хворих на РС.

Вагомі результати отримали при оцінці системи циркуляції ліквору. Показник об'єму структур, що відносяться до системи циркуляції спинномозкової рідини (шлуночки мозку) у хворих на РС був достовірно вищим як в абсолютних значеннях –  $156,27 \pm 53,21$  см<sup>3</sup>, ніж в контрольній групі

132,17±37,60 (p=0,04), так і у відсоткових значеннях – 10,96±3,41% в групі дітей, хворих на РС, у порівнянні з контрольною групою – 9,21±2,15% (p=0,01).

Таким чином, у осіб двох груп було виявлено достовірні відмінності за макропоказниками волюметрії головного мозку, а саме: достовірне зменшення відсоткового значення загальної тканини головного мозку в групі дітей, хворих на РС, у порівнянні з контрольною групою та достовірне збільшення об'єму шлуночкової системи мозку як в абсолютних та і у відсоткових показниках у групі дітей, хворих на РС, у порівнянні з контрольною групою.

У таблиці 3.1.5 наведено середні значення макропоказників волюметрії півкуль головного мозку у групі дітей, хворих на РС, та у дітей контрольної групи.

Таблиця 3.1.5

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії півкуль головного мозку у дітей, хворих на РС, порівняно з контрольною групою

Показник	Групи обстежених	Середні значення*	p
1	2	3	4
Півкулі, см <sup>3</sup>	Контрольна група	1122,84±98,37	0,39
	Діти з РС	1099,61±114,70	
Півкулі, %	Контрольна група	78,93±2,00	0,03*
	Діти з РС	77,52±3,15	
Сіра речовина півкуль, см <sup>3</sup>	Контрольна група	686,84±47,77	0,20
	Діти з РС	668,15±67,65	
Сіра речовина півкуль, %	Контрольна група	48,40±2,70	0,07
	Діти з РС	47,14±2,63	
Біла речовина півкуль, см <sup>3</sup>	Контрольна група	429,56 (398,08; 469,44)	0,79
	Діти з РС	426,18 (388,52; 454,46)	
Біла речовина півкуль, %	Контрольна група	30,53±2,73	0,83
	Діти з РС	30,38±2,72	

Продовження табл. 3.1.5

1	2	3	4
Права півкуля, см <sup>3</sup>	Контрольна група	561,32±50,93	0,40
	Діти з РС	549,85±57,62	
Права півкуля, %	Контрольна група	39,45±1,21	0,049**
	Діти з РС	38,76±1,57	
Сіра речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	Контрольна група	343,13±24,85	0,18
	Діти з РС	333,35±33,45	
Сіра речовина правої півкулі, %	Контрольна група	24,18±1,39	0,06
	Діти з РС	23,52±1,26	
Біла речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	Контрольна група	215,13 (200,04; 235,18)	0,84
	Діти з РС	209,81 (195,65; 229,42)	
Біла речовина правої півкулі, %	Контрольна група	15,28±1,41	0,93
	Діти з РС	15,24±1,33	
Ліва півкуля, см <sup>3</sup>	Контрольна група	561,53±48,04	0,38
	Діти з РС	549,76±57,66	
Ліва півкуля, %	Контрольна група	39,48±0,95	0,03**
	Діти з РС	38,76±1,68	
Сіра речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	Контрольна група	343,71±23,36	0,22
	Діти з РС	334,80±34,44	
Сіра речовина лівої півкулі, %	Контрольна група	24,22±1,36	0,09
	Діти з РС	23,62±1,40	
Біла речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	Контрольна група	214,43 (198,04; 234,35)	0,73
	Діти з РС	209,96 (191,63; 230,37)	
Біла речовина лівої півкулі, %	Контрольна група	15,26±1,34	0,73
	Діти з РС	15,14±1,44	

Примітки:

\*- залежно від типу розподілу дані наведено у форматі  $M \pm SD$  або  $Me$  (25%; 75%);

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

Оцінюючи дані таблиці 3.1.5, було встановлено, що показник загального об'єму півкуль головного мозку хворих на РС дітей становив у середньому  $1099,61 \pm 114,70 \text{ см}^3$  і достовірно не відрізнявся від такого в осіб контрольної групи —  $1122,84 \pm 98,37 \text{ см}^3$  ( $p = 0,39$ ).

При оцінці абсолютних значень об'єму правої та лівої півкуль головного мозку не виявлено значущої різниці ( $p > 0,05$ ) між групами дітей, хворих на РС, та контрольною групою: отримано близькі за значеннями показників об'ємів вмісту сірої та білої речовини великих півкуль головного мозку обстежених обох груп.

Водночас, при оцінці відсоткового значення об'ємів мозкової тканини півкуль головного виявлено достовірне відсоткове зменшення загального об'єму мозкової тканини півкуль у групі дітей, хворих на РС, —  $77,52 \pm 3,15\%$  у порівнянні з контрольною групою —  $78,93 \pm 2,00\%$  ( $p = 0,03$ ).

Зменшення симетричне, за рахунок достовірного зменшення відносного об'єму мозкової тканини обох півкуль мозку, що підтверджено вимірами — відсотковий об'єм мозкової тканини правої гемісфери становить  $38,76 \pm 1,57\%$ , у порівнянні з контрольною групою —  $39,45 \pm 1,21\%$  ( $p = 0,049$ ), а лівої —  $38,76 \pm 1,68\%$  в групі дітей, хворих на РС у порівнянні з контрольною групою —  $39,48 \pm 0,95\%$  ( $p = 0,03$ ).

Також була проведена оцінка як абсолютних показників, так і відносних величин розподілу вмісту білої та сірої речовини окремо для правих і лівих півкуль головного мозку в обстежуваних осіб. Жоден показник не мав статистично значущої різниці між контрольною та досліджуваною групами (таблиця 3.1.5, рис. 3.1.1, рис. 3.1.2).

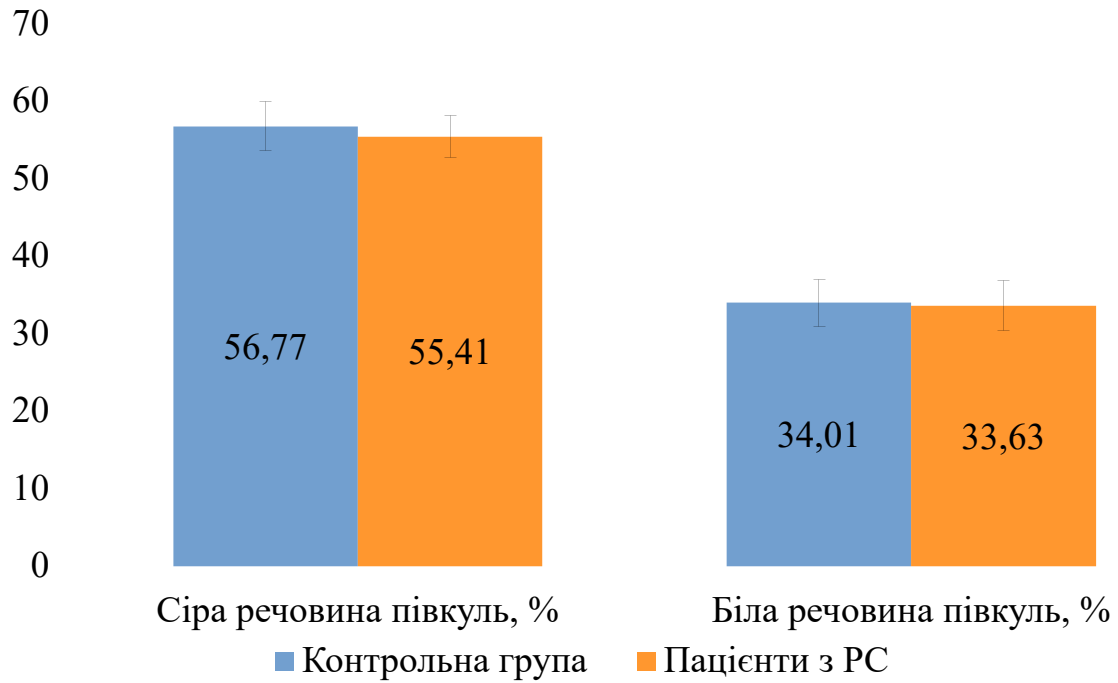


Рисунок 3.1.1. Вміст сірої та білої речовини у півкулях головного мозку у дітей, хворих на РС, та в контрольній групі (%)

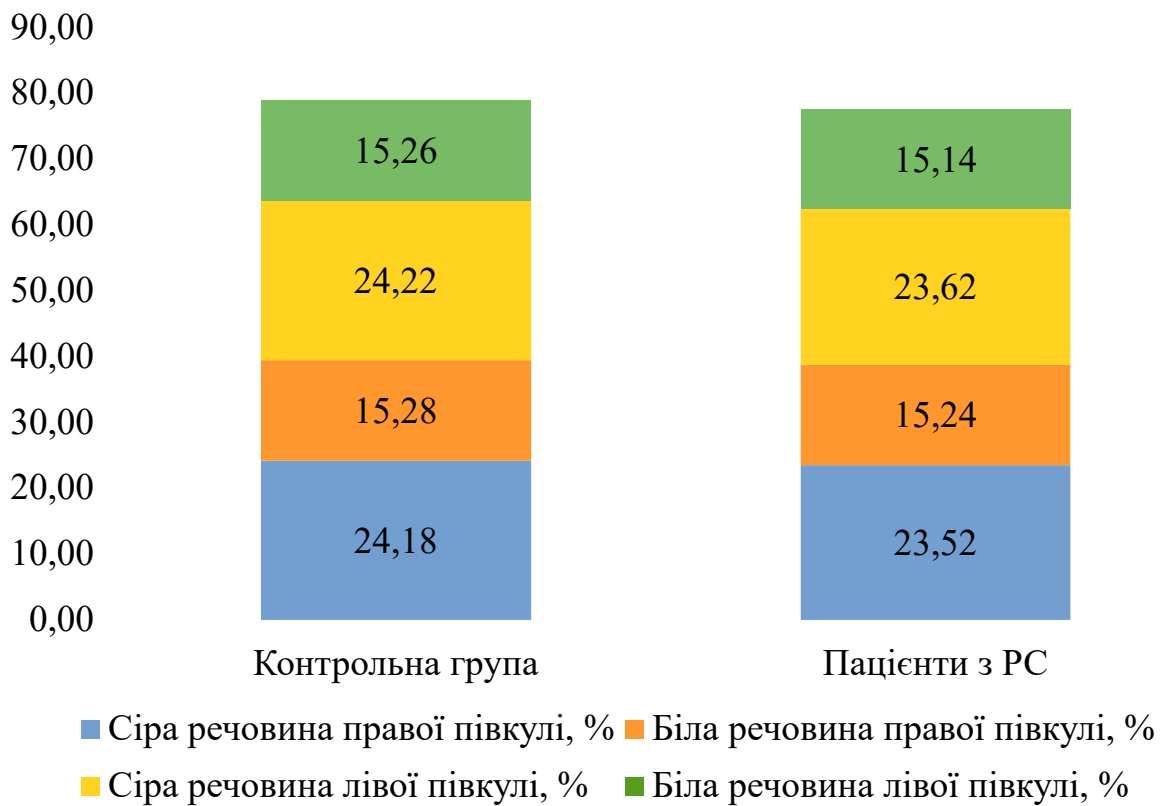


Рисунок 3.1.2. Вміст сірої та білої речовини у правій та лівій півкулях головного мозку у хворих на РС дітей та в контрольній групі, %

### 3.1.2. Кількісний аналіз змін об'єму структур мозочка та стовбура головного мозку у групі дітей, хворих на розсіяний склероз

У таблиці 3.1.6 наведені дані про середні значення показників волюметрії мозочка та стовбура головного мозку у групі дітей, хворих на РС порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3.1.6

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії мозочка та стовбура головного мозку у групі дітей, хворих на РС, порівняно з контрольною групою

Показник	Група обстежених	Середні значення*	p
1	2	3	4
Мозочок, см <sup>3</sup>	Контрольна група	145,57 (137,63; 149,54)	0,13
	Діти з РС	138,51 (132,23; 145,78)	
Мозочок, %	Контрольна група	10,24±0,63	0,06
	Діти з РС	9,92±0,68	
Мозочок сіра речовина, см <sup>3</sup>	Контрольна група	114,59±8,77	0,29
	Діти з РС	111,88±11,45	
Мозочок сіра речовина, %	Контрольна група	8,09±0,69	0,23
	Діти з РС	7,90±0,50	
Мозочок біла речовина, см <sup>3</sup>	Контрольна група	30,57±5,56	0,21
	Діти з РС	28,66±6,60	
Мозочок біла речовина, %	Контрольна група	2,15±0,37	0,21
	Діти з РС	2,02±0,42	
Права півкуля, см <sup>3</sup>	Контрольна група	71,19 (68,32; 75,19)	0,15
	Діти з РС	69,72 (66,60; 72,77)	
Права півкуля, %	Контрольна група	5,09±0,30	0,06
	Діти з РС	4,93±0,35	

Продовження табл. 3.1.6

1	2	3	4
Сіра речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	Контрольна група	56,63±4,74	0,28
	Діти з РС	55,20±5,80	
Сіра речовина правої півкулі, %	Контрольна група	3,99±0,34	0,22
	Діти з РС	3,90±0,26	
Біла речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	Контрольна група	15,55±2,83	0,28
	Діти з РС	14,70±3,37	
Біла речовина правої півкулі, %	Контрольна група	1,09±0,19	0,28
	Діти з РС	1,04±0,22	
Ліва півкуля, см <sup>3</sup>	Контрольна група	72,99±4,39	0,12
	Діти з РС	70,64±7,58	
Ліва півкуля, %	Контрольна група	5,15±0,34	0,06
	Діти з РС	4,99±0,34	
Сіра речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	Контрольна група	57,96±4,18	0,30
	Діти з РС	56,68±5,75	
Сіра речовина лівої півкулі, %	Контрольна група	4,09±0,36	0,26
	Діти з РС	4,00±0,25	
Біла речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	Контрольна група	15,02±2,75	0,16
	Діти з РС	13,96±3,28	
Біла речовина лівої півкулі, %	Контрольна група	1,06±0,18	0,15
	Діти з РС	0,98±0,21	
Асиметрія мозочка	Контрольна група	-1,16±2,58	0,88
	Діти з РС	-1,06±2,32	
Стовбур мозку, см <sup>3</sup>	Контрольна група	22,81 (21,22; 24,46)	0,70
	Діти з РС	21,93 (20,71; 24,14)	

Продовження табл. 3.1.6

1	2	3	4
Стовбур мозку, %	Контрольна група	1,61±0,11	0,59
	Діти з РС	1,60±0,14	

Примітки:

\*- залежно від типу розподілу дані наведено у форматі  $M \pm SD$  або  $Me$  (25%; 75%);

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи дані таблиці 3.1.6, виявлено, що загальний об'єм мозочка у групі дітей, хворих на РС, становив 138,51 (132,23; 145,78)  $\text{cm}^3$ , що достовірно не відрізнялося від аналогічних значень у контрольній групі 134,76 145,57 (137,63; 149,54)  $\text{cm}^3$  ( $p=0,13$ ). Середній об'ємний вміст сірої речовини мозочка у дітей, хворих на РС становив  $111,88 \pm 11,45 \text{ cm}^3$ . Це значення також достовірно не відрізнялося від аналогічного показника у контрольній групі  $114,59 \pm 8,77 \text{ cm}^3$ ,  $p=0,29$ . Об'єми білої речовини мозочка достовірно не відрізнялися ( $p=0,21$ ) у двох групах і становили  $28,66 \pm 6,60 \text{ cm}^3$  у дітей, хворих на РС, та відповідно у контрольній групі –  $30,57 \pm 5,56$ . Вимірювання об'ємів півкуль мозочка дозволило встановити наступне: значення волюметрії для правої півкулі мозочка становили 69,72 (66,60; 72,77) та 71,19 (68,32; 75,19) ( $p = 0,15$ ) у групі хворих на РС у порівнянні з контрольною групою; подібні показники були для лівої півкулі мозочка -  $70,64 \pm 7,58$  та  $72,99 \pm 4,39$  ( $p=0,15$ ) відповідно. Отримані значення об'ємів півкуль мозочка достовірно не відрізнялися у осіб в двох групах. Відносні значення наведених показників мозочкових структур також достовірно не відрізнялися для груп хворих на РС та контрольної групи (рис. 3.1.3).

Відносний вміст сірої та білої речовини у структурах мозочка також достовірно не відрізнявся у двох групах (хворі на РС та контрольна група) (рис. 3.1.4).

Асиметрія мозочка була дещо нижчою в досліджуваній групі  $-1,06 \pm 2,32$ , ніж в контрольній  $-1,16 \pm 2,58$ , проте ця відмінність не була достовірною ( $p=0,88$ ).

Не було також виявлено відмінностей в показниках сірої та білої речовини мозочка в цілому, так і окремо в його півкулях між групами хворих на РС та контролю.

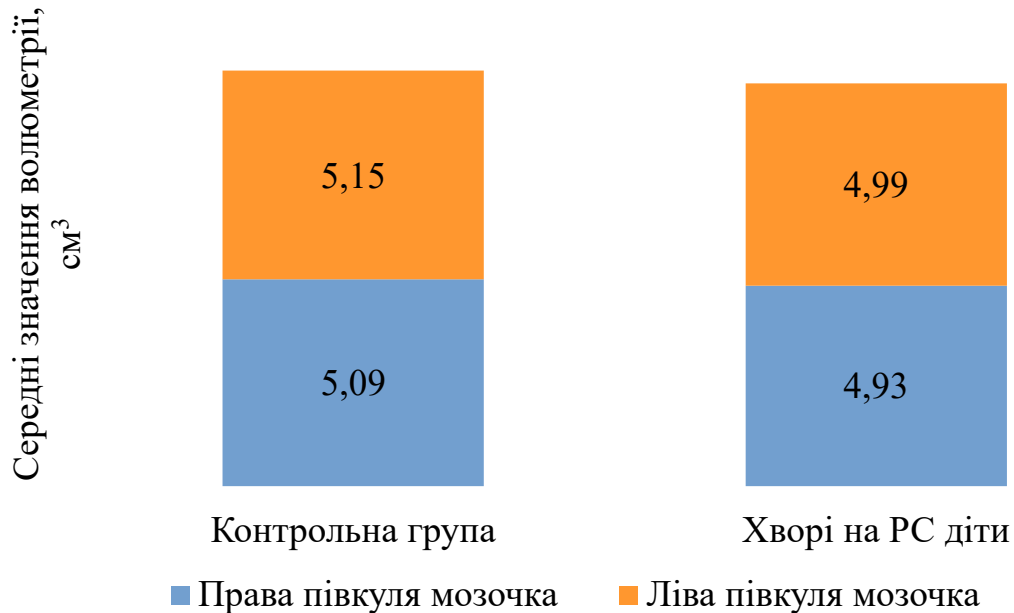


Рисунок 3.1.3. Середні значення волюметрії півкуль мозочка у групі дітей, хворих на РС, та у контрольній групі, см³

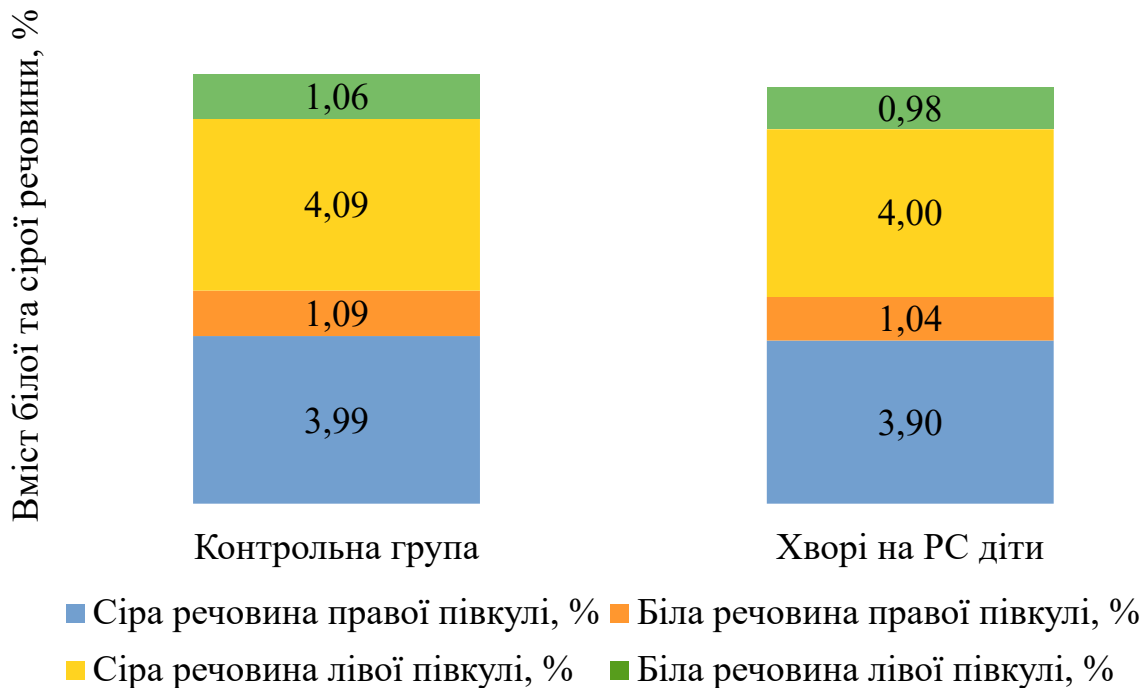


Рисунок 3.1.4. Вміст сірої та білої речовини у правій та лівій півкулях мозочка у групі дітей, хворих на РС, та у контрольній групі, %

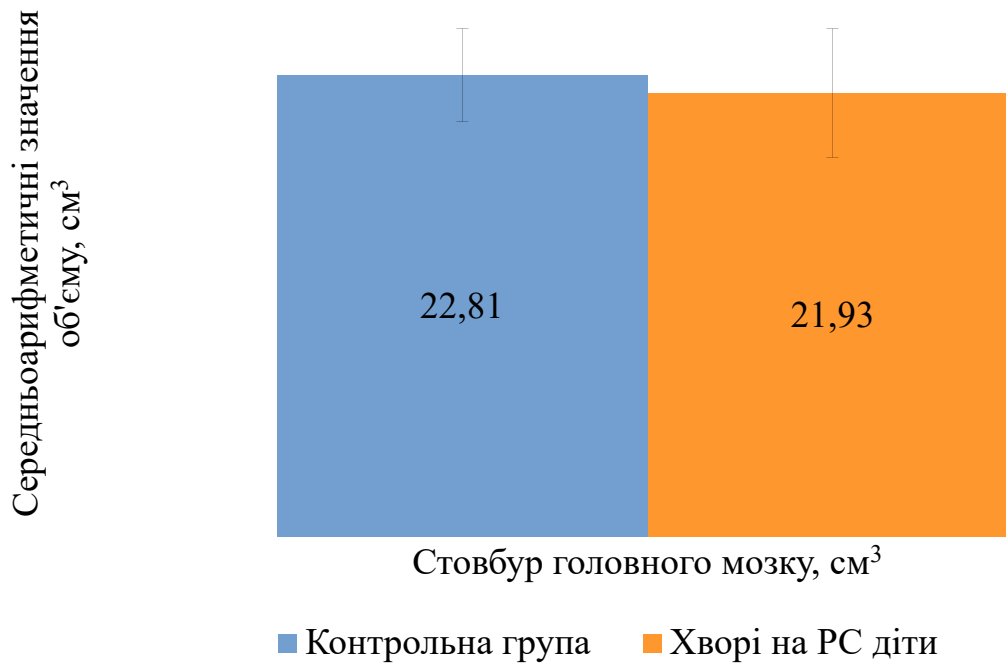


Рисунок 3.1.5. Середньоарифметичні значення сумарного об'єму стовбура головного мозку у групі хворих на РС дітей та у контрольній групі

Медіана сумарного об'єму стовбурових структур головного мозку у групі дітей, хворих на РС, становила 21,93 (20,71; 24,14) см<sup>3</sup>, у контрольній групі 22,81 (21,22; 24,46) см<sup>3</sup> ( $p = 0,70$ ) (рис. 3.1.5).

### 3.1.3. Оцінка об'ємних параметрів системи шлуночків головного мозку у групі дітей із розсіяним склерозом

Результати дослідження порожнистих систем головного мозку у хворих на РС дітей та в контрольній групі представлено у таблиці 3.1.7.

Дослідження порожнистих систем головного мозку в досліджуваних та контрольній групах (табл. 3.1.7) дозволило виявити, що у системі циркуляції ліквору (шлуночках мозку) спостерігалася певна тенденція до збільшення всіх показників у групі дітей, хворих на РС, у порівнянні із контрольною групою: як абсолютних, так і відносних. Однак статистичної значущості цієї динаміки не було виявлено в жодного показника.

Таблиця 3.1.7

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії шлуночкової системи півкуль головного мозку у дітей, хворих на РС, порівняно з контрольною групою

Показник	Групи обстежених	Середні значення*	p
Бічні шлуночки см <sup>3</sup>	Контрольна група	10,29 (5,57; 13,46)	0,46
	Діти з РС	11,36 (7,18; 14,00)	
Бічні шлуночки %	Контрольна група	0,70 (0,43; 0,95)	0,46
	Діти з РС	0,78 (0,47; 1,05)	
Правий шлуночок см <sup>3</sup>	Контрольна група	4,71 (2,52; 6,52)	0,43
	Діти з РС	5,13 (3,10; 6,85)	
Правий шлуночок %	Контрольна група	0,33 (0,19; 0,42)	0,34
	Діти з РС	0,34 (0,22; 0,51)	
Лівий шлуночок см <sup>3</sup>	Контрольна група	5,55 (3,11; 7,00)	0,58
	Діти з РС	6,12 (3,94; 8,32)	
Лівий шлуночок %	Контрольна група	0,38 (0,24; 0,51)	0,51
	Діти з РС	0,43 (0,28; 0,60)	
Асиметрія бічних шлуночків %	Контрольна група	-18.11 (-32.37; -3.56)	0,898
	Діти з РС	-17.06 (-34.89; 4.81)	

Примітки:

\*- дані наведено у форматі Me (25%;75%);

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами (p<0,05).

Медіанні значення об'ємів бічних шлуночків становили 11,36 (7,18; 14,00) см<sup>3</sup> у групі дітей, хворих на РС, проти контрольної групи 10,29 (5,57; 13,46) см<sup>3</sup> (p=0,46). Медіана об'єму правого шлуночка у групі дітей, хворих на РС, становила 5,13 (3,10; 6,85) см<sup>3</sup> та 4,71 (2,52; 6,52) см<sup>3</sup>, у контрольній групі (p=0,43). Об'єми лівого шлуночка також достовірно не відрізнялись для

досліджуваної та контрольної групи - 6,12 (3,94; 8,32) см<sup>3</sup> проти 5,55 (3,11; 7,00) см<sup>3</sup> (p=0,58).

Порівняння відносних об'ємів порожнистих систем півкуль головного мозку представлено на рисунку 3.1.6.

Медіанне значення асиметрії шлуночкової системи головного мозку у контрольній групі становило -18,11 (-32,37; -3,56), а для хворих на РС дітей медіанне значення складало -17,06 (-34,89; 4,81). Відмінність встановлених значень асиметрії шлуночків не була достовірною між двома групами (p=0,898).

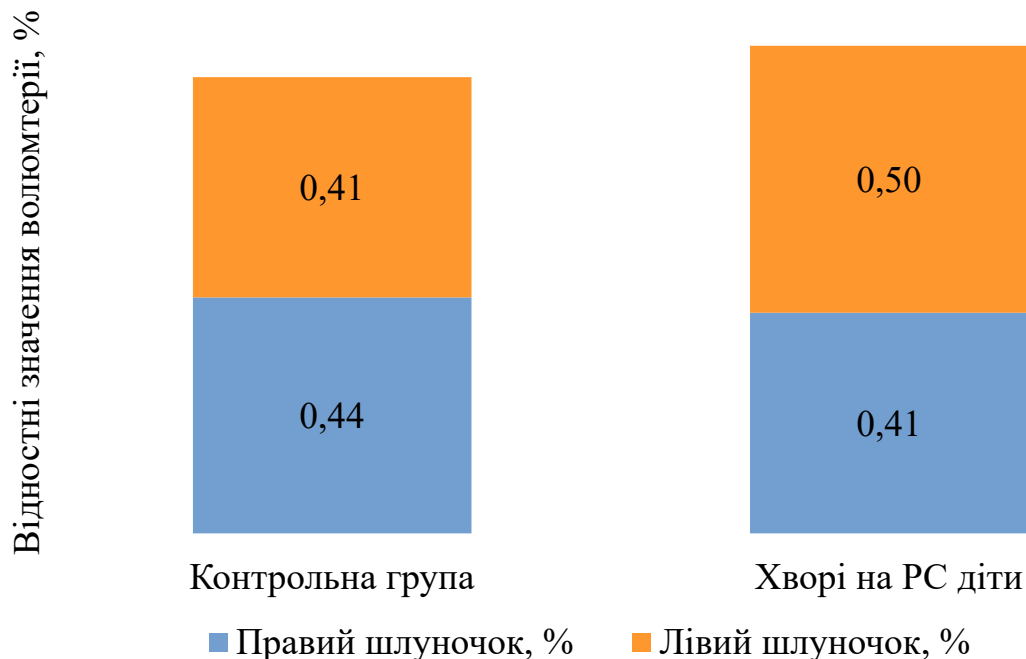


Рисунок 3.1.6. Відносні значення (%) волюметрії шлуночків головного мозку у дітей, хворих на РС, та у контрольній групі

### 3.1.4. Об'ємні зміни підкіркових структур півкуль головного мозку та проміжного мозку у хворих на розсіяний склероз дітей

У таблиці 3.1.8 представлено порівняння середніх значень макропоказників волюметрії структур екстрапірамідної системи півкуль головного мозку у дітей, хворих на РС, та у контрольній групі.

Серед структур екстрапірамідної системи (табл. 3.1.8) виявили достовірне зменшення відносного значення об'єму лівого хвостатого ядра у хворих на РС

дітей порівняно з контрольною групою, яке становило  $0,27 \pm 0,03$  % та  $0,29 \pm 0,03$  % відповідно,  $p=0,03$ .

Незважаючи на те, що усі екстрапірамідні структури (хвостаті ядра, лущини та бліді кулі) були за об'ємами менші в групі дітей, хворих на РС у порівнянні з контрольною групою, встановити достовірні різницю серед абсолютних значень не вдалося. Так, об'єм хвостатих ядер в групі дітей, хворих на РС становив  $7,71 \pm 0,97$  см<sup>3</sup>, а у контрольній групі –  $8,16 \pm 1,11$  см<sup>3</sup>, ( $p=0,09$ ), об'єм лущин -  $8,70 \pm 1,04$  см<sup>3</sup> та  $9,08 \pm 0,97$  см<sup>3</sup> ( $p=0,14$ ), а об'єм блідих куль -  $2,44 \pm 0,45$  см<sup>3</sup> та  $2,59 \pm 0,30$  см<sup>3</sup> ( $p=0,11$ ).

Таблиця 3.1.8

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії структур екстрапірамідної системи півкуль головного мозку у дітей, хворих на РС, порівняно з контрольною групою

Показник	Група обстежених	Середні значення*	p
1	2	3	4
Хвостате ядро, см <sup>3</sup>	Контрольна група	$8,16 \pm 1,11$	0,09
	Діти з РС	$7,71 \pm 0,97$	
Хвостате ядро, %	Контрольна група	$0,57 \pm 0,06$	0,07
	Діти з РС	$0,55 \pm 0,06$	
Хвостате ядро праве, см <sup>3</sup>	Контрольна група	$4,08 \pm 0,56$	0,14
	Діти з РС	$3,88 \pm 0,49$	
Хвостате ядро праве, %	Контрольна група	$0,29 \pm 0,03$	0,11
	Діти з РС	$0,27 \pm 0,03$	
Хвостате ядро ліве, см <sup>3</sup>	Контрольна група	$4,08 \pm 0,55$	0,06
	Діти з РС	$3,83 \pm 0,49$	
Хвостате ядро ліве, %	Контрольна група	$0,29 \pm 0,03$	0,03**
	Діти з РС	$0,27 \pm 0,03$	

Продовження табл. 3.1.8

1	2	3	4
Лушпина, см <sup>3</sup>	Контрольна група	9,08±0,97	0,14
	Діти з РС	8,70±1,04	
Лушпина, %	Контрольна група	0,62 (0,59; 0,69)	0,38
	Діти з РС	0,63 (0,57; 0,66)	
Лушпина права, см <sup>3</sup>	Контрольна група	4,50±0,49	0,14
	Діти з РС	4,31±0,53	
Лушпина права, %	Контрольна група	0,31 (0,29; 0,34)	0,37
	Діти з РС	0,31 (0,29; 0,33)	
Лушпина ліва, см <sup>3</sup>	Контрольна група	4,57±0,48	0,16
	Діти з РС	4,39±0,56	
Лушпина ліва, %	Контрольна група	0,32 (0,30; 0,35)	0,44
	Діти з РС	0,31 (0,29; 0,33)	
Бліда куля, см <sup>3</sup>	Контрольна група	2,59±0,30	0,11
	Діти з РС	2,44±0,45	
Бліда куля, %	Контрольна група	0,18 (0,17; 0,19)	0,11
	Діти з РС	0,18 (0,16; 0,19)	
Права бліда куля, см <sup>3</sup>	Контрольна група	1,29±0,15	0,06
	Діти з РС	1,20±0,24	
Права бліда куля, %	Контрольна група	0,09 (0,08; 0,10)	0,07
	Діти з РС	0,09 (0,08; 0,09)	
Ліва бліда куля, см <sup>3</sup>	Контрольна група	1,30±0,16	0,22
	Діти з РС	1,24±0,23	
Ліва бліда куля, %	Контрольна група	0,09 (0,09; 0,10)	0,43
	Діти з РС	0,09 (0,08; 0,10)	

Примітки:

\*- залежно від типу розподілу дані наведено у форматі  $M \pm SD$  або  $Me$  (25%; 75%);

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

Також не було встановлено достовірно значущих різниць між правою та лівою гемісферою мозку стосовно вищевказаних структур у групі дітей, хворих на РС, та в контрольній групі – об'єм правого хвостатого ядра становив  $3,88 \pm 0,49$   $\text{см}^3$  та  $4,08 \pm 0,56$   $\text{см}^3$  ( $p=0,14$ ), об'єм лівого хвостатого ядра -  $3,83 \pm 0,49$   $\text{см}^3$  та  $4,08 \pm 0,55$   $\text{см}^3$  ( $p=0,06$ ) відповідно для першої та другої згаданих груп дітей. Аналогічною була ситуація з лушпинами та блідими кулями – об'єм правої лушпини становив  $4,31 \pm 0,53$   $\text{см}^3$  для дітей, хворих на РС та  $4,39 \pm 0,56$   $\text{см}^3$  ( $p=0,14$ ) для контрольної групи, лівої лушпини -  $4,39 \pm 0,56$  та  $4,57 \pm 0,48$  ( $p=0,16$ ); правої блідої кулі -  $1,20 \pm 0,24$  та  $1,29 \pm 0,15$  ( $p=0,06$ ), лівої блідої кулі -  $1,24 \pm 0,23$  та  $1,30 \pm 0,16$  ( $p=0,22$ ) відповідно.

У таблиці 3.1.9 представлено порівняння середніх значень макропоказників волюметрії проміжного мозку у дітей, хворих на РС, та у контрольній групі.

Аналізуючи дані таблиці 3.1.9, вдалося виявити найбільшу кількість достовірних змін показників волюметрії між групою дітей, хворих на РС, та контрольною групою. Вищевказані відмінності спостерігались у групі структур, що відносяться до сірої речовини підкірки великих півкуль та проміжного мозку, зокрема у таламусі.

В обидвох таламусах показники волюметрії у групі дітей, хворих на РС, були меншими за такі значення у контрольній групі, і ця відмінність була статистично значущою як у абсолютних значеннях так і у відносних (рис. 3.1.7). Достовірна різниця спостерігалася також як у правому, так і у лівому таламусах: для правого середнє значення становило  $5,43$  ( $5,05$ ;  $5,97$ )  $\text{см}^3$  порівняно з  $5,97$  ( $5,69$ ;  $6,43$ )  $\text{см}^3$  у контрольній групі ( $p=0,01$ ); а лівого -  $5,63 \pm 0,93$   $\text{см}^3$  порівняно з  $6,08 \pm 0,49$   $\text{см}^3$  у контрольній групі ( $p=0,01$ ).

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії проміжного мозку у групі дітей, хворих на РС, порівняно з контрольною групою

Показник	Групи обстежених	Середні значення*	p
Таламус, см <sup>3</sup>	Контрольна група	12,00±1,18	0,02**
	Діти з РС	11,09±1,83	
Таламус, %	Контрольна група	0,84±0,07	0,01**
	Діти з РС	0,78±0,11	
Правий таламус, см <sup>3</sup>	Контрольна група	5,92±0,77	0,01**
	Діти з РС	5,45±0,95	
Правий таламус, %	Контрольна група	0,42±0,05	0,01**
	Діти з РС	0,38±0,06	
Лівий таламус, см <sup>3</sup>	Контрольна група	6,08±0,49	0,01**
	Діти з РС	5,63±0,93	
Лівий таламус, %	Контрольна група	0,43±0,03	<0,00**
	Діти з РС	0,40±0,06	

Примітки:

1. \*- дані наведено у форматі M±SD;
2. \*\*- достовірна різниця показників поміж групами (p<0,05).

Саме атрофія таламуса, виявлена вже на цьому етапі аналізу, підтверджує його високу чутливість як нейровізуалізаційного маркера РС у дитячому віці. Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про раннє залучення глибоких відділів сірої речовини при РС та підкреслюють доцільність включення показників об'єму таламуса до переліку ключових маркерів динамічного спостереження.

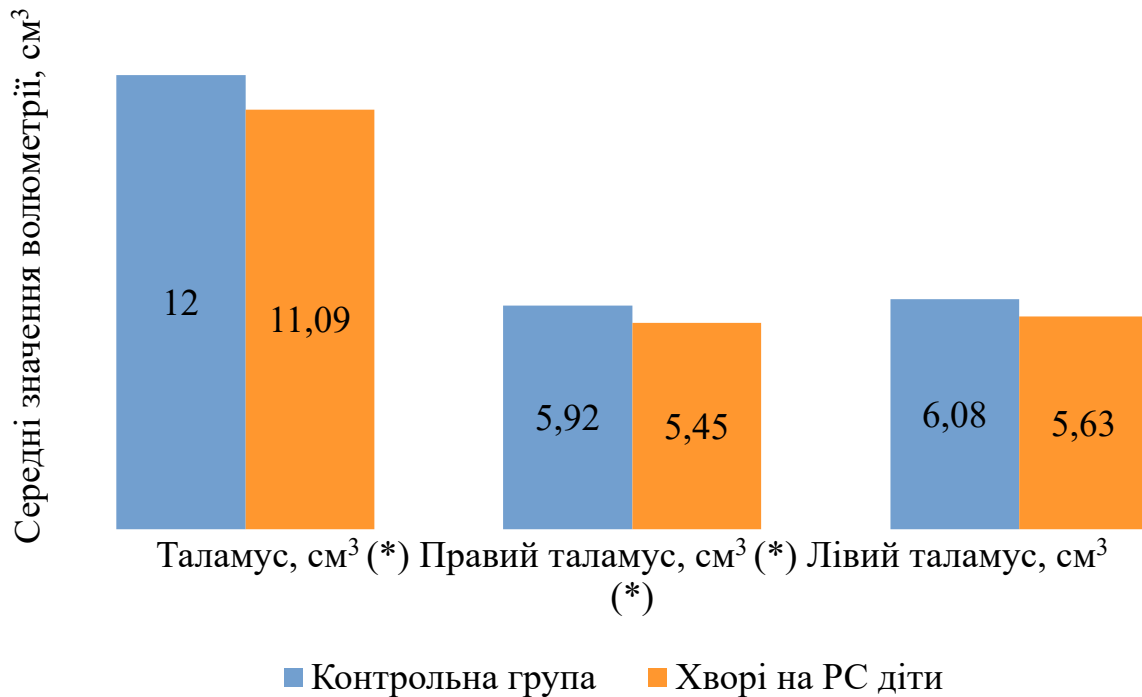


Рисунок 3.1.7. Середні значення волюметрії таламуса у групі дітей, хворих на РС, та у контрольній групі, см<sup>3</sup>

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

### 3.1.5. Зміни показників волюметрії лімбічної системи у дітей, хворих на розсіяний склероз

У таблиці 3.1.10 представлено порівняння середніх значень макропоказників волюметрії структур лімбічної системи головного мозку у дітей, хворих на РС, та у контрольній групі.

Таблиця 3.1.10

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії структур лімбічної системи головного мозку у дітей, хворих на РС, порівняно з контрольною групою

Показник	Групи обстежених	Середні значення*	p
1	2	3	4
Гіпокамп, см <sup>3</sup>	Контрольна група	7,37±0,99	0,03**
	Діти з РС	7,91±0,90	

Продовження табл. 3.1.10

1	2	3	4
Гіпокамп, %	Контрольна група	0,52±0,06	0,01**
	Діти з РС	0,56±0,05	
Правий гіпокамп, см <sup>3</sup>	Контрольна група	3,67±0,58	0,04**
	Діти з РС	3,97±0,46	
Правий гіпокамп, %	Контрольна група	0,26±0,04	0,01**
	Діти з РС	0,28±0,03	
Лівий гіпокамп, см <sup>3</sup>	Контрольна група	3,70±0,47	0,049**
	Діти з РС	3,94±0,45	
Лівий гіпокамп, %	Контрольна група	0,26±0,03	0,03**
	Діти з РС	0,28±0,02	
Мигдалина, см <sup>3</sup>	Контрольна група	1,62±0,30	0,10
	Діти з РС	1,74±0,25	
Мигдалина, %	Контрольна група	0,11±0,02	0,08
	Діти з РС	0,12±0,02	
Права мигдалина, см <sup>3</sup>	Контрольна група	0,82±0,15	0,16
	Діти з РС	0,88±0,15	
Права мигдалина, %	Контрольна група	0,06±0,01	0,29
	Діти з РС	0,06±0,01	
Ліва мигдалина, см <sup>3</sup>	Контрольна група	0,79±0,16	0,07
	Діти з РС	0,86±0,11	
Ліва мигдалина, %	Контрольна група	0,06±0,01	0,18
	Діти з РС	0,06±0,01	
Прилегле ядро, см <sup>3</sup>	Контрольна група	0,74±0,14	0,16
	Діти з РС	0,69±0,15	

1	2	3	4
Прилегле ядро, %	Контрольна група	0,05±0,01	0,20
	Діти з РС	0,05±0,01	
Праве прилегле ядро, см <sup>3</sup>	Контрольна група	0,36±0,08	0,07
	Діти з РС	0,33±0,07	
Праве прилегле ядро, %	Контрольна група	0,02±0,01	0,61
	Діти з РС	0,02±0,01	
Ліве прилегле ядро, см <sup>3</sup>	Контрольна група	0,384±0,068	0,19
	Діти з РС	0,359±0,083	
Ліве прилегле ядро, %	Контрольна група	0,03±0,01	0,08
	Діти з РС	0,02±0,01	

Примітки:

\*- дані наведено у форматі M±SD;

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами (p<0,05).

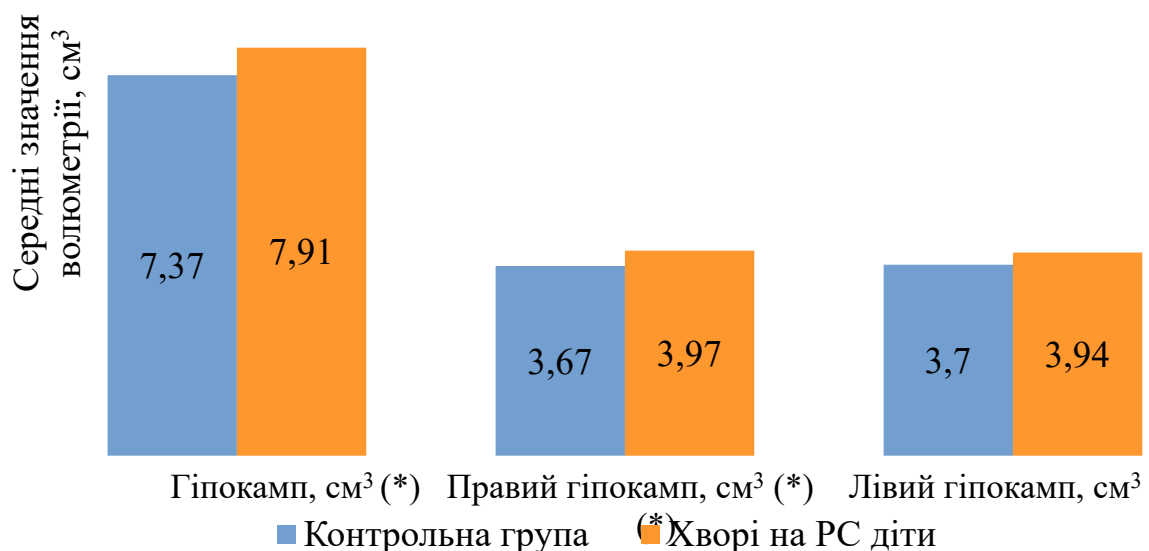


Рисунок 3.1.8. Середні значення волюметрії гіпокампу у дітей, хворих на РС, та у контрольній групі, см<sup>3</sup>

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами (p<0,05).

Із трьох відділів лімбічної системи, що досліджувались, зміни виявлено у гіпокампі. Так, показники волюметрії у групі дітей хворих на РС були статистично значущо більшими за показники контрольної групи: загальний об'єм гіпокампів у групі дітей, хворих на РС становив  $7,91 \pm 0,90$  см<sup>3</sup>, і був достовірно більшим у порівнянні з контролем  $7,37 \pm 0,99$  см<sup>3</sup> ( $p=0,03$ ). При цьому, достовірне збільшення спостерігалось як для правої так і лівої симетричних ділянок.

Натомість, показники волюметрії мигдалин та прилеглих ядер не мали значущих відмінностей у групі дітей, хворих на РС, порівняно із контрольною групою:  $1,74 \pm 0,25$  см<sup>3</sup> проти  $1,62 \pm 0,30$  см<sup>3</sup> ( $p=0,1$ ) у мигдалинах та  $0,69 \pm 0,15$  см<sup>3</sup> проти  $0,74 \pm 0,14$  см<sup>3</sup> ( $p=0,16$ ) у прилеглих ядрах. Відсутність достовірної різниці показників волюметрії мигдалин та прилеглих ядер спостерігалась як справа та і зліва (табл. 3.1.7, рис. 3.1.8).

### Висновки до розділу 3.1

1. У групі дітей, хворих на РС не виявлено достовірної кореляції між важкістю стану за шкалою EDSS та синдромами дебюту цього захворювання, його провідними неврологічними синдромами та кількістю провідних клінічних патологічних синдромів.

2. Натомість, виявлено достовірне симетричне зменшення об'єму мозкової тканини обох гемісфер великого мозку: об'єм правої гемісфери зменшився на  $37,0 \pm 2,7$  см<sup>3</sup> ( $p=0,013$ ), лівої — на  $34,3 \pm 2,4$  см<sup>3</sup> ( $p=0,015$ ), що у відносному вираженні становить 4.9% та 4.5% відповідно. Ці дані вказують на симетричне зменшення об'єму мозкової тканини обох гемісфер великого мозку у дітей із РС.

3. Система циркуляції ліквору у групі дітей, хворих на РС демонструє достовірне симетричне збільшення об'єму як за абсолютними, так і за відносними показниками волюметрії у порівнянні з контрольною групою, натомість абсолютні та відносні показники волюметрії шлуночків головного мозку достовірної різниці не продемонстрували.

4. Встановлено достовірне зменшення показників волюметрії структур проміжного мозку для групи дітей, хворих на РС, а саме в таламусі, у порівнянні з такими в контрольній групі.

5. Для структур лімбічної системи встановлено достовірне збільшення об'єму гіпокампів у групі дітей, хворих на РС у порівнянні з контрольною групою.

Результати власних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Оцінка об'єму структур головного мозку у хворих на множинний склероз дітей як можливий маркер радіологічних критеріїв діагностики хвороби. Праці Наукового товариства імені Шевченка. Медичні науки 2025, 1(77). DOI: 10.25040/ntsh2025.01.12

### 3.2. ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ДІТЕЙ ТА ЇЇ КОРЕЛЯЦІЯ З ПОКАЗНИКАМИ ВОЛЮМЕТРІЇ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Було проведено опитування 39-ти хворих на РС дітей за анкетною PedsQL 4.0, що включає опитування окремо як дітей так і їхніх батьків. Анкета PedsQL 4.0 складається з наступних блоків: фізичне функціонування, емоційне функціонування, соціальне функціонування та функціонування в школі. Блок “Фізичне функціонування” містить 8 запитань, а отриманий індекс (середнє арифметичне отриманих балів) свідчить про якість фізичного здоров’я дитини. Натомість, блоки “Емоційне функціонування”, “Соціальне функціонування” та “Функціонування в школі”, що містять по 5 запитань кожний були об’єднані в групу “Психо-соціальне здоров’я”, де індекс (середнє арифметичне відповіді на 15 запитань) слугував оцінкою якості психо-соціального здоров’я дитини. Отже, кожній дитині та одному з її батьків було запропоновано відповісти на 23 запитання, обравши одну з відповідей: 0 – ніколи, 1 – майже ніколи, 2 – часто, 3 – дуже часто, 4 – майже завжди. При оцінці якості життя загалом і фізичного та психо-соціального здоров’я окремо використовувалася пряма залежність – більшому індексу відповідала вища якість життя дитини.

У таблиці 3.2.1 наведено середні значення показників якості життя у хворих на РС дітей за опитувальником PedsQL 4.0.

Таблиця 3.2.1

Середні значення показників якості життя у хворих на РС дітей за опитувальником PedsQL 4.0

Показник	Група	Результати*	p
1	2	3	4
Загальний індекс якості життя	Опитування батьків	72,45±9,79	< 0,001**
	Опитування дітей	81,05±11,13	

Продовження табл. 3.2.1

1	2	3	4
Індекс фізичного здоров'я	Опитування батьків	77,03±13,79	< 0,01**
	Опитування дітей	84,64±13,48	
Індекс психо-соціального здоров'я	Опитування батьків	70,00±9,49	< 0,001**
	Опитування дітей	79,10±10,10	

Примітки:

\*- дані наведено у форматі M±SD;

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами (p<0,05).

Аналізуючи отримані результати описової статистики показників якості життя PedsQL 4.0 двох зазначених груп як в цілому, так і по окремих блоках (індекс фізичного здоров'я та індекс психо-соціального здоров'я), відзначається зменшення значень всіх показників при оцінці стану дітей їхніми батьками, у порівнянні із оцінкою особисто хворими на РС дітьми.

В усіх блоках ця різниця була статистично достовірною (табл. 3.2.1). Найбільша різниця середніх показників встановлена у блоці “Індекс психо-емоційного здоров'я” – за цим показником дорослі оцінювали на 9,18 балів нижчою якість життя дитини за оцінку особисто дітьми (95% ДІ: 6,82 – 17,79).

У таблиці 3.2.2 наведено показники загального індексу якості життя хворих на РС дітей залежно від тяжкості їх стану за шкалою EDSS.

Таблиця 3.2.2

Показники загального індексу якості життя хворих на РС дітей залежно від тяжкості їх стану за шкалою EDSS

Показник	Група	Значення R Спірмана
1	2	3
Загальний індекс якості життя	Опитування батьків	-0,49*
	Опитування дітей	-0,41*

## Продовження табл. 3.2.2

1	2	3
Індекс фізичного здоров'я	Опитування батьків	-0,51*
	Опитування дітей	-0,45*
Індекс психо-соціального здоров'я	Опитування батьків	-0,35*
	Опитування дітей	-0,34*

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи дані таблиці 3.2.2 виявлено, що як у дорослих, так і у дітей, результати загального індексу якості життя в цілому та по групах окремо (індекс фізичного здоров'я, індекс психо-соціального здоров'я) мали зворотній кореляційний зв'язок із показниками шкали EDSS. Зокрема, при вищому показнику EDSS спостерігалось зниження індексів якості життя, що було статистично достовірним як по відношенню до загального індексу якості життя, так і до індексів фізичного та психо-соціального здоров'я.

У таблицях 3.2.3. та 3.2.4 наведено дані про зміни загального індексу якості життя у дітей, хворих на РС за опитувальником PedsQL 4.0 залежно від змін макропоказників волюметрії головного мозку.

Таблиця 3.2.3

Зміни загального індексу якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 залежно від волюметрії макропоказників головного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування батьків, значення R Спірмана
1	2	3
Біла речовина, см <sup>3</sup>	0,37*	0,02
Біла речовина, %	0,44*	-0,03
Сіра речовина, см <sup>3</sup>	-0,06	-0,14
Сіра речовина, %	-0,08	0,06

## Продовження табл. 3.2.3

1	2	3
Система циркуляції ліквору, см <sup>3</sup>	-0,26	-0,04
Система циркуляції ліквору, %	-0,33*	0,00
Тканини мозку, см <sup>3</sup>	0,14	-0,01
Тканини мозку, %	0,33*	0,00
Загальний об'єм мозку, см <sup>3</sup>	-0,04	-0,08

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

При оцінці кореляційних зв'язків загального індексу якості життя за шкалою PedsQL 4.0 із результатами волюметрії макропоказників головного мозку було виявлено кореляцію виключно при опитуванні хворих на РС дітей. Це стосувалося окремих макропоказників волюметрії головного мозку, структур стовбура головного мозку та мозочка, системи циркуляції ліквору, проміжного мозку та лімбічної системи.

Таблиця 3.2.4

Зміни загального індексу якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 залежно від волюметрії макропоказників півкуль головного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей,	Опитування батьків,
	значення R Спірмана	значення R Спірмана
1	2	3
Півкулі, см <sup>3</sup>	0,14	-0,01
Півкулі, %	0,30	0,00
Сіра речовина півкуль, см <sup>3</sup>	0,00	-0,09
Сіра речовина півкуль, %	0,03	0,12
Біла речовина півкуль, см <sup>3</sup>	0,32	0,00
Біла речовина півкуль, %	0,42*	-0,07

Продовження табл. 3.2.4

Права півкуля, см <sup>3</sup>	0,17	0,01
Права півкуля, %	0,37*	0,11
Сіра речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	0,03	-0,08
Сіра речовина правої півкулі, %	0,09	0,19
Біла речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	0,35*	0,06
Біла речовина правої півкулі, %	0,45*	0,00
Ліва півкуля, см <sup>3</sup>	0,10	-0,05
Ліва півкуля, %	0,20	-0,08
Сіра речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	0,00	-0,08
Сіра речовина лівої півкулі, %	-0,03	0,08
Біла речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	0,30	-0,04
Біла речовина лівої півкулі, %	0,36*	-0,15

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

Так, із макропоказників волюметрії півкуль головного мозку можна виділити статистично достовірні значення кореляції між загальним індексом якості життя та абсолютним і відносним показниками об'єму білої речовини головного мозку із позитивним значенням коефіцієнта кореляції R Спірмана, що становив, зокрема, 0,35 у абсолютного та 0,45 у відносного показника об'єму білої речовини півкуль (табл. 3.2.3, 3.2.4, рис. 3.2.1).

Тобто, при збільшенні показників волюметрії білої речовини головного мозку у хворих на РС дітей був вищий загального індексу якості життя. Також слід зазначити, що значущих кореляційних зв'язків між результатами волюметрії макропоказників білої речовини півкуль головного мозку хворих на РС дітей та індексом якості життя за результатами опитування батьків встановити не вдалося.

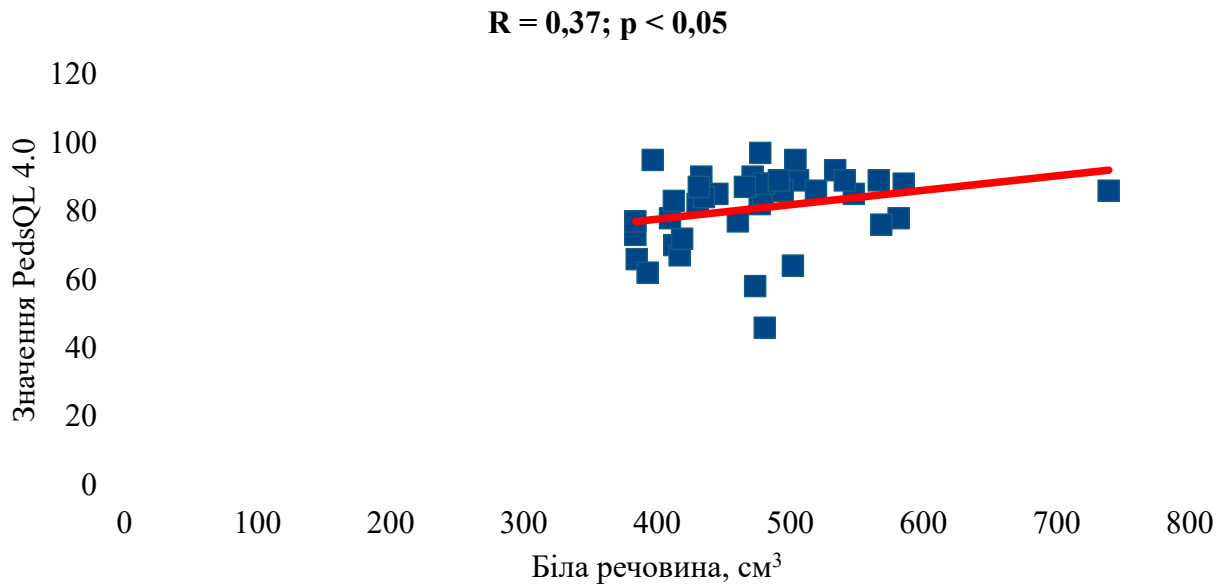


Рисунок 3.2.1. Кореляція між показниками волюметрії білої речовини головного мозку та загального індексу якості життя у хворих на РС дітей за шкалою PedsQL 4.0

У таблиці 3.2.5 представлено зміни загального індексу якості життя за шкалою PedsQL 4.0 залежно від макропоказників мозочка та стовбура головного мозку у хворих на РС дітей.

При аналізі результатів дослідження виявлено результати, подібні до таких як при аналізі макропоказників головного мозку та півкуль головного мозку. Зокрема, встановлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між значеннями загального індексу якості життя та абсолютними і відносними показниками волюметрії білої речовини мозочка, а також волюметрією стовбура головного мозку у дітей із РС.

Максимальні значення коефіцієнту кореляції R Спірмана при порівнянні із загальним індексом якості життя встановлено для абсолютного значення білої речовини мозочка (0,52), об'єму білої речовини лівої та правої півкуль – 0,49 та 0,54 відповідно (табл. 3.2.5, рис. 3.2.2).

У таблиці 3.2.6 відображено зміни загального індексу якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 залежно від макропоказників волюметрії шлуночкової системи головного мозку у хворих на РС дітей.

Таблиця 3.2.5

Зміни загального індексу якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії мозочка та стовбура головного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування батьків, значення R Спірмана
Мозочок, см <sup>3</sup>	0,06	-0,08
Мозочок, %	0,13	0,04
Мозочок сіра речовина, см <sup>3</sup>	-0,21	-0,28
Мозочок сіра речовина, %	-0,28	-0,16
Мозочок біла речовина, см <sup>3</sup>	0,52*	0,24
Мозочок біла речовина, %	0,48*	0,28
Права півкуля, см <sup>3</sup>	0,01	-0,08
Права півкуля, %	0,11	0,07
Сіра речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	-0,21	-0,24
Сіра речовина правої півкулі, %	-0,26	-0,13
Біла речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	0,49*	0,29
Біла речовина правої, півкулі, %	0,42*	0,25
Ліва півкуля, см <sup>3</sup>	0,10	-0,06
Ліва півкуля, %	0,13	0,03
Сіра речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	-0,23	-0,29
Сіра речовина лівої півкулі, %	-0,26	-0,14
Біла речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	0,54*	0,26
Біла речовина лівої півкулі, %	0,52*	0,29
Асиметрія мозочка	-0,03	0,10
Стовбур мозку, см <sup>3</sup>	0,34*	0,13
Стовбур мозку, %	0,38*	0,18

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами (p<0,05).

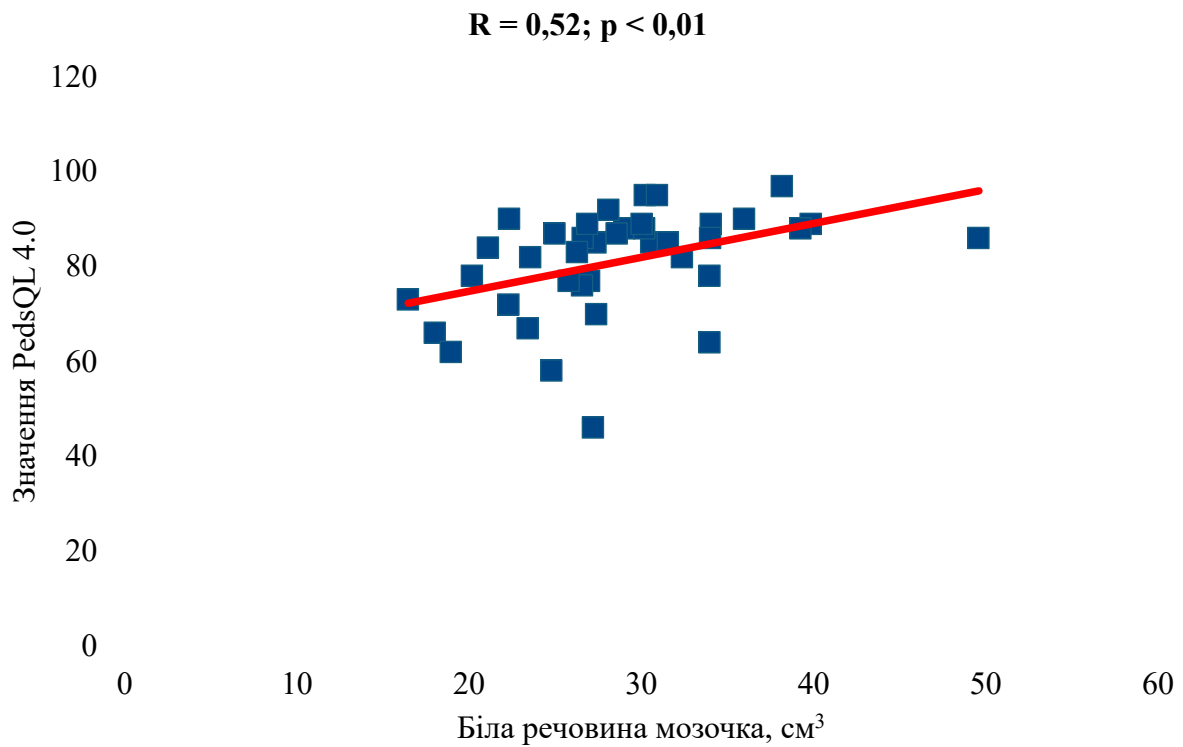


Рис 3.2.2. Кореляція показників волюметрії білої речовини мозочка та якості життя у хворих на РС дітей за шкалою PedsQL 4.0

Таблиця 3.2.6

Зміни загального індексу якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 залежно від макропоказників волюметрії шлуночкової системи головного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування батьків, значення R Спірмана
Бічні шлуночки см <sup>3</sup>	-0,44*	-0,12
Бічні шлуночки %	-0,44*	-0,09
Правий шлуночок см <sup>3</sup>	-0,42*	-0,16
Правий шлуночок %	-0,44*	-0,15
Лівий шлуночок см <sup>3</sup>	-0,40*	-0,04
Лівий шлуночок %	-0,40*	-0,04

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

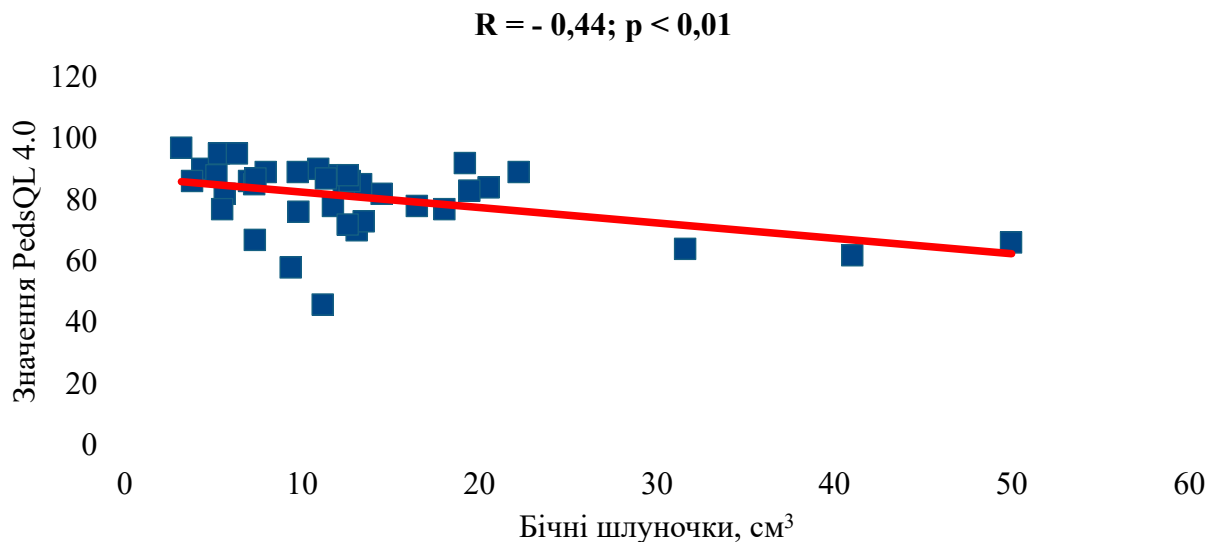


Рисунок 3.2.3. Кореляція показників волюметрії бічних шлуночків у хворих на РС дітей та загального індексу якості життя за опитувальником PedsQL 4.0

При аналізі результатів таблиці 3.2.6 виявлено низку достовірних зворотніх кореляційних зв'язків при аналізі опитувальника хворих на РС дітей. При цьому, значення індексу кореляції R Спірмана загального індексу якості життя із абсолютними та відносними значеннями показників волюметрії шлуночкової системи коливалися від -0,40 до -0,44. Тобто, при збільшенні показників волюметрії всіх параметрів шлуночкової системи спостерігалися нижчі значення загального індексу якості життя. Таке зворотнє співвідношення можна пояснити патофізіологічним механізмом втрати об'єму мозкової тканини, що зазвичай супроводжується компенсаторним розширенням шлуночкової системи. При цьому, саме ділянки навколо шлуночків відповідають за когнітивне та емоційне функціонування. Таким чином, зниження загального індексу якості життя у хворих на РС дітей може бути пов'язане з непрямими ознаками структурної атрофії центральної нервової системи, що відображено у показниках волюметрії шлуночкової системи (табл. 3.2.6, рис. 3.2.3).

У таблиці 3.2.7 наведено зміни загального індексу якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії екстрапірамідної системи головного мозку у хворих на РС дітей.

Таблиця 3.2.7

Зміни показників загального індексу якості життя за опитувальником PESQL 4.0 залежно від волюметрії екстрапірамідної системи головного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування батьків, значення R Спірмана
1	2	3
Хвостате ядро, см <sup>3</sup>	0,19	-0,02
Хвостате ядро, %	0,17	0,00
Хвостате ядро праве, см <sup>3</sup>	0,15	-0,05
Хвостате ядро праве, %	0,14	-0,01
Хвостате ядро ліве, см <sup>3</sup>	0,17	-0,05
Хвостате ядро ліве, %	0,18	0,01
Асиметрія хвостатого ядра	-0,08	-0,01
Лушпина, см <sup>3</sup>	0,24	-0,07
Лушпина, %	0,20	-0,02
Лушпина права, см <sup>3</sup>	0,34*	0,07
Лушпина права, %	0,28	0,09
Лушпина ліва, см <sup>3</sup>	0,17	-0,13
Лушпина ліва, %	0,14	-0,06

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

При аналізі результатів дослідження наведених у таблиці 3.2.7 статистично значимих змін кореляції загального індексу якості життя хворих на РС дітей із волюметрією екстрапірамідної системи головного мозку не виявлено. Єдине достовірне значення коефіцієнту кореляції виявлено між загальним індексом якості життя хворих на РС дітей та волюметрією правої лушпини – встановлено достовірний прямий зв'язок із коефіцієнтом кореляції 0,34.

У таблиці 3.2.8 представлено зміни індексу якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії проміжного мозку у хворих на РС дітей.

Оцінюючи дані таблиці 3.2.8, виявили низку достовірних прямих кореляційних зв'язків. Так, значення коефіцієнту кореляції R Спірмана загального коефіцієнту якості життя із абсолютними та відносними значеннями показників волюметрії проміжного мозку коливалися в межах від 0,33 до 0,54. Тобто, при збільшенні показників волюметрії всіх параметрів таламуса спостерігався вищий загальний індекс якості життя у хворих на РС дітей. Слід зазначити, що позитивний кореляційний зв'язок волюметричних показників таламуса із загальним коефіцієнтом якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 серед дітей має найбільші показники коефіцієнта кореляції у порівнянні із іншими відділами центральної нервової системи. Водночас, статично значимих кореляційних зв'язків між показниками волюметрії та загальним індексом якості життя за результатами опитування батьків не виявлено.

Таблиця 3.2.8

Зміни індексу якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії проміжного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування батьків, значення R Спірмана
Таламус, см <sup>3</sup>	0,45*	0,01
Таламус, %	0,50*	0,02
Правий таламус, см <sup>3</sup>	0,48*	0,05
Правий таламус, %	0,54*	0,09
Лівий таламус, см <sup>3</sup>	0,33*	-0,14
Лівий таламус, %	0,38*	-0,09

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами (p<0,05).

У таблиці 3.2.9 відображено зміни показників волюметрії лімбічної системи у хворих на РС дітей залежно від загального індексу якості життя хворих на РС дітей за опитувальником PedsQL 4.0.

При аналізі результатів дослідження кореляції загального індексу якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 серед дітей із волюметрією структур лімбічної системи (табл. 3.2.9) виявили достовірні прямі зв'язки між показниками волюметрії прилеглого ядра та загальним індексом якості життя. При цьому, значення коефіцієнту кореляції R Спірмана загального індексу якості життя із абсолютними та відносними значеннями показників волюметрії прилеглого ядра коливалися в межах від 0,17 до 0,37. Тобто, при більшому значенні показників волюметрії прилеглого ядра у хворих на РС дітей спостерігався вищий загальний індекс якості життя. Інші відділи лімбічної системи не мали достовірної кореляції із значеннями загального індексу якості життя. Також не було виявлено достовірних кореляційних зв'язків у порівнянні із результатами опитування батьків.

Таблиця 3.2.9

Зміни загального коефіцієнта якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії лімбічної системи у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування батьків, значення R Спірмана
1	2	3
Гіпокамп, см <sup>3</sup>	-0,01	-0,16
Гіпокамп, %	-0,12	-0,14
Правий гіпокамп, см <sup>3</sup>	-0,05	-0,18
Правий гіпокамп, %	-0,13	-0,15
Лівий гіпокамп, см <sup>3</sup>	0,01	-0,16
Лівий гіпокамп, %	-0,06	-0,12
Асиметрія гіпокампу	-0,12	-0,02

Продовження табл. 3.2.9

1	2	3
Мигдалина, см <sup>3</sup>	0,03	-0,18
Мигдалина, %	0,01	-0,14
Права мигдалина, см <sup>3</sup>	-0,07	-0,19
Права мигдалина, %	-0,07	-0,16
Ліва мигдалина, см <sup>3</sup>	0,12	-0,16
Ліва мигдалина, %	0,24	-0,03
Асиметрія мигдалини	-0,19	-0,09
Прилегле ядро, см <sup>3</sup>	0,37*	-0,08
Прилегле ядро, %	0,35*	-0,06
Праве прилегле ядро, см <sup>3</sup>	0,36*	-0,06
Праве прилегле ядро, %	0,17	-0,04
Ліве прилегле ядро, см <sup>3</sup>	0,32*	-0,11
Ліве прилегле ядро, %	0,35*	0,02

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.1. Зміни індексу фізичного здоров'я залежно від показників волюметрії структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз дітей

При аналізі результатів дослідження кореляції індексу фізичного здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 та волюметричними показниками структур головного мозку виявлено прямі кореляційні зв'язки показників волюметрії білої речовини півкуль, мозочка, таламуса та шлуночкової системи мозку. При цьому, ця закономірність стосується лише результатів анкетування хворих на РС дітей. При оцінці результатів анкетування їхніх батьків достовірно значимих кореляцій не виявлено.

У таблиці 3.2.10 наведено зміни індексу фізичного здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від макропоказників волюметрії білої речовини головного мозку, а у таблиці 3.2.11 – залежно від зміни показників волюметрії мозочка у хворих на РС дітей.

При аналізі результатів дослідження кореляції індексу фізичного здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 серед дітей із волюметрією структур стовбура головного мозку та мозочка виявлено достовірний прямий зв'язок між індексом фізичного здоров'я та показниками волюметрії білої речовини мозочка, обох його півкуль та стовбура головного мозку із максимальним значенням показника коефіцієнта кореляції R Спірмана у абсолютного значення волюметрії білої речовини лівої півкулі ( $R = 0,39$ ) та у абсолютного значення білої речовини лівої півкулі мозочка ( $R = 0,48$ ). Водночас, встановлено зворотній кореляційний зв'язок між індексом фізичного здоров'я за опитувальником PedsQL 4.0 при опитуванні дітей та показником волюметрії сірої речовини мозочка, а також між індексом фізичного здоров'я при опитуванні батьків та показником волюметрії сірої речовини мозочка (табл. 3.2.11). Тобто, збільшення показників волюметрії білої речовини головного мозку та мозочка та зниження показників волюметрії сірої речовини мозочка мало місце збільшення індексу фізичного здоров'я у дітей із РС.

Таблиця 3.2.10

Зміни індексу фізичного здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від макропоказників волюметрії білої речовини головного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування батьків, значення R Спірмана
1	2	3
Біла речовина, см <sup>3</sup>	0,36*	-0,01
Біла речовина, %	0,35*	-0,02
Біла речовина півкуль, см <sup>3</sup>	0,32*	-0,03

Продовження табл. 3.2.10

1	2	3
Біла речовина півкуль, %	0,36*	-0,02
Біла речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	0,36*	0,00
Біла речовина правої півкулі, %	0,39*	0,03

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ )

Таблиця 3.2.11

Зміни індексу фізичного здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії мозочка у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування батьків, значення R Спірмана
1	2	3
Мозочок сіра речовина, см <sup>3</sup>	-0,25	-0,35*
Мозочок сіра речовина, %	-0,46*	-0,14
Мозочок біла речовина, см <sup>3</sup>	0,44*	0,23
Мозочок біла речовина, %	0,39*	0,29
Сіра речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	-0,24	-0,33*
Сіра речовина правої півкулі, %	-0,43*	-0,13
Біла речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	0,40*	0,26
Сіра речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	-0,27	-0,35*
Сіра речовина лівої півкулі, %	-0,44*	-0,12

Продовження табл. 3.2.11

1	2	3
Біла речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	0,48*	0,25
Біла речовина лівої півкулі, %	0,42*	0,29
Стовбур мозку, см <sup>3</sup>	0,38*	0,08
Стовбур мозку, %	0,33*	0,21

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

В таблиці 3.2.12 наведено зміни індексу фізичного здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії шлуночкової системи головного мозку у хворих на РС дітей.

При аналізі результатів дослідження кореляції індексу фізичного здоров'я згідно опитувальника оцінки якості життя дітей із волюметрією структур шлуночкової системи мозку, як і у випадку із індексом загальної шкали PedsQL 4.0, виявлено достовірний зворотній зв'язок об'ємів шлуночкової системи в цілому та лівого шлуночка із коливанням коефіцієнту кореляції Спірмана в межах від -0,33 до -0,35 (табл. 3.2.12), що свідчить про зниження індексу фізичного здоров'я у хворих на РС дітей при збільшенні об'єму шлуночкової системи.

В таблиці 3.2.13 представлено зміни показників волюметрії проміжного мозку у хворих на РС дітей залежно від індексу фізичного здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0.

При оцінці результатів дослідження, що аналізували кореляцію індексу фізичного здоров'я зі шкалою якості життя хворих на РС дітей та волюметрією структур проміжного мозку (табл. 3.2.13), виявлено достовірний прямий зв'язок між загальним об'ємом таламуса та об'ємом його правої півкулі, з коефіцієнтом кореляції Спірмана в межах від 0,33 до 0,39.

Достовірних кореляційних зв'язків між індексом фізичного здоров'я хворих на РС дітей та волюметрією відділів екстрапірамідної системи не виявлено ні за опитуванням дітей, ні за опитуванням їхніх батьків.

Таблиця 3.2.12

Зміни показників індексу фізичного здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від волюметрії шлуночкової системи головного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування батьків, значення R Спірмана
Мозочок сіра речовина, см <sup>3</sup>	-0,25	-0,35*
Мозочок сіра речовина, %	-0,46*	-0,14
Мозочок біла речовина, см <sup>3</sup>	0,44*	0,23
Мозочок біла речовина, %	0,39*	0,29
Сіра речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	-0,24	-0,33*
Сіра речовина правої півкулі, %	-0,43*	-0,13
Біла речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	0,40*	0,26
Сіра речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	-0,27	-0,35*
Сіра речовина лівої півкулі, %	-0,44*	-0,12
Біла речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	0,48*	0,25
Біла речовина лівої півкулі, %	0,42*	0,29
Стовбур мозку, см <sup>3</sup>	0,38*	0,08
Стовбур мозку, %	0,33*	0,21

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2.13

Зміни показників індексу фізичного здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від волюметрії проміжного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування батьків, значення R Спірмана
1	2	3
Бічні шлуночки см <sup>3</sup>	-0,33*	-0,12

1	2	3
Бічні шлуночки %	-0,35*	-0,09
Лівий шлуночок смЗ	-0,34*	-0,09
Лівий шлуночок %	-0,35*	-0,06

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.2. Зміни індексу психо-соціального здоров'я залежно від показників волюметрії структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз дітей

При аналізі результатів дослідження кореляції індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 та волюметричними показниками структур головного мозку виявлено прямі кореляційні зв'язки показників волюметрії білої речовини півкуль головного мозку та мозочка, стовбура головного мозку, таламуса та шлуночкової системи мозку. Водночас, ця закономірність, як і при оцінці кореляції індексу фізичного здоров'я, стосується лише результатів анкетування хворих на РС дітей – при оцінці результатів анкетування їхніх батьків достовірно значимих кореляцій не було виявлено.

У таблиці 3.2.14 представлено зміни індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від макропоказників головного мозку у хворих на РС дітей.

Таблиця 3.2.14

Зміни індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від макропоказників головного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування дорослих, значення R Спірмана
1	2	3
Біла речовина, см <sup>3</sup>	0,26	0,06

1	2	3
Біла речовина, %	0,37*	0,04
Сіра речовина, см <sup>3</sup>	-0,12	-0,08
Сіра речовина, %	-0,05	0,13
Система циркуляції ліквору, см <sup>3</sup>	-0,25	-0,11
Система циркуляції ліквору, %	-0,27	-0,08
Тканини мозку, см <sup>3</sup>	0,06	0,03
Тканини мозку, %	0,27	0,08
Загальний об'єм мозку, см <sup>3</sup>	-0,12	-0,10

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

При аналізі кореляційних зв'язків між індексом психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя та волюметрією макропоказників головного мозку не виявлено чіткої відповідності щодо структур та зв'язків, які мали загальний індекс здоров'я та індекс фізичного здоров'я, за виключенням показників об'єму білої речовини головного мозку. Так, виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок відносного значення загальної білої речовини головного мозку та індексу психо-соціального здоров'я за результатами опитування дітей з коефіцієнтом кореляції Спірмана 0,37. Інших достовірних кореляційних зв'язків між індексом психо-соціального здоров'я та макропоказниками головного мозку за результатами опитування хворих на РС дітей та їхніх батьків не встановлено (табл. 3.2.14).

У таблиці 3.2.15 наведено результати зміни індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії півкуль головного мозку у хворих на РС дітей.

При оцінці кореляції індексу психо-соціального здоров'я хворих на РС дітей із волюметрією півкуль головного мозку виявлено зв'язки лише з відносними загальним об'ємом білої речовини та білої речовини правої півкулі

головного мозку, де величина коефіцієнту Спірмана становить 0,34 та 0,37 відповідно. Кореляційних зв'язків з іншими показниками волюметрії згідно результатів опитування дітей не виявлено (табл. 3.2.15).

Таблиця 3.2.15

Зміни індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії півкуль головного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування дорослих, значення R Спірмана
Півкулі, см <sup>3</sup>	0,04	0,00
Півкулі, %	0,23	0,04
Сіра речовина півкуль, см <sup>3</sup>	-0,08	-0,06
Сіра речовина півкуль, %	0,00	0,14
Біла речовина півкуль, см <sup>3</sup>	0,21	0,00
Біла речовина півкуль, %	0,34*	-0,02
Права півкуля, см <sup>3</sup>	0,07	0,04
Права півкуля, %	0,31	0,16
Сіра речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	-0,05	-0,03
Сіра речовина правої півкулі, %	0,05	0,21
Біла речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	0,25	0,09
Біла речовина правої півкулі, %	0,37*	0,05
Ліва півкуля, см <sup>3</sup>	0,00	-0,05
Ліва півкуля, %	0,14	-0,04
Сіра речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	-0,08	-0,05
Сіра речовина лівої півкулі, %	-0,04	0,11
Біла речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	0,17	-0,03
Біла речовина лівої півкулі, %	0,27	-0,10

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами (p<0,05).

У таблиці 3.2.16 представлено оцінку зміни показників волюметрії мозочка та структур стовбура головного мозку у хворих на РС дітей залежно від індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником PedsQL 4.0.

Результати дослідження, що оцінювали кореляцію індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя у дітей із РС із волюметрією структур мозочка, виявили зв'язки, подібні до тих, що спостерігалися при аналізі кореляцій з показниками волюметрії півкуль головного мозку у попередній таблиці. Так, встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок індексу психо-соціального здоров'я за результатами опитувальника хворих на РС дітей із абсолютним та відносним значеннями волюметрії білої речовини як мозочка загалом, так і правої та лівої півкуль окремо. Максимальне значення за модулем коефіцієнту кореляції Спірмана було виявлено у відносного значення білої речовини лівої півкулі мозочка ( $R=0,49$ ), відносного значення білої речовини мозочка ( $R=0,46$ ) та абсолютного значення білої речовини лівої півкулі мозочка ( $R=0,45$ ). Тобто, при вищому значенні показників волюметрії білої речовини мозочка спостерігалось збільшення індексу психо-соціального здоров'я хворих на РС дітей (табл. 3.2.16).

Таблиця 3.2.16

Зміни індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії мозочка та стовбура головного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування дорослих, значення R Спірмана
1	2	3
Мозочок, см <sup>3</sup>	0,04	0,06
Мозочок, %	0,24	0,18
Мозочок сіра речовина, см <sup>3</sup>	-0,18	-0,14
Мозочок сіра речовина, %	-0,11	0,00
Мозочок біла речовина, см <sup>3</sup>	0,44*	0,28

Продовження табл. 3.2.16

1	2	3
Мозочок біла речовина, %	0,46*	0,31
Права півкуля, см <sup>3</sup>	0,01	0,04
Права півкуля, %	0,23	0,18
Сіра речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	-0,17	-0,13
Сіра речовина правої півкулі, %	-0,08	0,01
Біла речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	0,40*	0,32
Біла речовина правої, півкулі, %	0,42*	0,31
Ліва півкуля, см <sup>3</sup>	0,06	0,09
Ліва півкуля, %	0,22	0,17
Сіра речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	-0,21	-0,13
Сіра речовина лівої півкулі, %	-0,10	0,04
Біла речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	0,45*	0,28
Біла речовина лівої півкулі, %	0,49*	0,30
Асиметрія мозочка	0,09	0,03
Стовбур мозку, см <sup>3</sup>	0,22	0,11
Стовбур мозку, %	0,35*	0,16

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

В таблиці 3.2.17 наведено зміни індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії шлуночкової системи мозку у хворих на РС дітей.

При аналізі результатів таблиці 3.2.17 встановлено достовірний зворотній зв'язок між усіма показниками волюметрії шлуночкової системи та індексом психо-соціального здоров'я згідно результатів опитування хворих на РС дітей. Слід зазначити, що подібні результати визначаються при порівнянні показників об'єму шлуночків із загальним індексом якості життя та індексом фізичного

здоров'я. Тобто, зростання об'ємів шлуночкової системи супроводжувалось низьким індексом психо-соціального здоров'я хворих на РС дітей.

Таблиця 3.2.17

Зміни індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії шлуночкової системи мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування дорослих, значення R Спірмана
Бічні шлуночки см <sup>3</sup>	-0,41*	-0,20
Бічні шлуночки %	-0,40*	-0,19
Правий шлуночок см <sup>3</sup>	-0,43*	-0,27
Правий шлуночок %	-0,43*	-0,24
Лівий шлуночок см <sup>3</sup>	-0,34*	-0,13
Лівий шлуночок %	-0,34*	-0,14

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами (p<0,05).

У таблиці 3.2.18 представлено результати зміни індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії екстрапірамідної системи головного мозку дітей із РС.

Таблиця 3.2.18

Зміни індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії екстрапірамідної системи головного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування дорослих, значення R Спірмана
1	2	3
Хвостате ядро, см <sup>3</sup>	0,12	0,05
Хвостате ядро, %	0,16	0,08

Продовження табл. 3.2.18

1	2	3
Хвостате ядро праве, см <sup>3</sup>	0,10	0,01
Хвостате ядро праве, %	0,15	0,09
Хвостате ядро ліве, см <sup>3</sup>	0,12	0,03
Хвостате ядро ліве, %	0,18	0,11
Асиметрія хвостатого ядра	-0,08	-0,09
Лушпина, см <sup>3</sup>	0,25	0,03
Лушпина, %	0,29	0,13
Лушпина права, см <sup>3</sup>	0,36*	0,17
Лушпина права, %	0,38*	0,24
Лушпина ліва, см <sup>3</sup>	0,18	-0,04
Лушпина ліва, %	0,23	0,06

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

Як видно із таблиці 3.2.18, при аналізі результатів кореляції індексу психо-соціального здоров'я за опитуванням хворих на РС дітей із волюметрією екстрапірамідної системи мозку не було виявлено значущих кореляційних зв'язків. Лише кореляція із абсолютним та відносним показником об'ємних параметрів правої лушпини була достовірною із позитивним значенням коефіцієнта кореляції, коефіцієнт Спірмана становив 0,36 та 0,38 відповідно.

У таблиці 3.2.19 представлено зміни індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії проміжного мозку у хворих на РС дітей.

Згідно представлених у таблиці 3.2.19 даних виявлено значні системні зв'язки – достовірними були показники кореляції індексу психо-соціального здоров'я із всіма параметрами волюметрії таламусів – абсолютним та відносним

значенням волюметрії таламусів в цілому, а також абсолютним та відносним значенням волюметрії правого таламуса і відносним значенням волюметрії лівого таламуса. При цьому, коефіцієнт кореляції коливався від 0,36 до 0,55. Тобто, більші об'єми таламуса корелювали з кращими показниками індексу психо-соціального здоров'я у хворих на РС дітей.

Таблиця 3.2.19

Зміни індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії проміжного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування дорослих, значення R Спірмана
Таламус, см <sup>3</sup>	0,36*	0,11
Таламус, %	0,49*	0,15
Правий таламус, см <sup>3</sup>	0,41*	0,17
Правий таламус, %	0,55*	0,24
Лівий таламус, см <sup>3</sup>	0,25	-0,05
Лівий таламус, %	0,39*	0,02

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

У таблиці 3.2.20 представлено результати зміни індексу психо-емоційного здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії лімбічної системи головного мозку у хворих на РС дітей.

Як видно із таблиці 3.2.20, при аналізі результатів дослідження кореляції індексу психо-соціального здоров'я опитувальника хворих на РС дітей із волюметрією структур лімбічної системи не було виявлено значних кореляцій, порівняно з результатами дослідження структур проміжного мозку. Серед показників волюметрії структур лімбічної системи достовірний прямий кореляційний зв'язок із індексом психо-соціального здоров'я мали лише відносні показники об'єму прилеглих ядер разом та лівого прилеглого ядра окремо. Тобто,

при збільшенні об'єму цих структур у хворих на РС дітей були вищі показники індексу психо-емоційного здоров'я.

Таблиця 3.2.20

Зміни індексу психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 залежно від показників волюметрії лімбічної системи головного мозку у хворих на РС дітей

Показник	Опитування дітей, значення R Спірмана	Опитування дорослих, значення R Спірмана
1	2	3
Гіпокамп, см <sup>3</sup>	-0,06	-0,17
Гіпокамп, %	-0,08	-0,19
Правий гіпокамп, см <sup>3</sup>	-0,11	-0,21
Правий гіпокамп, %	-0,10	-0,19
Лівий гіпокамп, см <sup>3</sup>	-0,04	-0,18
Лівий гіпокамп, %	-0,02	-0,16
Асиметрія гіпокампу	-0,15	-0,05
Мигдалина, см <sup>3</sup>	-0,01	-0,12
Мигдалина, %	0,04	-0,07
Права мигдалина, см <sup>3</sup>	-0,05	-0,13
Права мигдалина, %	-0,01	-0,08
Ліва мигдалина, см <sup>3</sup>	0,08	-0,07
Ліва мигдалина, %	0,27	0,00
Асиметрія мигдалини	-0,13	-0,07
Прилегле ядро, см <sup>3</sup>	0,27	0,05
Прилегле ядро, %	0,35*	0,10
Праве прилегле ядро, см <sup>3</sup>	0,28	0,09
Праве прилегле ядро, %	0,19	0,07

1	2	3
Ліве прилегле ядро, см3	0,24	0,01
Ліве прилегле ядро, %	0,36*	0,20

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

### Висновки до розділу 3.2

1. Було виявлено кореляційні зв'язки між показниками волюметрії структур головного мозку та індексом якості життя за результатами опитування хворих на РС дітей. Натомість, порівнюючи результати волюметрії із індексом якості життя за результатами опитування батьків хворих на РС дітей, значних кореляційних зв'язків встановити не вдалося.

2. Об'єми структур білої речовини півкуль головного мозку, мозочка та стовбура головного мозку у хворих на РС дітей мали достовірний прямий кореляційний зв'язок із загальним індексом якості життя та індексом фізичного здоров'я за опитувальником PedsQL 4.0. Водночас, при оцінці цих показників волюметрії з індексом психо-соціального здоров'я кореляція була виражено значно менше. Показники волюметрії сірої речовини мозочка мали достовірний зворотній кореляційний зв'язок з індексом фізичного здоров'я за опитувальником PedsQL 4.0 серед хворих на РС дітей.

3. Об'єми шлуночкової системи головного мозку мали достовірний зворотній кореляційний зв'язок із загальним індексом якості життя, індексами фізичного та психо-соціального здоров'я за опитувальником якості життя PedsQL 4.0 серед хворих на РС дітей. Виявлений нами достовірний зворотний зв'язок між показниками індексів якості життя та об'ємами шлуночкової системи у хворих на РС дітей може вказувати на важливу роль в механізмах розвитку цього захворювання нейродегенеративних процесів. Зміни показників волюметрії шлуночкової системи можуть слугувати прогностичним маркером клінічного перебігу РС та використовуватися при оцінці ефективності його лікування.

4. Зміни об'єму лушпини носили достовірний прямий кореляційний зв'язок із загальним індексом якості життя та індексом психо-соціального здоров'я у пацієнтів педіатричної групи із РС.

5. Показники усіх параметрів волюметрії проміжного мозку мали достовірний прямий кореляційний зв'язок із загальним індексом якості життя, індексами фізичного та психо-соціального здоров'я за опитувальником PedsQL 4.0 серед хворих на РС дітей та були виражені найбільше серед усіх показників досліджуваних нами мозкових структур. Це може свідчити про те, що саме структури проміжного мозку, зокрема таламуси, одними з перших уражаються при прогресуванні РС, а результати їхньої волюметрії можуть бути морфометричним показником прогресування захворювання при проведенні динамічних обстежень.

6. Кореляційні зв'язки між об'ємними змінами структур лімбічної системи головного мозку та показниками індексів якості життя у дітей із РС за опитувальником PedsQL 4.0 не простежувалися, за виключенням прилеглого ядра. Було встановлено прямий кореляційний зв'язок між його волюметриєю та усіма індексами якості життя обстежених нами пацієнтів – загальним індексом якості життя, індексами фізичного та психо-соціального здоров'я.

7. Найвищі значення прямого коефіцієнта кореляції із індексами опитувальника якості життя було виявлено щодо зв'язку з проміжним мозком, білою речовиною мозку та білою речовиною мозочка. Натомість, найвищі значення зворотного кореляційного зв'язку було визначено щодо системи циркуляції ліквору.

Результати власних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Зв'язок між показниками волюметрії головного мозку та якістю життя у хворих на розсіяний склероз дітей: кореляційний аналіз та нейробіологічні основи. Український вісник психоневрології. 2025; 4(125):34-39. DOI: 10.36927/2079-0325-V33-is4-2025-4

2. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Кореляції волюметрії структур головного мозку з індексами якості життя хворих на РС дітей: зосередження на шлуночковій та стріопалідарній системах. Український неврологічний журнал. 2025;(3-4):45-50. DOI: 10.30978/UNJ2025-3-4-45

### 3.3. РЕГІОНАЛЬНІ ВОЛЮМЕТРИЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ В ДЕБЮТІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ ЙОГО КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ

Серед 20-ти обстежених нами хворих на РС в дебюті цього захворювання у всіх перші симптоми розпочалися менше року на момент їх обстеження. Жінок було 13, а чоловіків – 7, співвідношення між жінками та чоловіками становило 1,8:1. Середній вік обстежених нами хворих на РС склав  $30,05 \pm 8,01$  років.

Серед домінуючих симптомів дебюту РС у 9-ти осіб був ретробульбарний неврит, у 7-ми – пірамідний синдром, а у 4-х – мозочковий.

У ході проведених досліджень оцінили середні значення макропоказників волюметрії головного мозку у 20-ти хворих на розсіяний склероз (РС) в дебюті захворювання та у 20-ти осіб контрольної групи.

#### 3.3.1. Динаміка показників загальної волюметрії структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз

У таблиці 3.3.1 представлено дані про зміни макропоказників волюметрії головного мозку у хворих на РС порівняно з особами контрольної групи.

Таблиця 3.3.1

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії головного мозку у хворих на РС порівняно з контрольною групою

Показник	Група	Результат*	p
1	2	3	4
Біла речовина, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	$518,38 \pm 79,26$	0,95
	Контрольна група	$519,88 \pm 66,70$	
Біла речовина, %	Хворі на РС	$35,82 \pm 4,06$	0,49
	Контрольна група	$36,64 \pm 3,59$	

Продовження табл. 3.3.1

1	2	3	4
Сіра речовина, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	737,90±74,59	0,60
	Контрольна група	726,95±59,11	
Сіра речовина, %	Хворі на РС	51,10±3,32	0,83
	Контрольна група	51,30±2,43	
Система циркуляції ліквору, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	149,12 (131,88; 231,97)	0,79
	Контрольна група	174,09 (152,10; 205,75)	
Система циркуляції ліквору, %	Хворі на РС	11,87 (9,69; 13,86)	0,66
	Контрольна група	12,61 (11,08; 13,96)	
Тканини мозку, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	1256,28±137,84	0,80
	Контрольна група	1246,82±99,51	
Тканини мозку, %	Хворі на РС	88,13 (86,14; 90,31)	0,66
	Контрольна група	87,39 (86,04; 88,92)	
Загальний об'єм мозку, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	1449,57±169,67	0,48
	Контрольна група	1417,77±104,21	

Примітки:

\*- залежно від типу розподілу дані наведено у форматі  $M \pm SD$  або  $Me$  (25%; 75%);

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

Як видно з таблиці 3.3.1, середнє значення загального об'єму мозкової тканини у хворих на РС становило  $1256,28 \pm 137,84$  см<sup>3</sup>, що практично не відрізнялося від такого в контрольній групі -  $1246,82 \pm 99,51$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,80$ ). Разом з тим, частка процентного вмісту мозкової тканини у загальному об'ємі мозку становила 88,13 (86,04; 88,92) для хворих на РС, та була дещо вищою від контрольної групи 87,39 (86,04; 88,92), проте ця відмінність також не була достовірною ( $p = 0,66$ ). Загальний розподіл мозкової тканини за вмістом сірої та білої речовини практично кількісно співпадав як за абсолютними, так і відсотковими показниками в обох групах ( $p > 0,05$ ). Показник об'єму структур, що

відносяться до системи циркуляції спинномозкової рідини (шлуночки мозку), у хворих на РС був недостовірно меншим 149,12 (131,88; 231,97) см<sup>3</sup>, ніж в контрольній групі 174,09 (152,10; 205,75) см<sup>3</sup> (p = 0,34). Таким чином, у осіб двох груп не було виявлено жодних достовірних відмінностей за макропоказниками волюметрії головного мозку.

У таблиці 3.3.2 відображено середні значення макропоказників волюметрії півкуль головного мозку у групі хворих на РС та у осіб контрольної групи.

Таблиця 3.3.2

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії півкуль головного мозку у хворих на РС порівняно з контрольною групою

Показник	Група	Результат*	p
1	2	3	4
Півкулі, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	1095,49±123,95	0,69
	Контрольна група	1082,27±87,20	
Півкулі, %	Хворі на РС	75,75±4,54	0,62
	Контрольна група	76,34±2,65	
Сіра речовина півкуль, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	626,12±65,23	0,52
	Контрольна група	614,32±49,54	
Сіра речовина півкуль, %	Хворі на РС	43,35±2,78	0,99
	Контрольна група	43,36±2,16	
Біла речовина півкуль, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	469,38±72,75	0,95
	Контрольна група	467,95±59,40	
Біла речовина півкуль, %	Хворі на РС	32,41±3,53	0,58
	Контрольна група	32,98±3,12	
Права півкуля, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	548,95±62,65	0,70
	Контрольна група	542,33±44,06	
Права півкуля, %	Хворі на РС	37,95±2,22	0,61
	Контрольна група	38,25±1,39	

Продовження табл. 3.3.2

1	2	3	4
Сіра речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	313,52±33,05	0,53
	Контрольна група	307,77±24,75	
Сіра речовина правої півкулі, %	Хворі на РС	21,70±1,36	0,95
	Контрольна група	21,72±1,08	
Біла речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	235,44±36,69	0,93
	Контрольна група	234,56±30,08	
Біла речовина правої півкулі, %	Хворі на РС	16,25±1,77	0,60
	Контрольна група	16,53±1,59	
Ліва півкуля, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	546,54±61,36	0,69
	Контрольна група	539,94±43,23	
Ліва півкуля, %	Хворі на РС	37,80±2,32	0,63
	Контрольна група	38,08±1,27	
Сіра речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	312,60±32,26	0,50
	Контрольна група	306,55±24,83	
Сіра речовина лівої півкулі, %	Хворі на РС	21,65±1,43	0,98
	Контрольна група	21,64±1,08	
Біла речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	233,94±36,08	0,96
	Контрольна група	233,39±29,36	
Біла речовина лівої півкулі, %	Хворі на РС	16,15±1,76	0,57
	Контрольна група	16,45±1,53	

Примітки:

\*- дані наведено у форматі M±SD;

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами (p<0,05).

Оцінюючи дані таблиці 3.3.2, було встановлено, що показник загального об'єму півкуль головного мозку хворих на РС становив у середньому 1095,49±123,95 см<sup>3</sup> і достовірно не відрізнявся від такого в осіб контрольної групи — 1082,27±87,20 см<sup>3</sup> (p = 0,69). При оцінці об'єму правої та лівої півкуль

головного мозку не виявлено значущої різниці ( $p>0,05$ ) між групами хворих на РС та контрольною групою: отримано близькі за значеннями показники як об'ємів, так і відсоткового вмісту сірої та білої речовини великих півкуль головного мозку обстежених обох груп.

Графічні результати оцінки волюметрії півкуль головного мозку у хворих на РС та в контрольній групі представлені на діаграмі (рис. 3.3.1).

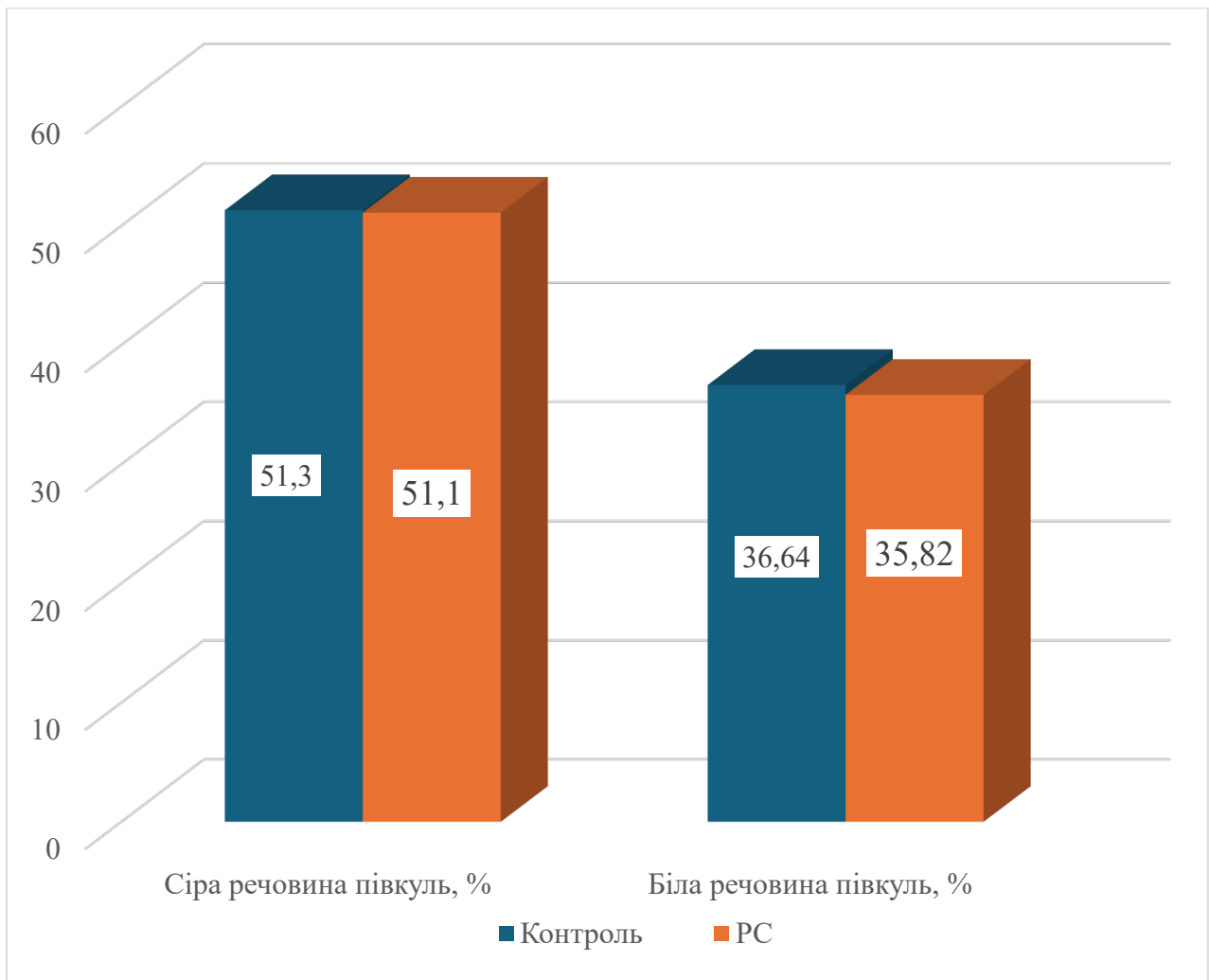


Рисунок 3.3.1. Вміст сірої та білої речовини у півкулях головного мозку у хворих на РС та в контрольній групі

При порівняльній оцінці волюметрії між півкулями головного мозку встановлено, що ці значення достовірно не відрізнялися у групі хворих на РС у порівнянні з контрольною групою. Таким чином, загальний об'єм правої та лівої

півкуль головного мозку у групі хворих на РС становив  $548,95 \pm 62,65 \text{ см}^3$  та  $546,54 \pm 61,36 \text{ см}^3$  відповідно, а у контрольній групі –  $542,33 \pm 44,06 \text{ см}^3$  та  $539,94 \pm 43,23 \text{ см}^3$  відповідно. Також була проведена оцінка як абсолютних показників, так і відносних величин розподілу вмісту білої та сірої речовини для правих і лівих півкуль головного мозку в обстежуваних осіб. Жоден показник не мав статистично значущої різниці між контрольною та досліджуваною групами (таблиця 3.3.2, рис. 3.3.1, рис. 3.3.2).

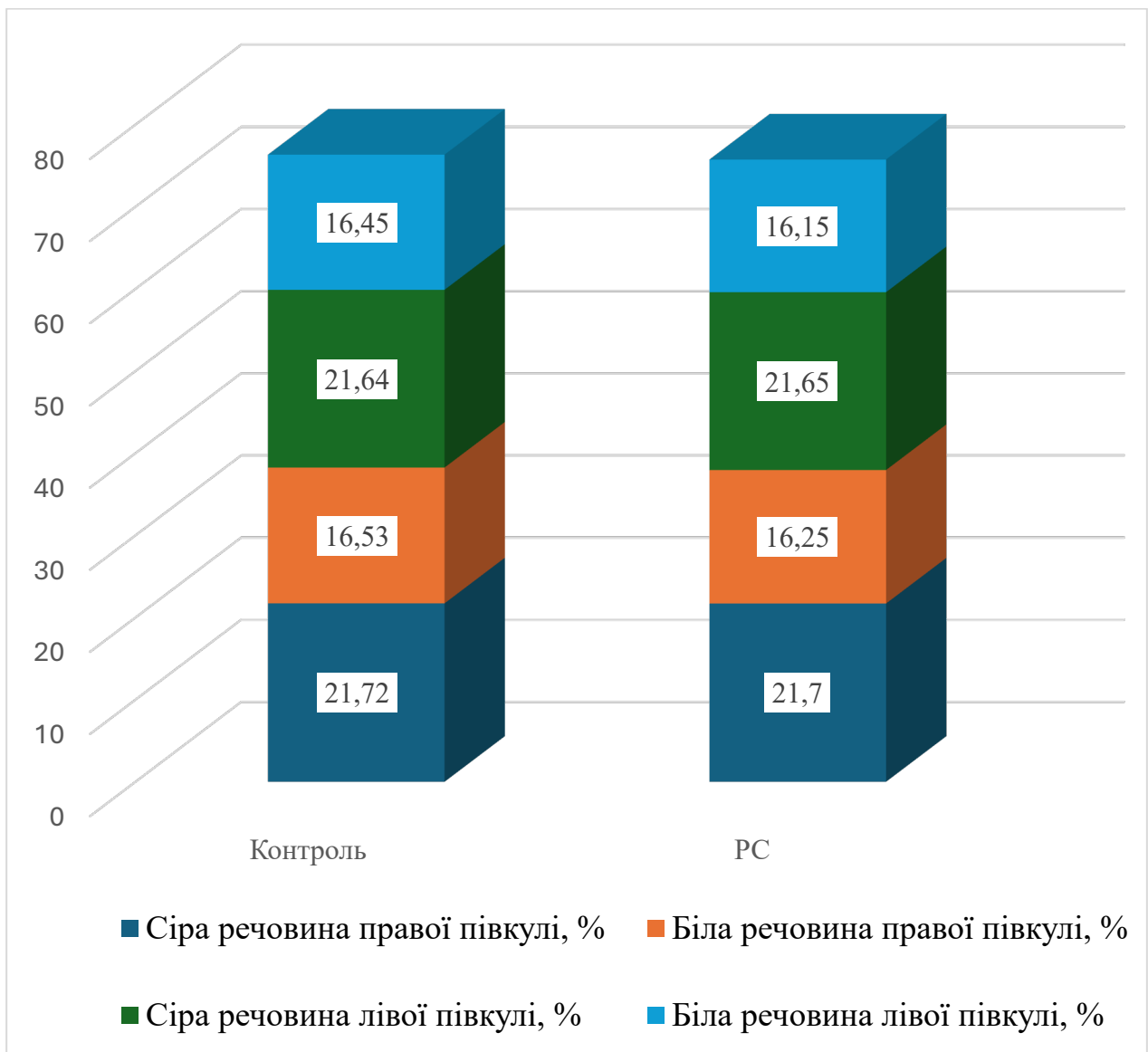


Рисунок 3.3.2. Вміст сірої та білої речовини головного мозку у правій та лівій півкулях головного мозку у хворих на РС та в контрольній групі, %

### 3.3.2. Об'ємна оцінка тканини мозочка та стовбура головного мозку у хворих на розсіяний склероз

У таблиці 3.3.3 наведені дані про середні значення показників волюметрії мозочка та стовбура головного мозку у групі хворих на РС порівняно з контрольною групою.

Аналізуючи дані таблиці 3.3.3, вдалося встановити, що загальний об'єм мозочка у групі хворих на РС становив 135,23 (128,68; 149,01) см<sup>3</sup>, що достовірно не відрізнялося від аналогічних значень у контрольній групі 134,76 (130,93; 151,19) см<sup>3</sup> (p = 0,52). Середній об'ємний вміст сірої речовини мозочка у хворих на РС становив 107,22±14,33 см<sup>3</sup>. Це значення достовірно не відрізнялося від аналогічного показника у контрольній групі 108,48±12,08 см<sup>3</sup>, p=0,76. Медіанні значення білої речовини мозочка також достовірно не відрізнялись (p=0,39) у двох групах і становили 31,87 см<sup>3</sup> (25,91; 34,11) у осіб досліджуваної групи та відповідно для контрольної групи - 29,33 см<sup>3</sup> (26,84; 34,69). Вимірювання розмірів півкуль мозочка дозволило встановити наступне: медіанні значення волюметрії для правої півкулі мозочка становили 67,18 см<sup>3</sup> (64,10; 73,97) та 68,05 см<sup>3</sup> (65,10; 74,89) для лівої півкулі мозочка у групі хворих на РС; аналогічні показники у контрольній групі становили відповідно 67,32 см<sup>3</sup> (65,30; 75,49) та 67,56 см<sup>3</sup> (66,26; 75,70). Отримані медіанні значення об'ємів півкуль мозочка достовірно не відрізнялися у осіб в двох групах. Відносні значення наведених показників структур мозочка також достовірно не відрізнялися для груп хворих на РС та контрольної групи (рис. 3.3.3, рис.3.3.4).

Таблиця 3.3.3

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії мозочка та стовбура головного мозку у хворих на РС порівняно з контрольною групою

Показник	Група	Результат*	p
1	2	3	4
Мозочок, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	135,23 (128,68; 149,01)	0,52
	Контрольна група	134,76 (130,93; 151,19)	

Продовження табл. 3.3.3

1	2	3	4
Мозочок, %	Хворі на РС	9,56±1,16	0,21
	Контрольна група	9,93±0,64	
Мозочок сіра речовина, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	107,22±14,33	0,76
	Контрольна	108,48±12,08	
Мозочок сіра речовина, %	Хворі на РС	7,44±0,94	0,40
	Контрольна	7,65±0,59	
Мозочок біла речовина, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	31,87 (25,91; 34,11)	0,39
	Контрольна	29,33 (26,84; 34,69)	
Мозочок біла речовина, %	Хворі на РС	2,12 (1,84; 2,38)	0,30
	Контрольна	2,04 (1,93; 2,50)	
Права півкуля, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	67,18 (64,10; 73,97)	0,57
	Контрольна	67,32 (65,30; 75,49)	
Права півкуля, %	Хворі на РС	4,78±0,48	0,20
	Контрольна	4,94±0,34	
Сіра речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	53,36±6,26	0,87
	Контрольна	53,67±6,09	
Сіра речовина правої півкулі, %	Хворі на РС	3,70±0,39	0,45
	Контрольна група	3,78±0,30	
Біла речовина правої півкулі, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	16,16 (13,14; 16,87)	0,38
	Контрольна група	15,02 (13,56; 17,77)	
Біла речовина правої, півкулі, %	Хворі на РС	1,08 (0,92; 1,22)	0,29
	Контрольна група	1,04 (0,98; 1,28)	
Ліва півкуля, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	68,05 (65,10; 74,89)	0,50
	Контрольна група	67,56 (66,26; 75,70)	
Ліва півкуля, %	Хворі на РС	4,80 (4,49; 5,28)	0,34
	Контрольна група	4,99 (4,83; 5,22)	

Продовження табл. 3.3.3

1	2	3	4
Сіра речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	53,86±8,69	0,69
	Контрольна група	54,81±6,02	
Сіра речовина лівої півкулі, %	Хворі на РС	3,74±0,58	0,40
	Контрольна група	3,86±0,29	
Біла речовина лівої півкулі, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	15,69 (12,88; 17,07)	0,41
	Контрольна група	14,34 (13,12; 16,98)	
Біла речовина лівої півкулі, %	Хворі на РС	1,04±0,25	0,32
	Контрольна група	1,12±0,26	
Асиметрія мозочка	Хворі на РС	-2,05 (-2,84; 0,01)	0,18
	Контрольна група	-0,92 (-2,04; 0,19)	
Стовбур мозку, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	23,14±2,66	0,50
	Контрольна група	23,74±2,94	
Стовбур мозку, %	Хворі на РС	1,61±0,18	0,22
	Контрольна група	1,67±0,16	

Примітки:

\*- залежно від типу розподілу дані наведено у форматі  $M \pm SD$  або  $Me$  (25%; 75%);

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

Асиметрія мозочка за медіаною була дещо вища за модулем в досліджуваній групі -2,05 (-2,84; 0,01), ніж в контрольній -0,92 (-2,04; 0,19), проте ця відмінність не була достовірною ( $p = 0,180$ ).

Сумарний об'єм стовбурових структур головного мозку у групі хворих на РС становив  $23,14 \pm 2,66$  см<sup>3</sup>, у контрольній групі  $23,74 \pm 2,94$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,50$ ) (рис. 3.3.5).

Також не було виявлено відмінностей в об'ємних параметрах сірої та білої речовини мозочка в цілому, так і в його півкулях окремо між групою хворих на РС та контрольною групою.

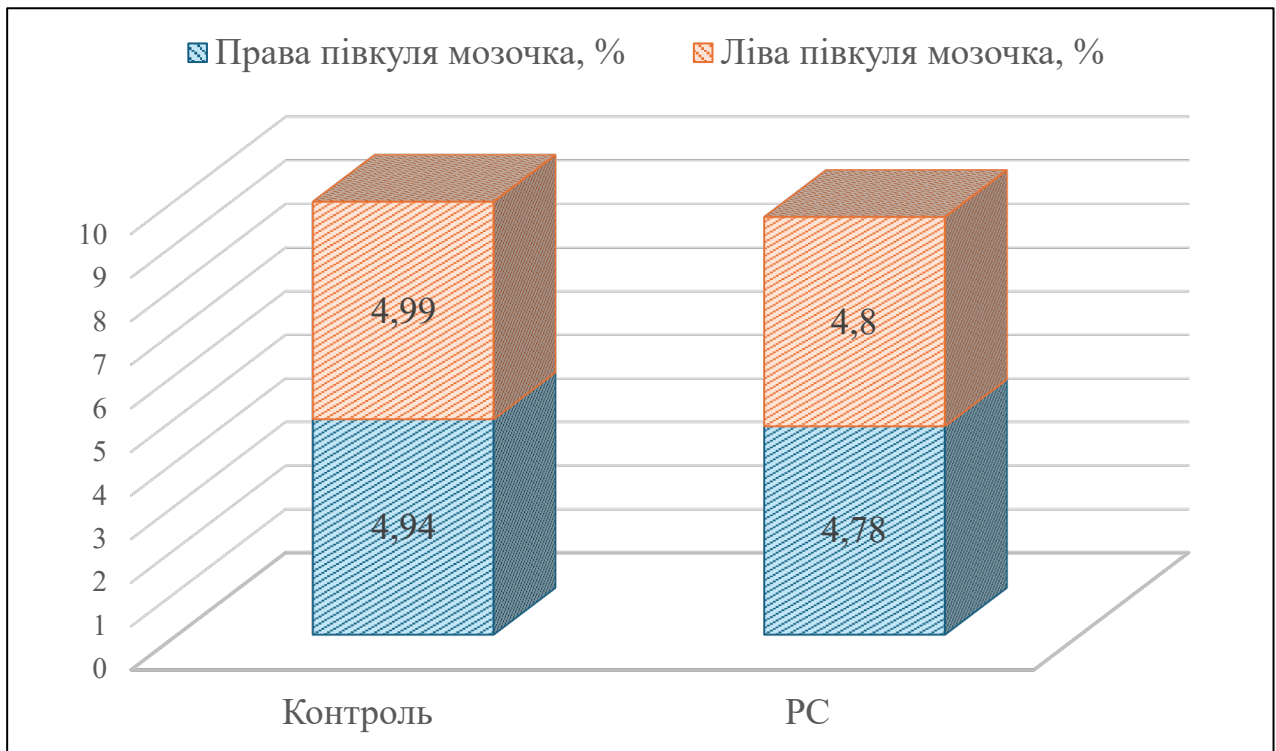


Рисунок 3.3.3. Порівняння середніх значень волуметрії півкуль мозочка у хворих на РС та в контрольній групі, %

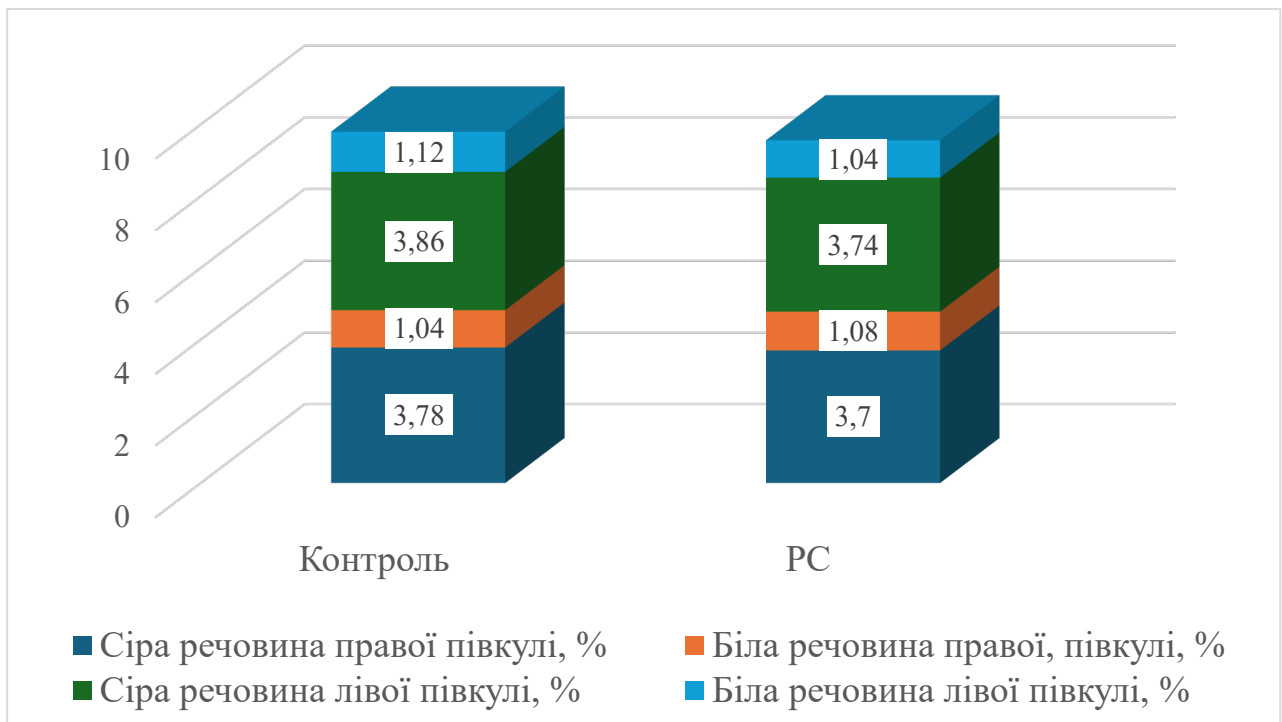


Рисунок 3.3.4. Вміст сірої та білої речовини у правій та лівій півкулях мозочка у хворих на РС та в контрольній групі, %

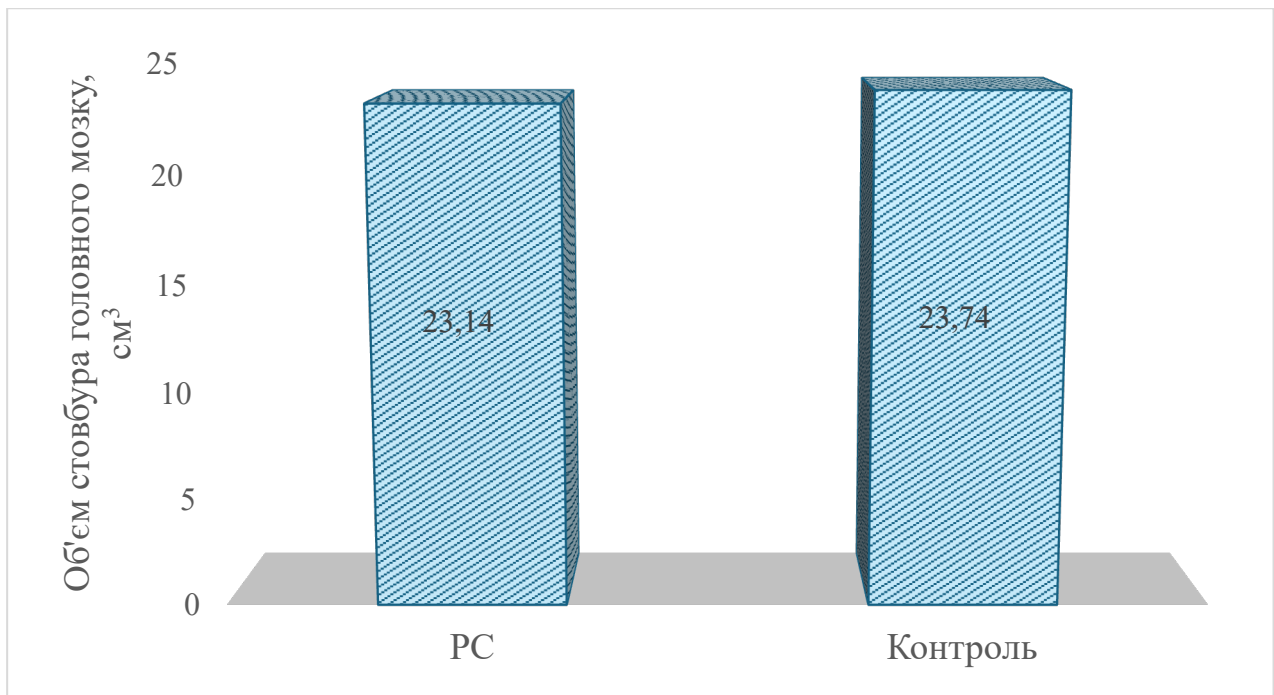


Рисунок 3.3.5. Порівняння середньоарифметичних значень сумарного об'єму стовбура головного мозку у хворих на РС та в контрольній групі, %

### 3.3.3. Зміни показників волюметрії системи шлуночків мозку у хворих на розсіяний склероз

Результати дослідження порожнистих систем головного мозку у хворих на РС та контрольній групі представлено у таблиці 3.3.4.

Таблиця 3.3.4

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії шлуночкової системи півкуль головного мозку у хворих на РС порівняно з контрольною групою

Показник	Група	Результат*	p
1	2	3	4
Бічні шлуночки см <sup>3</sup>	Хворі на РС	10,43 (6,95; 16,30)	0,40
	Контрольна група	8,78 (7,13; 11,58)	
Бічні шлуночки %	Хворі на РС	0,69 (0,52; 1,15)	0,31
	Контрольна група	0,67 (0,52; 0,83)	

Продовження табл. 3.3.4

1	2	3	4
Правий шлуночок см <sup>3</sup>	Хворі на РС	4,61 (3,22; 7,84)	0,30
	Контрольна група	4,13 (3,11; 5,21)	
Правий шлуночок %	Хворі на РС	0,33 (0,24; 0,53)	0,26
	Контрольна група	0,30 (0,24; 0,37)	
Лівий шлуночок см <sup>3</sup>	Хворі на РС	6,06 (3,00; 8,98)	0,38
	Контрольна група	4,84 (3,94; 6,39)	
Лівий шлуночок %	Хворі на РС	0,41 (0,24; 0,63)	0,39
	Контрольна група	0,37 (0,27; 0,45)	

Примітки:

\*- дані наведено у форматі Ме (25%; 75%);

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

Дослідження порожнистих систем головного мозку в досліджуваній та контрольній групах дозволило виявити (таб. 3.3.4), що у системі циркуляції ліквору (шлуночках мозку) спостерігалось збільшення всіх показників у групі хворих на РС осіб, у порівнянні із контрольною групою, при чому це стосувалося як абсолютних, так і відносних показників. Однак статистичної значущості цієї динаміки не було виявлено у жодного з цих показників.

Медіанні значення об'ємів бічних шлуночків становили 10,43 (6,95; 16,30) см<sup>3</sup> у групі хворих на РС проти контрольної групи 8,78 (7,13; 11,58) см<sup>3</sup> ( $p=0,40$ ). Медіана об'єму правого шлуночка у групі хворих на РС становила 4,61 (3,22; 7,84) см<sup>3</sup> та 4,13 (3,11; 5,21) см<sup>3</sup>, у контрольній групі ( $p=0,299$ ). Об'єми лівого шлуночка також достовірно не відрізнялись для досліджуваної та контрольної групи 6,06 (3,00; 8,98) см<sup>3</sup> проти 4,84 (3,94; 6,39) см<sup>3</sup> ( $p=0,38$ ). Порівняння відносних об'ємів порожнистих систем півкуль головного мозку представлено на рисунку 3.3.6.

Медіанне значення асиметрії шлуночкової системи головного мозку у контрольній групі становило 8,78 (7,55-11,33), а для хворих на РС медіанне

значення складало 10,43 (7,08-15,22). Відмінність встановлених значень асиметрії шлуночків не була достовірною між двома групами ( $p=0,37$ ).

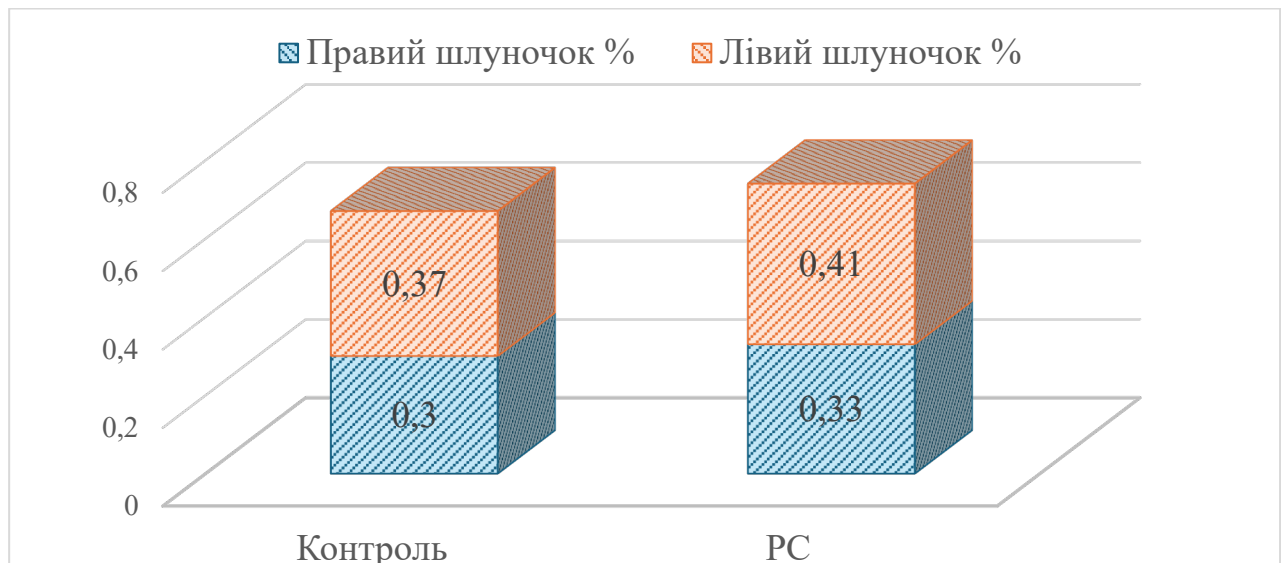


Рисунок 3.3.6. Порівняння відносних значень (%) волюметрії шлуночків головного мозку у хворих на РС та в контрольній групі

### 3.3.4. Кількісна оцінка об'єму підкіркових структур півкуль головного мозку та проміжного мозку у хворих на розсіяний склероз

У таблиці 3.3.5 представлено порівняння середніх значень макропоказників волюметрії найважливіших структур екстрапірамідної системи півкуль головного мозку у хворих на РС та у контрольній групі.

Таблиця 3.3.5

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії структур екстрапірамідної системи півкуль головного мозку у хворих на РС порівняно з контрольною групою

Показник	Група	Результат*	p
1	2	3	4
Хвостате ядро, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	6,51±0,78	0,01**
	Контрольна група	7,15±0,70	

Продовження таблиці 3.3.5

1	2	3	4
Хвостате ядро, %	Хворі на РС	0,45±0,07	0,01**
	Контрольна група	0,51±0,05	
Хвостате ядро праве, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	3,27±0,40	0,01**
	Контрольна група	3,57±0,35	
Хвостате ядро праве, %	Хворі на РС	0,23±0,04	0,02**
	Контрольна група	0,25±0,02	
Хвостате ядро ліве, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	3,24±0,39	0,01**
	Контрольна група	3,57±0,36	
Хвостате ядро ліве, %	Хворі на РС	0,23±0,04	0,01**
	Контрольна група	0,25±0,02	
Лушпина, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	7,87±0,79	0,02**
	Контрольна група	8,44±0,75	
Лушпина, %	Хворі на РС	0,55±0,07	0,02**
	Контрольна група	0,60±0,06	
Лушпина права, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	3,94±0,38	0,02**
	Контрольна група	4,23±0,37	
Лушпина права, %	Хворі на РС	0,27±0,03	0,02**
	Контрольна група	0,30±0,03	
Лушпина ліва, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	3,94±0,41	0,03**
	Контрольна група	4,21±0,40	
Лушпина ліва, %	Хворі на РС	0,27±0,04	0,03**
	Контрольна група	0,30±0,03	
Бліда куля, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	2,45±0,28	0,23
	Контрольна група	2,35±0,28	
Бліда куля, %	Хворі на РС	0,17±0,02	0,41
	Контрольна група	0,17±0,02	

Продовження табл. 3.3.5

1	2	3	4
Права бліда куля, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	1,20±0,14	0,29
	Контрольна група	1,15±0,14	
Права бліда куля, %	Хворі на РС	0,08±0,01	0,64
	Контрольна група	0,08±0,01	
Ліва бліда куля, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	1,26±0,14	0,20
	Контрольна група	1,20±0,14	
Ліва бліда куля, %	Хворі на РС	0,09 (0,08; 0,09)	0,39
	Контрольна група	0,08 (0,08; 0,09)	

Примітка:

\*- залежно від типу розподілу дані наведено у форматі  $M \pm SD$  або  $Me$  (25%; 75%);

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи дані таблиці 3.3.5, вдалося виявити найбільшу кількість достовірних змін в об'ємах підкіркових структур між групою хворих на РС та контрольною групою. Вищевказані відмінності спостерігались у групі структур, що відносяться до сірої речовини підкірки великих півкуль та проміжного мозку, зокрема в базальних ядрах та таламусі.

В усіх відділах стріарної системи (хвостате ядро та лушпина) показники волюметрії у групі хворих на РС були меншими за такі значення у контрольній групі, і ця відмінність була статистично значущою.

Середнє арифметичне значення загального об'єму хвостатих ядер становило  $6,51 \pm 0,78$  см<sup>3</sup> у хворих на РС, що було достовірно нижче такого в контрольній групі:  $7,15 \pm 0,70$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,01$ ). Достовірна різниця констатована також як для правого, так і лівого хвостатих ядер: для правого середнє значення становило  $3,27 \pm 0,40$  см<sup>3</sup> порівняно з  $3,57 \pm 0,35$  см<sup>3</sup> у контрольній групі ( $p = 0,01$ ); а лівого  $3,24 \pm 0,39$  см<sup>3</sup> порівняно з  $3,57 \pm 0,36$  см<sup>3</sup> у контрольній групі ( $p = 0,01$ ). Середній загальний об'єм лушпини становив у досліджуваній групі  $7,87 \pm 0,79$  см<sup>3</sup>

та був достовірно меншим, ніж у контрольній групі  $8,44 \pm 0,75 \text{ см}^3$  ( $p=0,02$ ). Достовірне зменшення середньоарифметичних показників волюметрії простежувалося як для правої, так і лівої ділянки цієї сірої речовини (рис. 3.3.7).

Важливо, що стосовно розмірів блідих куль не виявлено зменшення їх об'ємів в досліджуваній групі. Навпаки, середні значення за абсолютною величиною були на рівні або вище від таких у контрольній групі. Загальний об'єм блідих куль у хворих на РС становив  $2,45 \pm 0,28 \text{ см}^3$  порівняно з  $2,35 \pm 0,28 \text{ см}^3$  у контрольній ( $p=0,23$ ). Права бліда куля за середнім об'ємом у хворих осіб становила  $1,20 \pm 0,14 \text{ см}^3$  та достовірно не відрізнялась від контрольної ( $1,15 \pm 0,14 \text{ см}^3$ ), подібна ситуація виявлялася і для лівої симетричної ділянки  $1,26 \pm 0,14 \text{ см}^3$  проти  $1,20 \pm 0,14 \text{ см}^3$  ( $p=0,20$ ).

Порівняння середніх значень макропоказників волюметрії зорового горба в групі хворих на РС та контрольній групі представлено у таблиці 3.3.6.

Оцінюючи дані таблиці 3.3.6, встановлено достовірне зменшення середнього загального об'єму таламуса в досліджуваній групі –  $10,80 \pm 1,31 \text{ см}^3$ , при порівнянні з контрольною, де аналізований показник становив  $11,69 \pm 0,83 \text{ см}^3$  ( $p=0,01$ ). Правий таламус, як і лівий, був достовірно меншим за об'ємом в порівнянні з показниками у контрольній групі:  $5,38 \pm 0,67 \text{ см}^3$  проти  $5,85 \pm 0,43 \text{ см}^3$  для правого таламуса ( $p=0,01$ ) та  $5,41 \pm 0,66 \text{ см}^3$  проти  $5,84 \pm 0,42 \text{ см}^3$  ( $p=0,02$ ) для лівого таламуса.

Таким чином, серед системи найважливіших підкіркових структур великих півкуль головного мозку закономірної тенденції до зменшення об'ємів не виявлено лише для блідих куль, де результати волюметрії у групі хворих на РС достовірно не відрізнялись від контрольної групи. Дані волюметрії для таламуса у групі хворих на РС виявили достовірне зменшення об'ємів як в абсолютних, так і відносних величинах подібно до ядер стріарної системи. Це дає підстави розглядати їх як чутливі нейровізуалізаційні маркери структурних нейродегенеративних змін головного мозку у хворих на РС в дебюті захворювання.

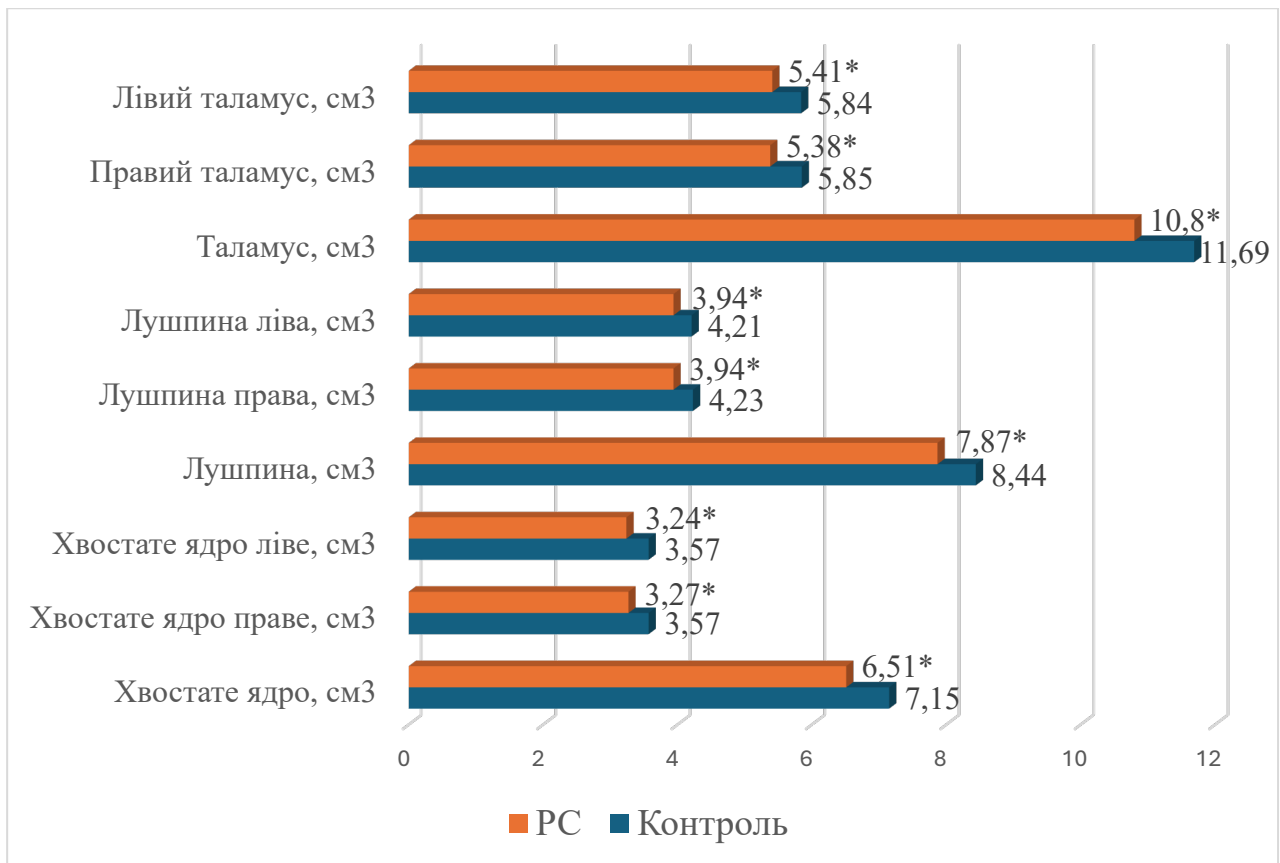


Рисунок 3.3.7. Порівняння середніх значень волюметрії зорового горба та підкіркових ядер головного мозку у хворих на РС та в контрольній групі, см<sup>3</sup>

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами (p<0,05).

Таблиця 3.3.6

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії зорового горба у хворих на РС порівняно з контрольною групою

Показник	Група	Результат*	p
1	2	3	4
Таламус, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	10,80±1,31	0,01**
	Контрольна група	11,69±0,83	
Таламус, %	Хворі на РС	0,75±0,11	0,01**
	Контрольна група	0,83±0,06	
Правий таламус, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	5,38±0,67	0,01**
	Контрольна група	5,85±0,43	

Продовження таблиці 3.3.6

1	2	3	4
Правий таламус, %	Хворі на РС	0,37±0,05	0,01**
	Контрольна група	0,41±0,03	
Лівий таламус, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	5,41±0,66	0,02**
	Контрольна група	5,84±0,42	
Лівий таламус, %	Хворі на РС	0,38±0,06	0,02**
	Контрольна група	0,41±0,03	

Примітки:

\*- дані наведено у форматі  $M \pm SD$ ;

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.5. Об'ємні зміни лімбічної системи у хворих на розсіяний склероз

Порівняння середніх значень макропоказників волюметрії структур лімбічної системи наведено у таблиці 3.3.7.

Як видно з даних таблиці 3.3.7, у лімбічній системі також було виявлено зміни показників волюметрії у хворих на РС порівняно з контрольною групою. Із трьох відділів лімбічної системи, що досліджувались, зміни виявлено у мигдалині та прилеглому ядрі – показники волюметрії цих відділів у групі хворих на РС були статистично значущо меншими за показники контрольної групи. Загальний об'єм мигдалин у групі хворих на РС становив  $1,56 \pm 0,14$  см<sup>3</sup>, і був достовірно меншим в порівнянні з контролем  $1,71 \pm 0,25$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,02$ ). При цьому, достовірне зменшення спостерігалось як для лівої так і правої симетричних ділянок. Загальний середній об'єм прилеглому ядра становив  $0,60 \pm 0,11$  см<sup>3</sup> проти контролю  $0,69 \pm 0,13$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,01$ ).

Натомість, показники волюметрії гіпокампу не мали значущої динаміки у групі хворих на РС порівняно з контрольною групою:  $7,98 \pm 0,92$  см<sup>3</sup> проти  $7,70 \pm 0,57$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,26$ ). Відсутність достовірної різниці показників волюметрії спостерігалась для правого та лівого гіпокампів: справа  $4,04 \pm 0,50$  см<sup>3</sup> проти

3,88±0,30 см<sup>3</sup> у контрольній групі (p=0,21) та 3,94±0,44 см<sup>3</sup> і 3,83±0,29 см<sup>3</sup> відповідно зліва (p=0,33) (табл. 3.3.7, рис. 3.3.8).

Таблиця 3.3.7

Зміни середніх значень макропоказників волюметрії структур лімбічної системи головного мозку у хворих на РС порівняно з контрольною групою

Показник	Група	Результат*	p
1	2	3	4
Гіпокамп, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	7,98±0,92	0,26
	Контрольна група	7,70±0,57	
Гіпокамп, %	Хворі на РС	0,55±0,05	0,51
	Контрольна група	0,54±0,04	
Правий гіпокамп, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	4,04±0,50	0,21
	Контрольна група	3,88±0,30	
Правий гіпокамп, %	Хворі на РС	0,28±0,03	0,62
	Контрольна група	0,27±0,02	
Лівий гіпокамп, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	3,94±0,44	0,33
	Контрольна група	3,83±0,29	
Лівий гіпокамп, %	Хворі на РС	0,27±0,02	0,86
	Контрольна група	0,27±0,02	
Мигдалина, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	1,56±0,14	0,02**
	Контрольна група	1,71±0,25	
Мигдалина, %	Хворі на РС	0,11±0,02	0,03**
	Контрольна група	0,12±0,02	
Права мигдалина, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	0,78±0,08	0,05**
	Контрольна група	0,86±0,14	
Права мигдалина, %	Хворі на РС	0,05±0,01	0,04**
	Контрольна група	0,06±0,01	
Ліва мигдалина, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	0,77±0,08	0,01**
	Контрольна група	0,85±0,12	

1	2	3	4
Ліва мигдалина, %	Хворі на РС	0,05±0,01	0,03**
	Контрольна група	0,06±0,01	
Прилегле ядро, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	0,60±0,11	0,01**
	Контрольна група	0,69±0,13	
Прилегле ядро, %	Хворі на РС	0,04±0,01	<0,01**
	Контрольна група	0,05±0,01	
Праве прилегле ядро, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	0,28±0,06	0,03**
	Контрольна група	0,33±0,06	
Праве прилегле ядро, %	Хворі на РС	0,02±0,00	0,01**
	Контрольна група	0,02±0,00	
Ліве прилегле ядро, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	0,31±0,05	0,01**
	Контрольна група	0,37±0,07	
Ліве прилегле ядро, %	Хворі на РС	0,02±0,00	<0,01**
	Контрольна група	0,03±0,00	

Примітка:

\*- дані наведено у форматі M±SD;

\*\* - достовірна різниця показників поміж групами (p<0,05).

Таким чином, результати волюметричного аналізу лімбічної системи доповнюють загальну картину структурних змін головного мозку у хворих з РС в дебюті захворювання та розширюють уявлення про ураження сірої речовини поза межами класичних підкіркових і таламічних маркерів. Виявлене зменшення об'ємів мигдалини та прилеглого ядра підкреслює доцільність включення цих структур до комплексної оцінки нейродегенеративного компоненту захворювання, особливо у поєднанні з клінічними та когнітивними змінами. У практичному аспекті це створює передумови для більш цілісного клініко-радіологічного підходу до моніторингу хворих на РС, а в науковому – для

подальшого вивчення взаємозв'язків між лімбічними об'ємними змінами, перебігом захворювання та якістю життя пацієнтів.

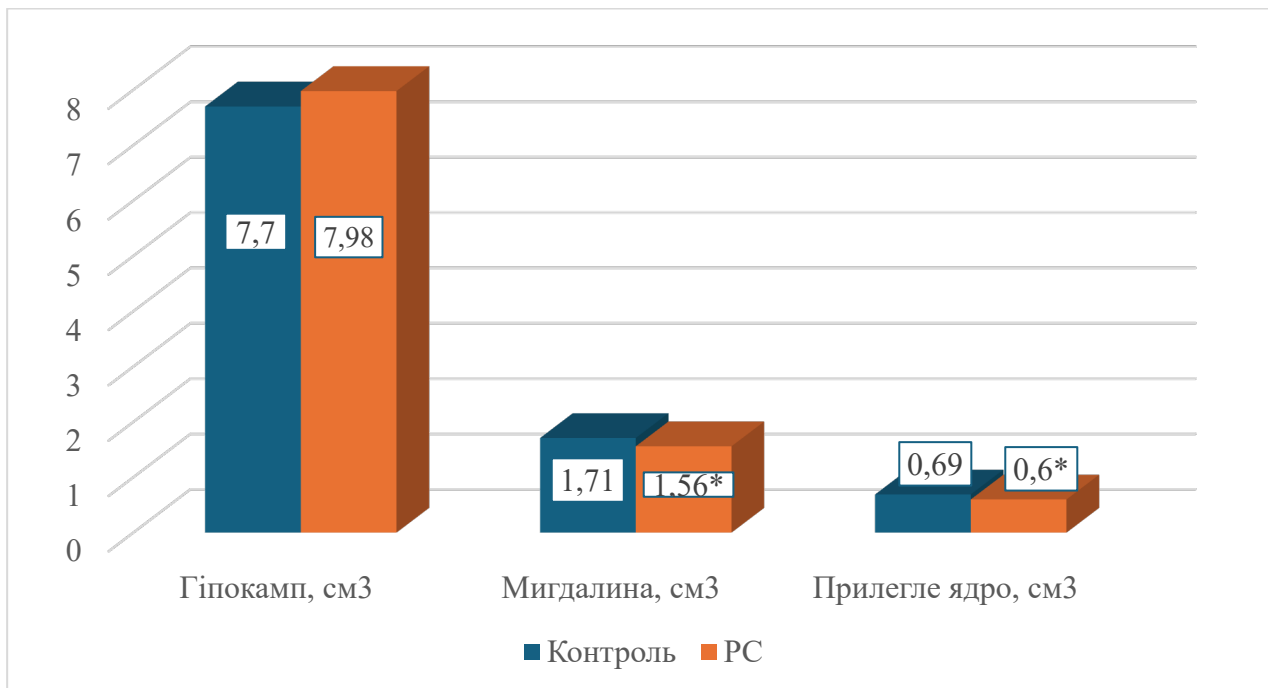


Рисунок 3.3.8. Порівняння середніх значень волюметрії структур лімбічної системи головного мозку у хворих на РС порівняно з контрольною групою, см<sup>3</sup>

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами ( $p < 0,05$ ).

### Висновки розділу 3.3

1. Не було виявлено жодних достовірних відмінностей за макропоказниками загального об'єму головного мозку, об'ємами півкуль та загальним вмістом сірої та білої речовини в тканинах мозку сумарно та у великих півкулях зокрема як за абсолютними, так і відносними показниками у хворих на РС в дебюті цього захворювання порівняно зі здоровими особами відповідного віку і статі.

2. Встановлено достовірне зменшення об'ємів таламуса та таких підкіркових структур головного мозку хворих на РС як хвостате ядро та лушпина, а також лімбічної системи (мигдалина та прилегле ядро) порівняно з контрольною групою.

3. Для таких підкіркових структур головного мозку хворих на РС як бліда куля та гіпокампальних ділянок лімбічної системи не встановлено достовірних змін за даними волюметрії у досліджуваній групі у порівнянні з контрольною.

Результати власних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Оцінка об'єму структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз у дебюті захворювання як маркер радіологічних особливостей його перебігу. *International Neurological Journal (Ukraine)*.2024;20(6):284-288. DOI:10.22141/2224-0713.20.6.2024.1103

2. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Оцінка об'єму структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз в дебюті захворювання як маркер радіологічних особливостей його перебігу. XII Науково-практична конференція «Сучасні аспекти клінічної неврології», 19-20 вересня 2024, сертифікат №2024-1002-3708100-100029

3. Nehrych TI, Palamarchuk YO. Evaluation of the Volume of Brain Structures in Patients with Multiple Sclerosis as a Marker of Radiological Specificities of its Course. 20th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference, page 54. April 2-3, 2025, Prague, Czech Republic. ISBN 978-615-6006-06-6

## РОЗДІЛ 4

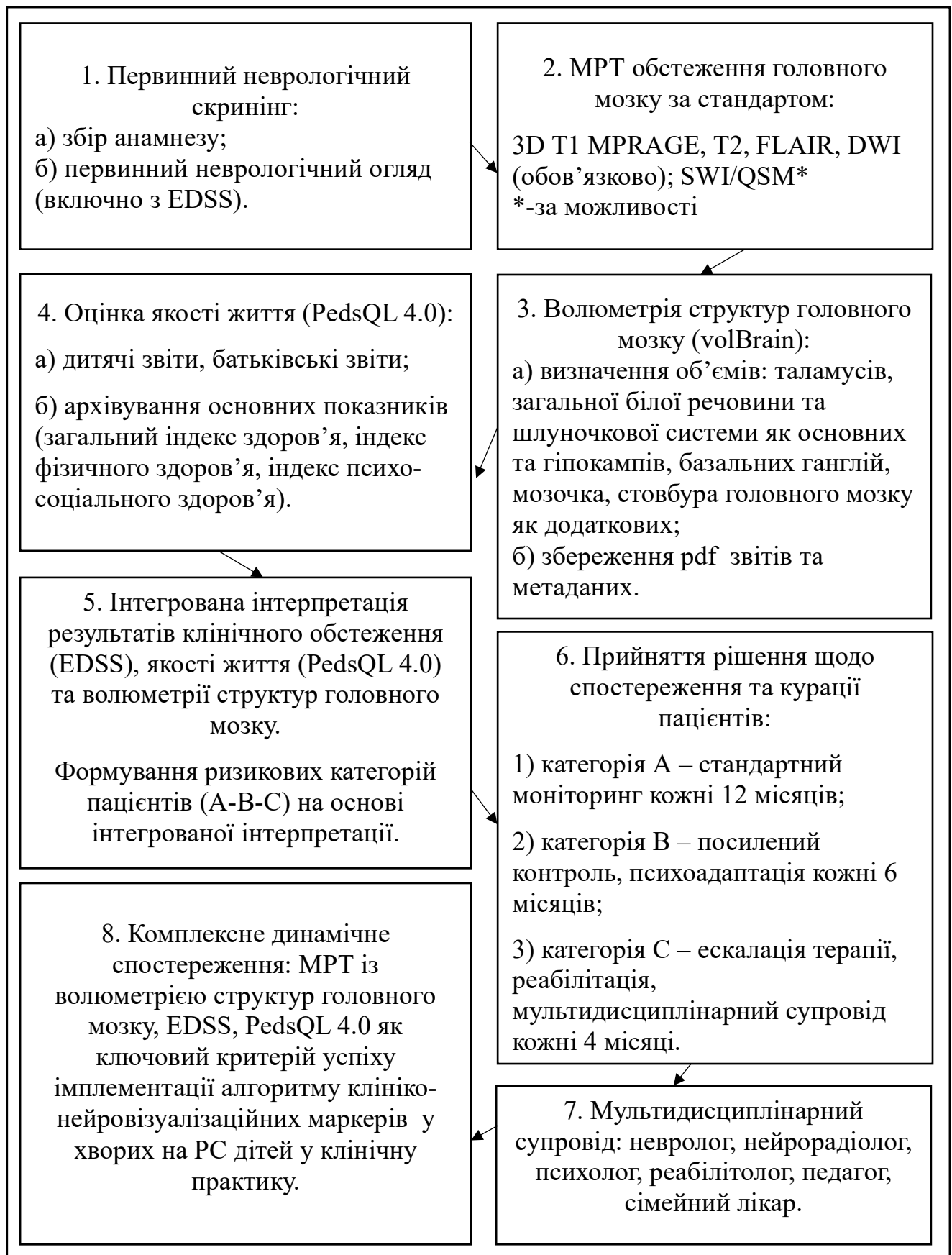
### ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ АЛГОРИТМУ ВИКОРИСТАННЯ НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ МАРКЕРІВ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ З ДЕБЮТОМ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ З ПРОГНОСТИЧНОЮ МЕТОЮ В КЛІНІЧНУ ПРАКТИКУ

Сучасний етап розвитку клінічної неврології та діагностичної радіології та характеризується активним пошуком надійних нейровізуалізаційних маркерів РС, здатних забезпечити ранню діагностику, об'єктивну оцінку активності захворювання та прогнозування його перебігу. Незважаючи на значний прогрес у застосуванні МРТ, більшість нейровізуалізаційних ознак мають обмежену прогностичну цінність при ізольованому використанні, особливо у хворих на РС дітей (POMS), у яких клінічні прояви можуть бути мінімальними, а структурні зміни головного мозку – не вираженими [181].

Метою нашого дослідження було дослідити можливості використання кількісних показників волюметрії структур головного мозку як нейровізуалізаційних маркерів у хворих на РС дітей різних вікових груп у поєднанні з оцінкою ступеня інвалідизації за шкалою EDSS та опитувальника якості життя PedsQL 4.0. На основі цього було сформовано структуру клініко-радіологічного алгоритму, що враховує усі вищевказані показники, відповідає сучасним принципам персоналізованої медицини та дозволяє оптимізувати ведення дітей з POMS (табл. 4.1). Результати проведеного дослідження демонструють, що якість життя хворих на РС дітей залежить не лише від видимих моторних симптомів та традиційних показників активності РС, але й корелює зі змінами об'єму структур головного мозку.

Цей алгоритм придатний також для використання при курації хворих на РС дорослих (AOMS) в дебюті захворювання і змінює підхід до формування мультидисциплінарної команди та вибір нейровізуалізаційних маркерів, обмежуючись використанням лише показників об'єму таламуса.

Загальна структура алгоритму використання клініко-нейровізуалізаційних маркерів у хворих на РС дітей на основі результатів дисертації



Етап 1. Первинна клінічна оцінка. Перший етап маршруту дитини з підозрою на РС з початком в дитячому віці (POMS) передбачає проведення детальної, спрямованої клінічної оцінки пацієнта, включаючи ретельне з'ясування анамнезу та виявлення клінічних скарг [200].

На цьому етапі важливо встановити, чи були в минулому були епізоди неврологічних симптомів, які можуть бути пов'язані з РС, проте не були розпізнані як такі: епізоди чутливих, рухових розладів, розладів зору тощо. Ретельне 30 хвилинне опитування батьків та дитини часто дозволяє виявити такі приховані епізоди, що є критичним для встановлення діагнозу РС [58].

Також цей етап передбачає проведення стандартизованого клінічного неврологічного огляду дитини із визначенням важкості її стану за шкалою інвалідизації EDSS.

Шкала Expanded Disability Status Scale (EDSS) традиційно використовується як базовий інструмент оцінки ступеня інвалідизації у хворих на РС [122]. У дітей EDSS залишається важливим клінічним інструментом, однак її інтерпретація потребує особливої обережності з огляду на вікові особливості перебігу захворювання та обмежену чутливість шкали до ранніх і субклінічних змін [125].

У межах запропонованого алгоритму EDSS розглядається не як ізольований показник, а як один із компонентів багатовимірної оцінки перебігу педіатричного розсіяного склерозу, що доповнюється даними нейровізуалізації та функціонального стану дитини.

Легкий ступінь інвалідизації за шкалою EDSS (оцінка  $\leq 2,5$ ) характерний для більшості дітей на ранніх етапах POMS. У таких пацієнтів можуть бути відсутні або мінімально виражені рухові порушення, збережена самостійність у повсякденній діяльності та задовільний неврологічний статус. Проте саме в цій групі найбільш часто спостерігається клініко-радіологічний розрив, коли низькі значення EDSS не відображають наявності або прогресування структурних змін головного мозку.

У межах інтегрованого підходу низький показник EDSS не розглядається як ознака сприятливого прогнозу без урахування волюметричних та функціональних показників. У пацієнтів із  $EDSS \leq 2,5$  наявність негативної динаміки волюметричних показників або зниження якості життя свідчить про приховану активність захворювання та потребує посиленого клінічного контролю.

Середній ступінь інвалідизації за шкалою EDSS (оцінка від 2,5 до 4,5) з формуванням стійкого неврологічного дефіциту може включати порушення ходи, координації, чутливості або зорових функцій. У цій групі клінічні прояви захворювання стають більш очевидними, однак навіть за таких значень EDSS зберігається значна варіабельність функціонального стану та якості життя дітей.

Поєднання середнього ступеня інвалідизації з негативною динамікою волюметричних показників свідчить про структурно-латентну або комбіновану прогресію захворювання. Саме у цій групі пацієнтів інтегрована оцінка дозволяє найбільш чітко визначити ризик подальшого погіршення та обґрунтувати необхідність мультидисциплінарного супроводу.

Тяжкий ступінь інвалідизації, де  $EDSS > 4,5$ , у дітей із POMS зустрічається рідше, проте завжди свідчать про виражений вплив захворювання на функціональний стан дитини. У таких випадках неврологічний дефіцит зазвичай супроводжується значним зниженням якості життя, обмеженням соціальної активності та потребою у комплексній реабілітації.

У межах запропонованого алгоритму тяжкий ступінь інвалідизації розглядається як маркер високого системного ризику, особливо у поєднанні з волюметричними змінами групи С та низькими показниками якості життя. Такі пацієнти потребують інтенсивного клінічного супроводу та регулярної переоцінки стану.

Етап 2. МРТ діагностика за стандартизованим протоколом для обстеження пацієнтів з демієлінізуючим захворюванням.

Обов'язкові компоненти протоколу МРТ головного мозку згідно останніх рекомендацій наведено у таблиці 4.2 [191].

Виконання МРТ досліджень рекомендується проводити в динаміці з використанням однакових технічних параметрів, а за можливості на одному й тому ж томографі, що дозволяє мінімізувати вплив технічних факторів на кількісні показники та підвищує відтворюваність результатів.

Таблиця 4.2

Обов'язкові компоненти протоколу МРТ обстеження головного мозку для можливості імплементації алгоритму в клінічну практику

Компонент	Параметри	Призначення
3D T1 MPRAGE	Ізотропний воксель 1 мм (1×1×1 мм)	волюметричний аналіз, оцінка атрофії
FLAIR 3D/SPACE	Ізотропний воксель 1 мм або 1.2 мм	виявлення демієлінізуючих вогнищ
DWI	Стандартні	виключення гострих ішемічних вогнищ (для диф. діагностики)
T2 та PD	2D або 3D	уточнення кількості вогнищ
SWI (за можливості)	Стандартні	оцінка PRL та мікрогліозу

У традиційній клінічній практиці активність РС визначається на підставі появи нових клінічних симптомів та виявлення нових T2 вогнищ та активних (з паренхіматозним або кільцеподібним контрастуванням) вогнищ [112]. У дітей ці критерії зберігають свою діагностичну значущість.

Крім підтвердження діагнозу МРТ важливе значення має проведення диференційної діагностики РС з іншими захворюваннями центральної нервової системи, які можуть мати подібні клінічні та радіологічні прояви. До таких станів належать гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ), мієлін-олігоклональні синдроми, ізольований неврит зорового нерву, MOG-асоційовані захворювання,

спадкові лейкодистрофії та метаболічні енцефалопатії [44, 55, 83, 87, 127, 153, 178, 182]. Короткий алгоритм диференційної діагностики найважливіших захворювань наведений у таблиці 4.3.

Етап 3. Волюметричний аналіз структур головного мозку у хворих на РС дітей як об'єктивний метод виявлення нейродегенерації.

3 етап маршруту передбачає проведення детального волюметричного аналізу основних структур головного мозку. На відміну від традиційного клінічного аналізу МРТ, волюметричний аналіз забезпечує кількісну оцінку об'єму структур головного мозку та дозволяє виявити дифузну атрофію та дегенерацію, які можуть розвиватися паралельно, незалежно від видимих вогнищ [84].

Обов'язковою умовою впровадження волюметричного аналізу є виконання 3D T1 MPRAGE послідовності з ізотропним розміром вокселя, що забезпечує можливість коректного визначення об'ємів структур глибокої сірої речовини, загальної білої речовини та системи ліквороциркуляції. Базове волюметричне обстеження рекомендовано проводити вже під час першого МРТ-дослідження з фіксацією вихідних значень (baseline) [85].

У ході клінічного застосування встановлено, що найбільшу прогностичну значущість мають показники об'єму таламусів, загального об'єму білої речовини півкуль великого мозку та мозочка, а також об'єму лікворної системи [86]. Атрофія глибокої сірої речовини, насамперед таламусів, розглядається як один із найбільш чутливих маркерів нейродегенеративного компонента перебігу POMS, у тому числі за відсутності виражених клінічних проявів цього захворювання. Тому для нейровізуалізаційного моніторингу необхідно контролювати показники волюметрії саме цих анатомічних структур головного мозку (табл. 4.4).

Категоризацію ризику прогресування РС у дітей за волюметричними профілями в динаміці слід проводити за критеріями, наведеними у таблиці 4.5.

Таблиця 4.3

Диференційна діагностика розсіяного склерозу та споріднених демієлінізуючих захворювань

Критерій	Розсіяний склероз	MOGAD	Оптикомієліт Девіка	ГРЕМ	Неврит зорового нерва (ЗН)
1	2	3	4	5	6
Типовий вік дебюту	підлітки, молоді дорослі	діти, молоді	дорослі	діти	молоді дорослі
Тип перебігу	рецидивуючо- ремітуючий	монофазний, рецидивуючий	рецидивуючий, тяжкий	переважно монофазний	монофазний
Початок захворювання	рецидивуючо- ремітуючий	монофазний, рецидивуючий	рецидивуючий, тяжкий	переважно монофазний	монофазний
Перивентрикулярні вогнища	поступовий	гострий	гострий, тяжкий	гострий, енцефалопатія	гострий
Юкстакортикальні / кортикальні ураження	типові, «пальці Доусона»	рідкісні	нетипові	можливі, нетипові	відсутні
CVS	часті	поодинокі	відсутні	часті, великі	відсутні

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6
PRL	часто позитивний	негативний	негативний	негативний	негативний
Розміри вогнищ	характерні	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні
Набряк / мас-ефект	невеликі, чіткі	великі, «пухкі»	великі	великі, набряк	відсутні
Ураження ЗН	мінімальний	виражений	виражений	виражений	можливий
Протяжність ураження ЗН	часто однобічне	часто двобічне	часто двобічне	можливе	єдиний прояв
Ураження спинного мозку	короткі вогнища (<2 сегменти)	часті, можуть бути довгі	довгі вогнища ( $\geq 3$ сегменти)	рідко	відсутні
Ураження конусу	рідко	часто	можливо	можливо	немає
Атрофія таламусів	характерна	не характерна	не характерна	не характерна	відсутня
Динаміка вогнищ	накопичення з часом	зникнення	персистуюча	регрес	регрес
Олігоклональні смуги	часто	зазвичай нема	зазвичай нема	немає	немає
Сироваткові антитіла	відсутні	Anti-MOG (+)	AQP4-IgG (+)	відсутні	відсутні
Відновлення функції	часткове	часто повне	часто неповне	часто повне	Повне

Таблиця 4.4

Параметри волюметрії, що використовуються для моніторингу прогресування дегенерації структур головного мозку у хворих на РС дітей

Параметр	Важливість	Тип показника
Інтракраніальний об'єм, (Intracranial Volume, ICV)	корекція для віку	норма
Таламус (Thalamus)	первинний предиктор	нормалізований (% від ICV), абсолютний
Загальний об'єм білої речовини головного мозку та мозочка (Global White Matter Volume, GWM)	додатковий маркер	нормалізований
Шлуночки мозку (Ventricles)	компенсаційний маркер	нормалізований

Таблиця 4.5

Критерії категорій ризику прогресування РС за волюметричними профілями для оцінки при динамічному спостереженні

Категорія	Критерії зміни волюметрії досліджуваних структур	Клінічне трактування
1	2	3
A низький ризик	Відсутність зміни об'єму структур головного мозку: об'єму таламуса, об'єму загальної білої речовини, об'єму шлуночкової системи	стандартний моніторинг

Продовження табл. 4.5

1	2	3
В помірний ризик	Зміна об'єму однієї із досліджуваних структур головного мозку	- посилений моніторинг - оптимізації лікування
С високий ризик	Зміна об'єму двох з трьох досліджуваних структур головного мозку	- ескалація терапії - когнітивна реабілітація

Додатковими маркерами підвищеного ризику прогресування РС є прогресуюча зміна об'єму гіпокампів, асиметрична атрофія лімбічних структур, поява PRL на SWI послідовності.

Необхідно зберігати всі volBrain PDF звіти і метадані (бажано), включно з версією алгоритму, оскільки навіть незначні оновлення можуть впливати на порівнянність результатів [161].

Етап 4. Оцінка якості життя дітей із РС за опитувальником PedsQL 4.0 як функціональний маркер перебігу POMS.

У межах проведеного нами дослідження опитувальник PedsQL 4.0 використовувався як стандартизований інструмент оцінки функціональних наслідків структурних змін головного мозку [147].

Значення загального індексу якості життя понад 80 балів відповідає добрій функціональній адаптації дитини та свідчить про мінімальний вплив захворювання на повсякденне життя. У таких випадках, за відсутності негативної динаміки волюметричних показників, доцільне стандартне клінічне спостереження [133].

Водночас, навіть за високих значень PedsQL, поява волюметричних змін потребує уважного динамічного контролю, оскільки зниження якості життя може проявлятися із запізненням відносно структурних змін головного мозку [143].

Показники опитувань у межах 60–80 балів свідчать про помірне зниження якості життя та є раннім маркером функціональних порушень. У цій групі часто спостерігаються скарги на втомлюваність, зниження концентрації уваги, емоційну лабільність або труднощі у навчанні, які не завжди корелюють із вираженістю неврологічного дефіциту.

Поєднання помірного зниження якості життя з волюметричними змінами групи В або С розглядається як підстава для посиленого клінічного контролю та залучення мультидисциплінарної команди. Також варто скоротити період контрольних обстежень до 6-ти місяців.

Значення загального індексу якості життя нижче 60 балів відображає значний функціональний вплив захворювання та асоціюється з високим ризиком психосоціальної дезадаптації. У таких випадках погіршення якості життя може випереджати або перевищувати за значущістю клінічні прояви, оцінені за шкалою EDSS.

Зниження показників якості життя за опитувальником PedsQL 4.0. у поєднанні з вираженими волюметричними змінами головного мозку та високими значеннями EDSS розглядаються як ознака високого системного ризику прогресування захворювання та потребують збільшення частоти проведення контрольних обстежень кожні 4 місяці.

Етап 5. Інтегрована інтерпретація клінічних, нейровізуалізаційних та функціональних показників у алгоритм ведення пацієнта із РС.

Інтерпретація усіх показників здійснюється не ізольовано, а в межах інтегрованої моделі, що враховує клінічні показники за шкалою EDSS, результати оцінки якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 та динаміку структурних змін головного мозку у хворих на РС дитячого віку.

Пропонуємо застосовувати матрицю інтерпретації сприяливого перебігу РС, що дозволить інтегрувати отримані показники EDSS, PedsQL 4.0 та волюметрії головного мозку (volBrain) в одну шкалу та дасть змогу приймати рішення щодо поточного стану пацієнта, як це наведено у таблиці 4.6.

Якщо показники volBrain належать до категорії А, а загальний індекс якості життя за PedsQL більше 80 – необхідне стандартне спостереження.

Якщо показники volBrain належать до категорії В, а загальний індекс якості життя за анкетною PedsQL 4.0 становить від 60 до 80 балів – необхідно провести мультидисциплінарний консилиум у складі дитячого невролога, нейрорадіолога, психолога, реабілітолога та сімейного лікаря.

Таблиця 4.6

Матриця інтерпретації сприятливого перебігу РС для інтеграції показників EDSS, PedsQL 4.0 та volBrain в одну шкалу

EDSS	PedsQL (бали)	volBrain	Інтерпретація
до 2,5	більше 80	А	сприятливий прогноз
до 2,5	від 60 до 80	А	психоемоційний ризик за відсутності структурного прогресування
до 2,5	від 60 до 80	В	початкове структурно-латентне прогресування
від 2,5 до 4,5	від 60 до 80	В	структурно-латентне прогресування з помірним функціональним дефіцитом
від 2,5 до 4,5	менше 60	С	комбіноване структурно-функціональне прогресування
більше 4,5	менше 60	С	високий системний ризик

Якщо показники volBrain належать до категорії С необхідно провести позачергове МРТ обстеження та ретельний клінічний огляд з метою визначення наявності загострення чи прогнозування перебігу захворювання [174].

Етап 6. Застосування інтегрованих показників (ступінь EDSS, загальний індекс ЯЖ за опитувальником PedsQL 4.0) на основі нейровізуалізаційних маркерів РС (волюметрії таламуса, загальної білої речовини півкуль головного мозку та мозочка, шлуночкової системи) в клінічній практиці.

Поєднання результатів стандартизованого МРТ обстеження, автоматизованої волюметрії структур головного мозку, клінічної оцінки за шкалою EDSS та показників якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 дозволив сформувати інтегрований алгоритм маршрутизації дітей з POMS. Запропонований підхід спрямований на подолання клініко-радіологічного розриву та забезпечення персоналізованого ведення дітей залежно від індивідуального ризику прогресування захворювання [169].

Алгоритм передбачає поетапну оцінку стану пацієнта з обов'язковою фіксацією базових (baseline) показників та їх динамічним аналізом у процесі спостереження. Центральним його елементом є інтерпретація зміни показників волюметрії структур головного мозку, які відображають ступінь залучення нейродегенеративних процесів і виступають раннім маркером структурного прогресування захворювання.

Діти категорії А (низький ризик прогресування – сприятливий прогноз або психо-емоційний ризик за відсутності структурного прогресування).

До категорії А відносяться хворі на РС діти без негативної динаміки показників волюметрії (група А, без ознак зменшення об'єму таламуса та загальної білої речовини півкуль головного мозку та мозочка, без ознак збільшення об'єму шлуночкової системи), з легким ступенем неврологічного дефіциту (EDSS до 2,5) та збереженими показниками якості життя (загальний індекс ЯЖ – більше 80 або від 60 до 80). У таких випадках перебіг захворювання розглядається як відносно стабільний, а ризик прогресування – низький.

Для пацієнтів цієї категорії рекомендовано стандартне динамічне спостереження з проведенням МРТ обстеження з волюметрією, оцінки EDSS та PedsQL 4.0 один раз на 12 місяців. Така тактика дозволяє своєчасно виявляти можливі зміни перебігу захворювання без надмірного навантаження на пацієнта та систему охорони здоров'я.

Діти категорії В (помірний ризик прогресування – початкове структурно-латентне прогресування без або з помірним функціональним дефіцитом).

Категорія В включає дітей зі змінням одного волюметричного показника (група В) та помірним зниженням якості життя (індекс ЯЖ становить від 60 до 80 балів) незалежно від вираженості клінічного дефіциту. Саме у цій групі найчастіше спостерігається структурно-латентне прогресування захворювання, яка може залишатися клінічно непомітним протягом тривалого часу [165].

Для пацієнтів категорії В рекомендовано посилений клініко-радіологічний контроль з проведенням МРТ обстеження з волюметрією кожні 6 місяців, регулярною оцінкою клінічного статусу та якості життя, а також залученням мультидисциплінарної команди. Такий підхід дозволяє своєчасно корегувати стратегію ведення та мінімізувати ризик переходу до більш тяжкого перебігу.

Діти категорії С (високий ризик прогресування – комбіноване структурно-функціональне прогресування).

До категорії С відносяться діти з одночасною зміною двох або трьох волюметричних показників (група С), вираженим неврологічним дефіцитом та значним зниженням якості життя. Така комбінація свідчить про високий системний ризик прогресування захворювання та значний вплив патологічного процесу на функціональний стан дитини.

Пацієнти цієї категорії потребують інтенсивного клінічного супроводу з проведенням МРТ обстежень з волюметрією кожні 4 місяці, мультидисциплінарного консилиуму та регулярної переоцінки клінічної тактики [79]. Особлива увага приділяється не лише контролю активності захворювання, але й підтримці психосоціальної адаптації дитини та її сім'ї.

Періодичність нейровізуалізаційного моніторингу наведено у таблиці 4.7.

Етап 7. Мультидисциплінарний супровід дітей із РС для забезпечення персоналізованого підходу до лікування.

З огляду на особливості нейропсихологічного та когнітивного розвитку дітей, традиційна тактика ведення хворих на РС є недостатньою, оскільки не відображає повний спектр наслідків захворювання, включно з академічними, соціально-поведінковими та емоційно-адаптаційними аспектами. У цьому

контексті рекомендовано впровадження мультидисциплінарної моделі клінічного супроводу, до якої повинні входити спеціалісти, вказані у таблиці 4.8 [7].

Таблиця 4.7

Періодичність нейровізуалізаційного моніторингу в залежності від факторів ризику та клінічної ситуації

Клінічна ситуація	Рекомендована періодичність проведення комплексного обстеження	Примітки
Після встановлення діагнозу	контрольна точка (0 місяць)	МРТ з визначенням об'ємів структур головного мозку
Стабільний перебіг	кожні 12 місяці	за умови відсутності клінічних загострень, погіршення індексів якості життя та показників EDSS
Виявлення когнітивних змін	кожні 6 місяців	незалежно від EDSS
Підозра на «німу» атрофію	кожні 4 місяці	за наявності 2 з 3 показників волюметрії: зменшення об'єму таламуса, зменшення загальної білої речовини мозку, збільшення об'єму шлуночкової системи

Важливим є включення сім'ї як окремої «одиниці супроводу», оскільки саме батьківська підтримка може впливати на динаміку психосоціальних результатів так само суттєво, як і медикаментозна терапія.

Етап 8. Динамічне спостереження із відтворюваними результатами. Завершальним етапом запропонованого нами алгоритму є комплексне динамічне спостереження за дітьми з POMS, що ґрунтується на повторній та узгодженій оцінці нейровізуалізаційних, клінічних і функціональних показників. На цьому етапі МРТ головного мозку з обов'язковим виконанням автоматизованої волюметрії, клінічна оцінка за шкалою EDSS та визначення показників ЯЖ за опитувальником PedsQL 4.0 розглядаються не ізольовано, а як взаємодоповнюючі компоненти єдиного моніторингового процесу [162].

Таблиця 4.8

Перелік спеціалістів, необхідних для належної імплементації маршруту пацієнтів з POMS, формат їхньої взаємодії та функціональних обов'язків

Спеціаліст	Основні функції	Формат оглядів
Дитячий невролог	діагностика, терапевтична тактика, моніторинг EDSS	регулярно
Нейрорадіолог	volBrain-аналітика, інтерпретація динаміки	регулярно
Психолог	когнітивні тести, корекція, шкала PedsQL	регулярно
Психотерапевт/психіатр	емоційна стабільність, тривожні та депресивні симптоми	за показами
Реабілітолог / фізіотерапевт	когнітивно-рухова реабілітація, нейропластичність	регулярно
Педагогічний працівник (школа)	навчальні адаптації	індивідуально
Сімейний лікар	супутня патологія, вакцинація	постійно

Ключовим критерієм успіху імплементації запропонованого алгоритму є узгодженість динаміки зазначених показників у часі. Стабільність або відсутність негативної динаміки волюметричних маркерів у поєднанні зі збереженням або покращенням показників EDSS та індексів ЯЖ свідчить про ефективність обраної тактики лікування дитини. Натомість прогресуючі волюметричні зміни, зростання клінічного дефіциту або зниження якості життя є підставою для перегляду лікування та корекції подальшого клінічного супроводу.

Таким чином, комплексне динамічне спостереження за хворими на РС дітьми забезпечує безперервний зворотний зв'язок між результатами нейровізуалізаційних досліджень, клінічним станом та функціональним благополуччям дитини і дозволяє оцінювати не лише активність захворювання, але й реальну клінічну ефективність імплементації отриманих наукових результатів у повсякденну клінічну практику.

Проаналізували історії захворювання пацієнтів, у яких виявили найбільш виразні зміни при проведенні волюметрії головного мозку та використали розроблений нами клініко-радіологічний алгоритм для оцінки прогнозу перебігу захворювання у цієї пацієнтки.

Пацієнтка № 1, М.Г., 10-ти років, перебувала на амбулаторному спостереженні та лікуванні у Львівському обласному Центрі розсіяного склерозу з 2023 року.

При огляді – скарги відсутні, загальний стан – задовільний.

Перші прояви хвороби виникли у квітні 2023 року, коли без видимої причини виникло головокружіння, розлади координації. Після пульс-терапії солюмедролом стан хворої покращився.

Другий рецидив виник у березні 2024 року, коли змінилася і стала не чіткою мова, погіршився зір. Після пульс-терапії солюмедролом стан покращився не повністю – зір відновився тільки частково.

В анамнезі життя: операція з приводу артеріо-венозної мальформації лівої тім'яної частки головного мозку 07.05.2020 року.

Пацієнтці виконана серія МРТ обстежень головного мозку, на яких виявлені вогнищеві зміни. Останнє МРТ головного мозку від 26.03.2024 року – негативна радіологічна динаміка: збільшення кількості та об'єму вогнищ у головному мозку.

Виконана люмбальна пункція – виявлені олігоклональні смуги, тип IV.

Неврологічний статус: інтенційний тремор з обох сторін при виконанні координаторних проб з верхніх і нижніх кінцівок.

Діагноз: розсіяний склероз, ремітуючо-рецидивуючий тип перебігу, радіологічно активний. Бал за шкалою EDSS – 1.5.

При проведенні МРТ головного мозку та шийного відділу спинного мозку від 13 червня 2023 року виявлено наступні зміни: 7 вогнищ, які за сигнальними характеристиками характерні для демієлінізуючого процесу (з гіперінтенсивним МР сигналом в режимі T2, FLAIR, ізо- та гіпоінтенсивним в T1 у порівнянні з незміненою білою речовиною), 4-и з них розташовані в глибокій білій речовині обох скроневоих часток, правій лобній та правій тім'яній частках, в мозолистому тілі, в лівій ніжці мозочка (рис. 4.1, 4.2, 4.3). у шийному відділі спинного мозку вогнищевих змін не виявлено. Виявлено контрастування 2-х вогнищ – у правій тім'яній частці та в лівій ніжці мозочка (рис. 4.4). Не виявлено ураження зорових нервів. Не виявлено ознаки центральної вени. У лівій тім'яній частці виявлена ділянка енцефаломалії з перифокальним гліозом, що не пов'язано з основним захворюванням (післяопераційні зміни). В динаміці (у порівнянні з МРТ головного мозку від 13 квітні 2023 року) виявлено появу нового вогнища в правій скроневої частці та збільшення в розмірах решти вогнищ.

За сукупністю виявлених МР змін є ознаки вогнищевого ураження головного мозку, ймовірно РС, церебральна форма, стадія загострення, з дисемінацією вогнищ в просторі та часі.

На основі 3D T1 MPRAGE послідовності з ізометричним вокселем (1,0-1,0-1,0 мм) було проведено волюметрію структур головного мозку, результати якої представлено на рисунку 4.5.



Рис 4.1. T2 SPACE DARK FLUID, аксіальний зріз, вогнища в білій речовині правої лобної та тім'яної часток (білі стрілки)

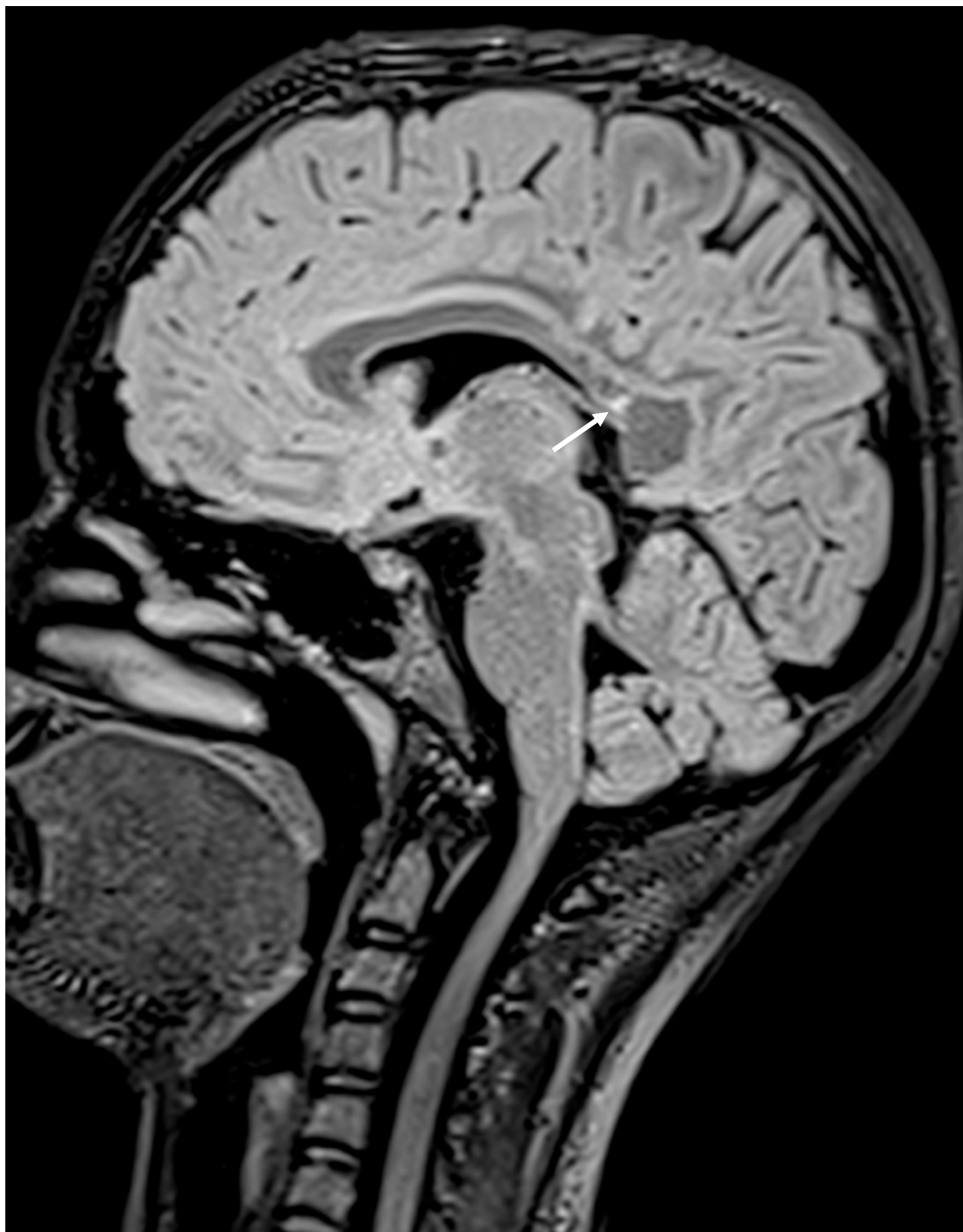


Рис 4.2. T2 SPACE DARK FLUID, сагітальний зріз, вогнище в мозолистому тілі (біла стрілка)



Рис 4.3. T2 SPACE DARD FLUID, коронарний зріз, інфратенторіальне вогнище в лівій ніжці мозочка (біла стрілка)

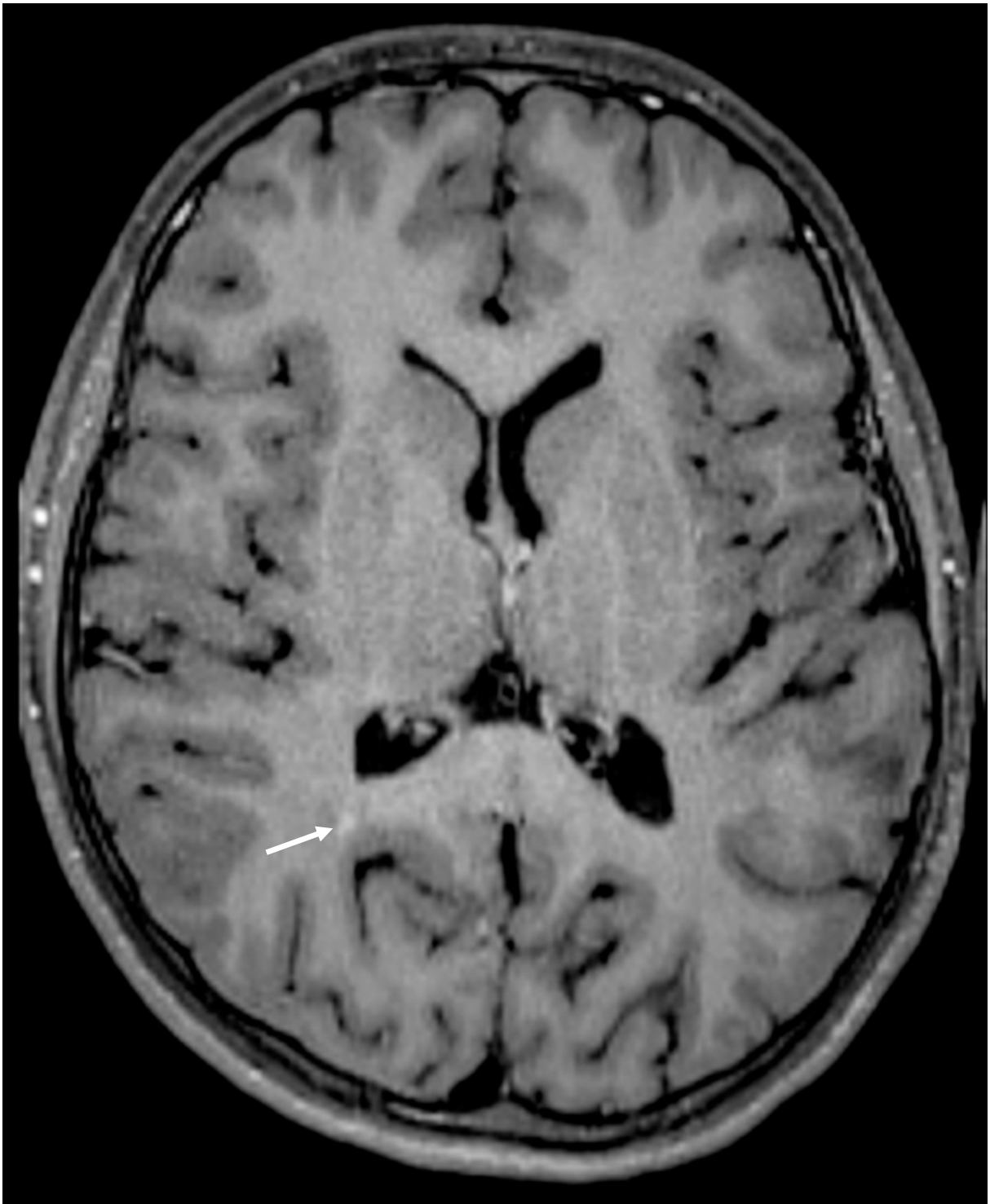


Рис 4.4. T1 SPACE FATSAT після контрастування, аксіальний зріз, вогнище контрастування в білій речовині правої тім'яної частки (біла стрілка)

Аналізуючи дані рисунку 4.5, звертає увагу зменшення об'єму обох таламусів, а саме – загальний об'єм таламусів становить  $11.07 \text{ см}^3$  (або  $0,75\%$  від загального внутрішньочерепного об'єму), що менше ніж допустимі норми для цієї вікової групи (від  $0,81$  до  $1,04 \text{ см}^3$ ). При цьому слід зазначити, що загальне

зменшення об'єму таламусів є за рахунок обох часток, адже об'єм правого таламуса становить 5,76 см<sup>3</sup> (0,38%), а лівого – 5,3 см<sup>3</sup> (0,35%) при нормі від 0,41% до 0,52%.

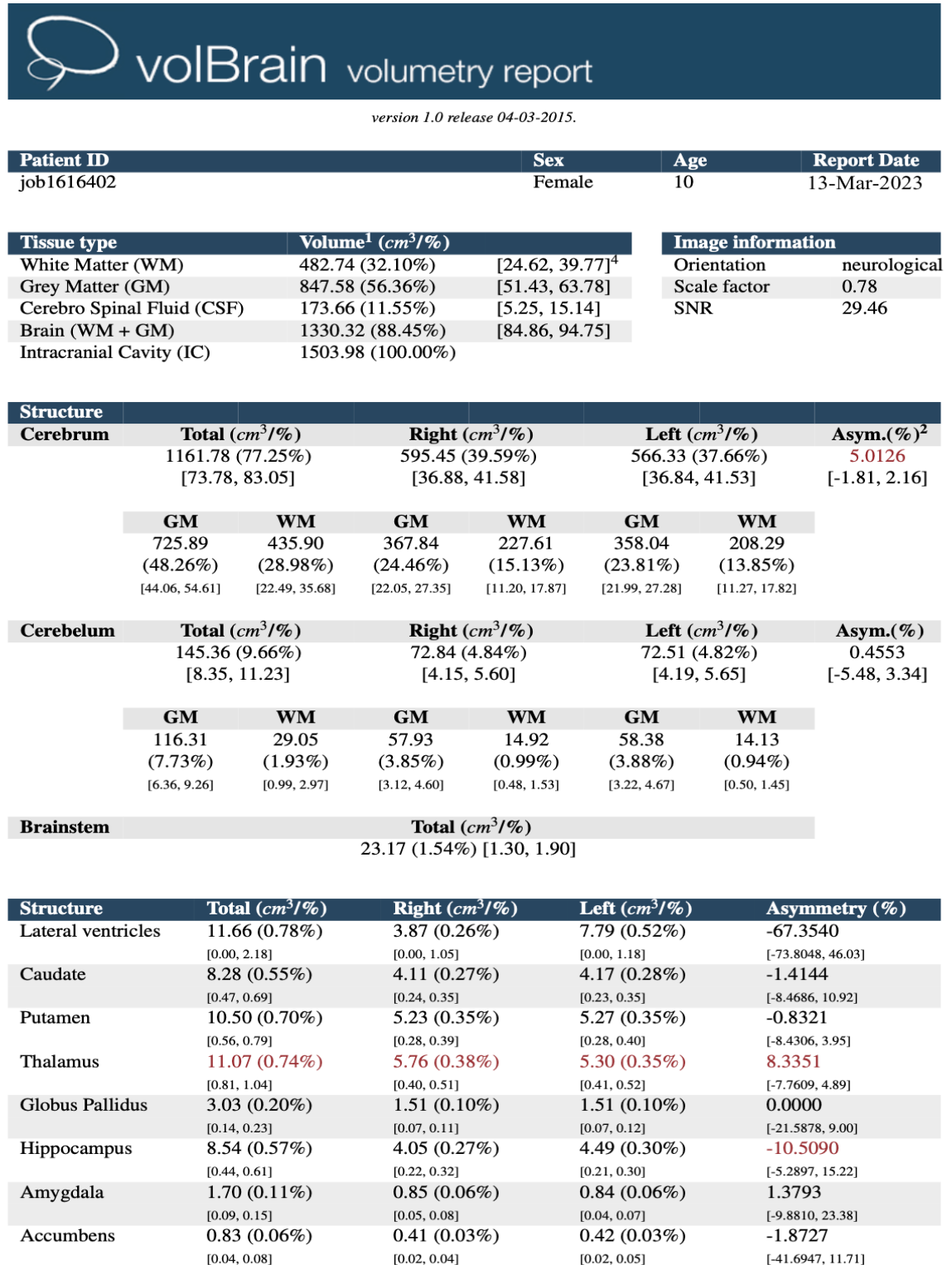


Рис 4.5. Звіт волюметрії структур головного мозку на основі МРТ послідовності 3D T1 MPRAGE хворої на РС М.Г.

За сукупністю виявлених змін волюметричний профіль дитини належить до категорії В (середній ризик прогресування захворювання на РС).

Дослідили якість життя цієї дитини за опитувальником PedsQL 4.0. На основі самозвіту дитини загальний індекс ЯЖ становив 88 балів, в той час, як за проксі-звітом матері дитини – 78 балів.

Отже, за результатами комплексної оцінки за матрицею інтерпретації дитина належить до групи В – початкове структурно-латентне прогресування захворювання.

Таким чином, вимірювання об'єму структур головного мозку разом із даними неврологічного огляду та характерного анамнезу хвороби у цьому клінічному випадку вказують на розсіяний склероз, хоча виявлений у цереброспінальній рідині тип IV олігоклональних смуг первинно не підтвердив цей діагноз. Це вказує на високе діагностичне значення запропонованого нами такого радіологічного маркера РС як оцінка стану волюметрії структур головного мозку у пацієнтів із РС.

Пацієнтка № 2, М.Ц., 13-ти років, перебувала на амбулаторному спостереженні у Львівському обласному центрі розсіяного склерозу з липня 2023 року. Стан на момент огляду задовільний. Скарги на затерпання пальців на лівій руці. Соматичний стан – без відхилень від норми.

Перший епізод хвороби: 16.01.2023, коли вперше виникло двоїння перед очима, косина правого ока. Отримала пульс-терапію солюмедролом, стан покращився. МРТ головного мозку від 20.01.2023 року – вогнища демієлінізації головного мозку.

Другий епізод (радіологічна активність): 26.03.2023 року було виконане повторно МРТ обстеження головного мозку, на якому зафіксована поява нових вогнищ демієлінізації, клінічної активності не було. Однак пацієнтці 03.04.2023 року була проведена пульс-терапія солюмедролом.

Третій епізод: 03.07.2023 року затерпли пальці на лівій руці. Виконано МРТ головного мозку – виявили активні вогнища демієлінізації. Отримала пульс-терапію солюмедролом. Симптоми затерпання минули.

Вогнищевої неврологічної симптоматики при огляді не виявлено.

Діагноз: розсіяний склероз, ремітуючо-рецидивуючий перебіг, стадія ремісії. Бал за шкалою EDSS - 2.0.

14.07.2023 року пацієнтці було проведено МРТ головного мозку та шийного відділу спинного мозку та виявлено наступні зміни: 9 супратенторіальних вогнищ, які за сигнальними характеристиками характерні для демієлінізуючого процесу (з гіперінтенсивним МР сигналом в режимі T2, FLAIR, ізо- та гіпоінтенсивним в T1 у порівнянні з незміненою білою речовиною), 4-ри з яких розташовані в глибокій білій речовині правої скроневої частки та лівого острівця, 3 перивентрикулярних вогнища, розміщених перпендикулярно до бокових шлуночків, 2 субкортикальних вогнища в правій тім'яній та лівій потиличній частках (рис. 4.6, 4.7).

Вогнища з подібними характеристиками виявлено інфратенторіально в мозолистому тілі (рис. 4.8) та в мості головного мозку (рис. 4.9).

У шийному відділі спинного мозку виявлено вогнища на рівні C2, C6 та Th3-Th4.

Не виявлено ураження зорових нервів.

Не виявлено ознаки центральної вени.

У динаміці (у порівнянні з МРТ головного мозку від 03 червня 2023 року) появи нових вогнищ не виявлено.

За сукупністю виявлених змін МР ознаки вогнищевого ураження головного мозку, ймовірно РС, церебро-спінальна форма, з ознаками дисемінації в просторі, без ознак дисемінації в часі.

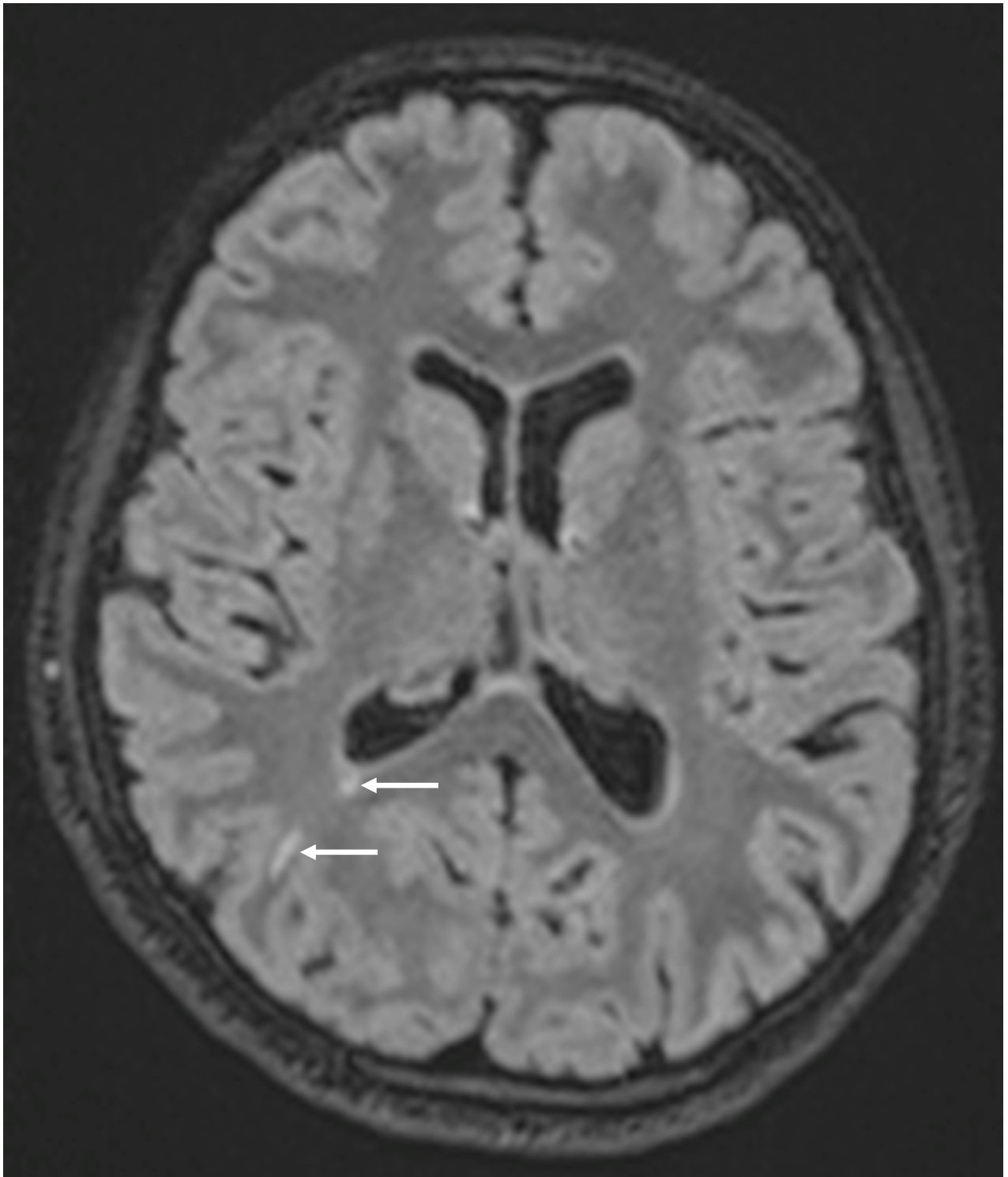


Рис 4.6. T2 SPACE DARK FLUID, аксіальний зріз, вогнище в білій речовині правої тім'яної частки та перивентрикулярне вогнище біля потиличного рогу правого бокового шлуночка (білі стрілки)

На основі послідовності 3D T1 MPRAGE послідовності з ізометричним вокселем (1,0-1,0-1,0 мм) було проведено волюметрію структур головного мозку, результати якої зображено на рисунку 4.10.

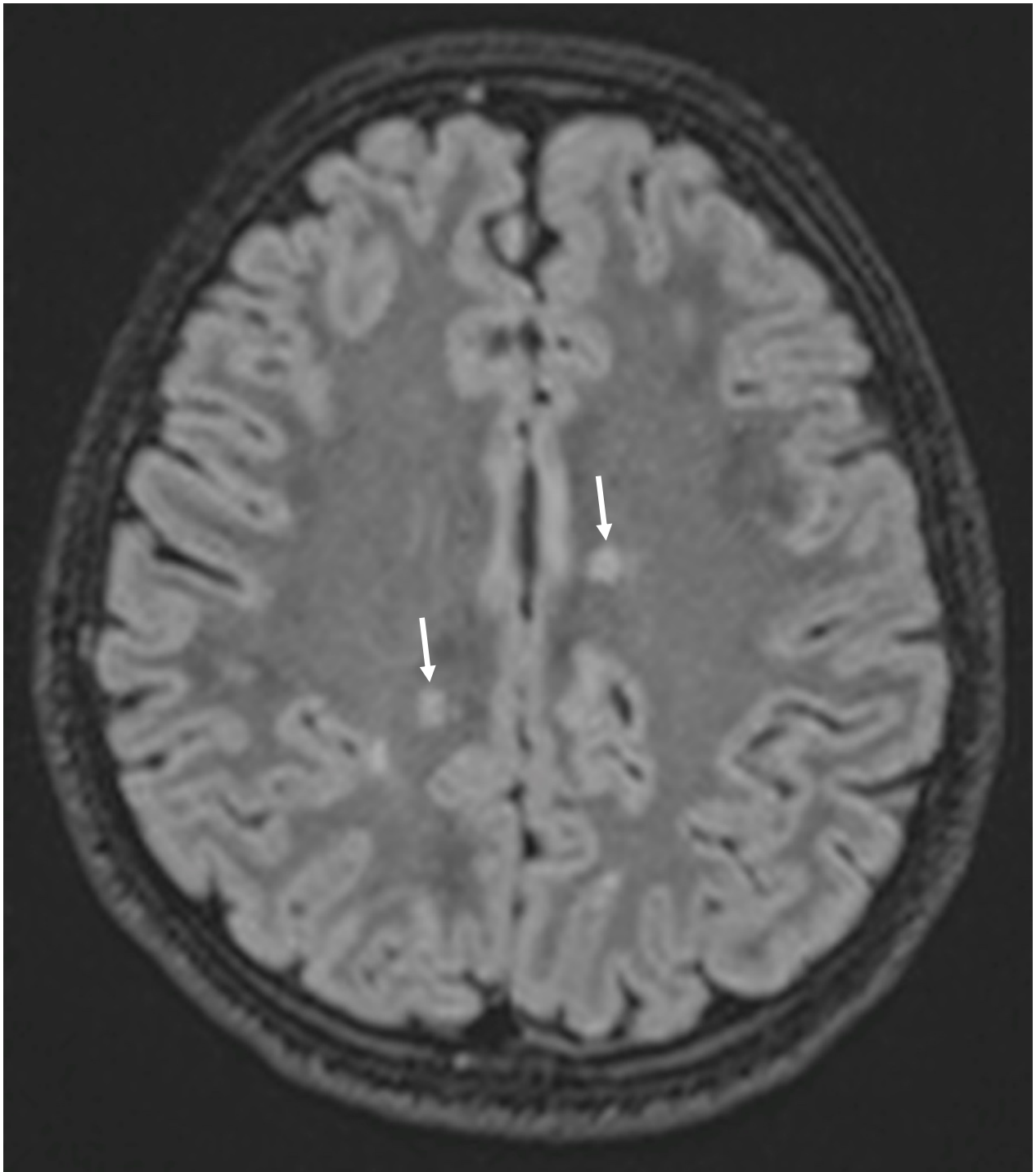


Рис 4.7. T2 SPACE DARK FLUID, аксіальний зріз, субкортикальне вогнище в правій лобній частці та перивентрикулярне вогнище біля тіла лівого бокового шлуночка (білі стрілки)

Як видно із даних на рисунку 4.10, має місце зменшення об'єму таламусів, а саме – загальний об'єм таламусів становить  $10,76 \text{ см}^3$  (або  $0,79\%$  від загального внутрішньочерепного об'єму), що менше ніж допустимі норми для цієї вікової

групи (від 0,8 до 1,03 см<sup>3</sup>). При цьому слід зазначити, що загальне зменшення об'єму таламусів є за рахунок лівої частки, об'єм якої становить 5,33 см<sup>3</sup> (0,39%), при нормі від 0,41% до 0,52%. Водночас, об'єм правої частки таламуса знаходиться в межах вікової норми і становить 5,43 см<sup>3</sup> (0,4%).

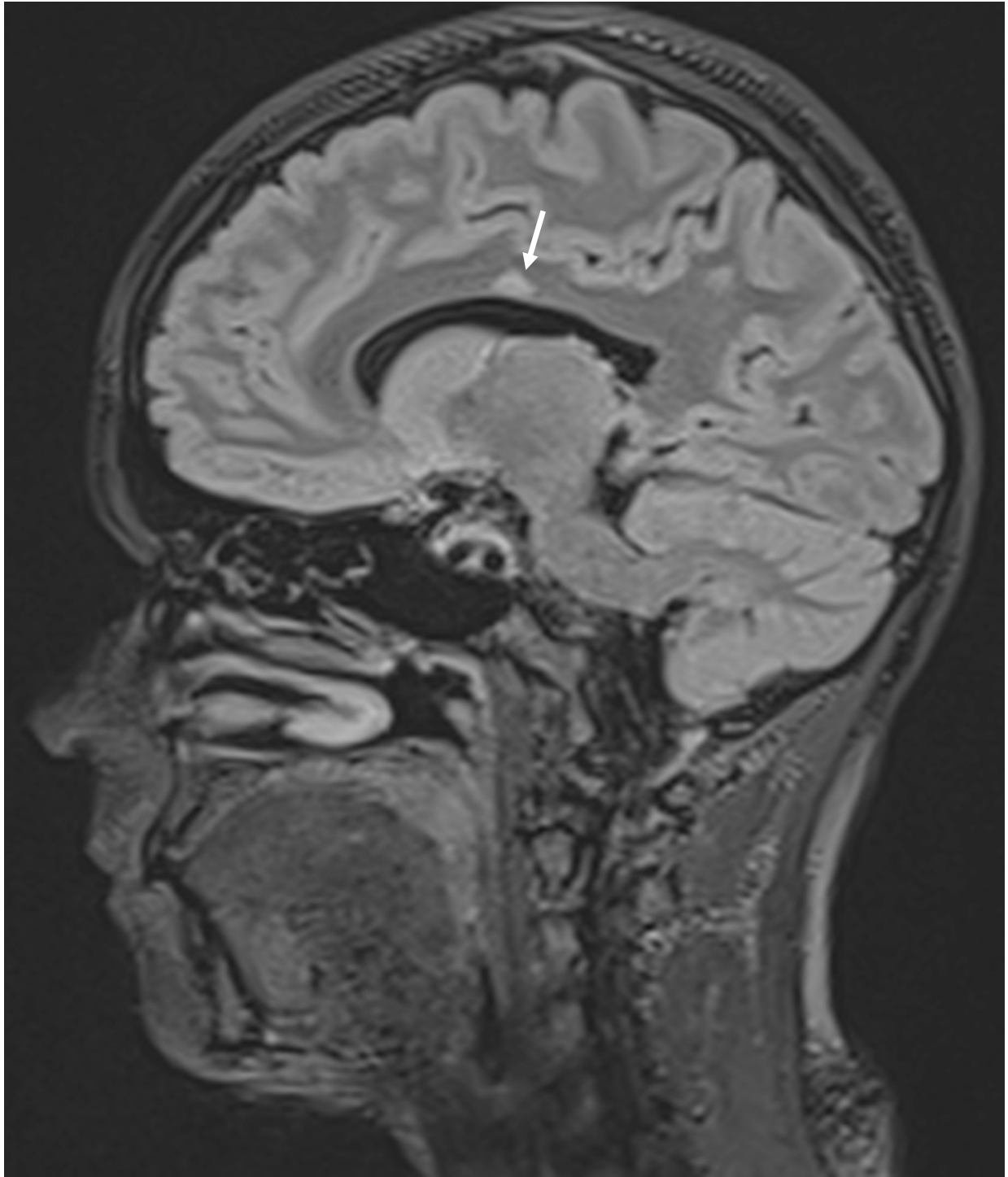


Рис 4.8. T2 SPACE DARK FLUID, сагітальний зріз, вогнище в мозолистому тілі (біла стрілка)

Крім того, виявлено зменшення лушпини – загальний об'єм лушпини становить  $7,08 \text{ см}^3$  (0,52%) при нормі від 0,56% до 0,78%. Слід зазначити, що зменшення об'єму лушпини простежується за рахунок обох часток: правої –  $3,55 \text{ см}^3$  (0,26%) та лівої –  $3,53 \text{ см}^3$  (0,26%) при нормі від 0,28% до 0,39%.

Отже, за волюметричним профілем дитина належить до категорії В (помірний ризик прогресування РС).

При оцінці якості життя дитини за опитувальником PedsQL 4.0 виявлено наступні результати – на основі самозвіту дитини загальний індекс ЯЖ становив 77 балів, в той час, як за проксі-звітом матері дитини – 73 бали.

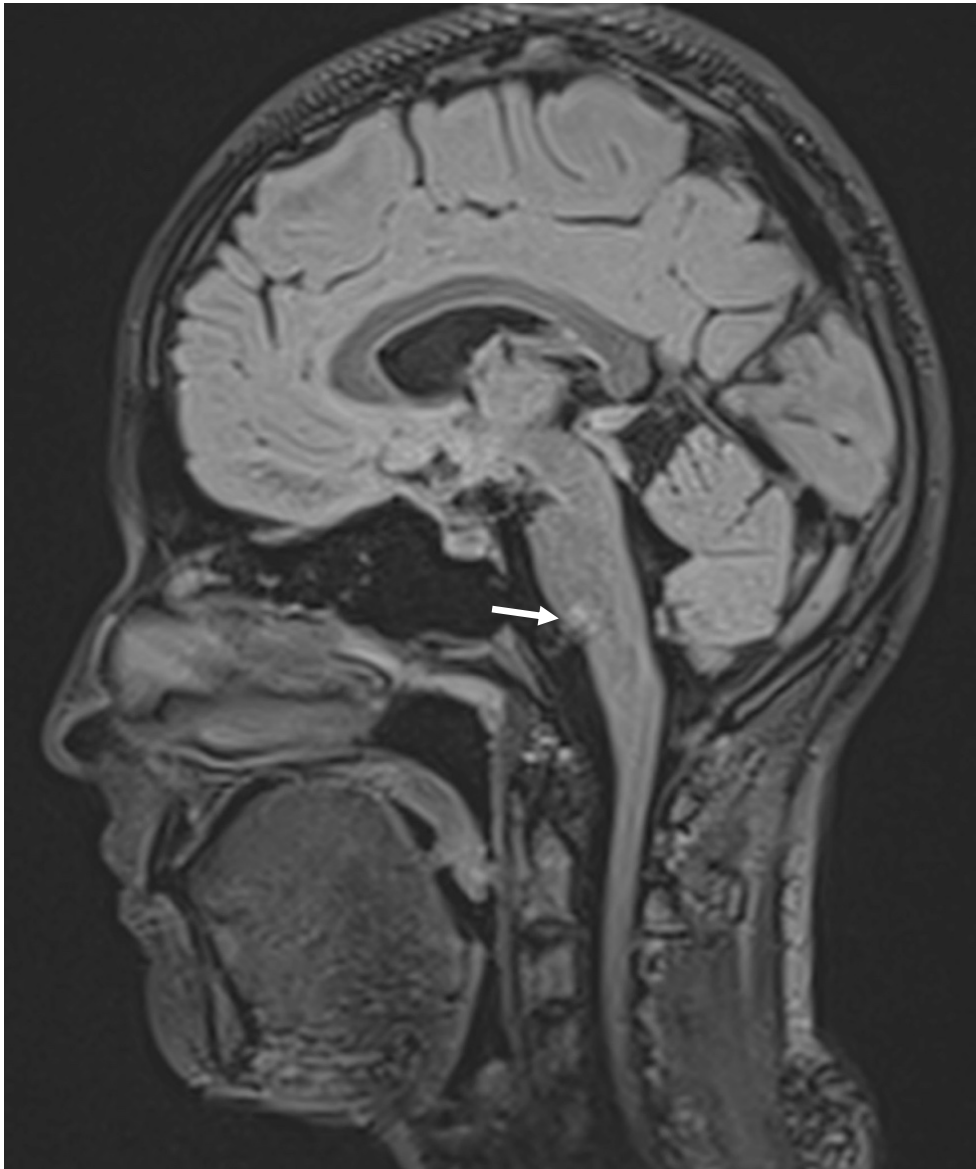


Рис 4.9. T2 SPACE DARK FLUID, сагітальний зріз, вогнище в мості (біла стрілка)

Враховуючи вищезазначені показники (за волюметричним профілем та результатами комплексної оцінки за матрицею інтерпретації) дитина належить до групи В – початкове структурно-латентне прогресування РС.

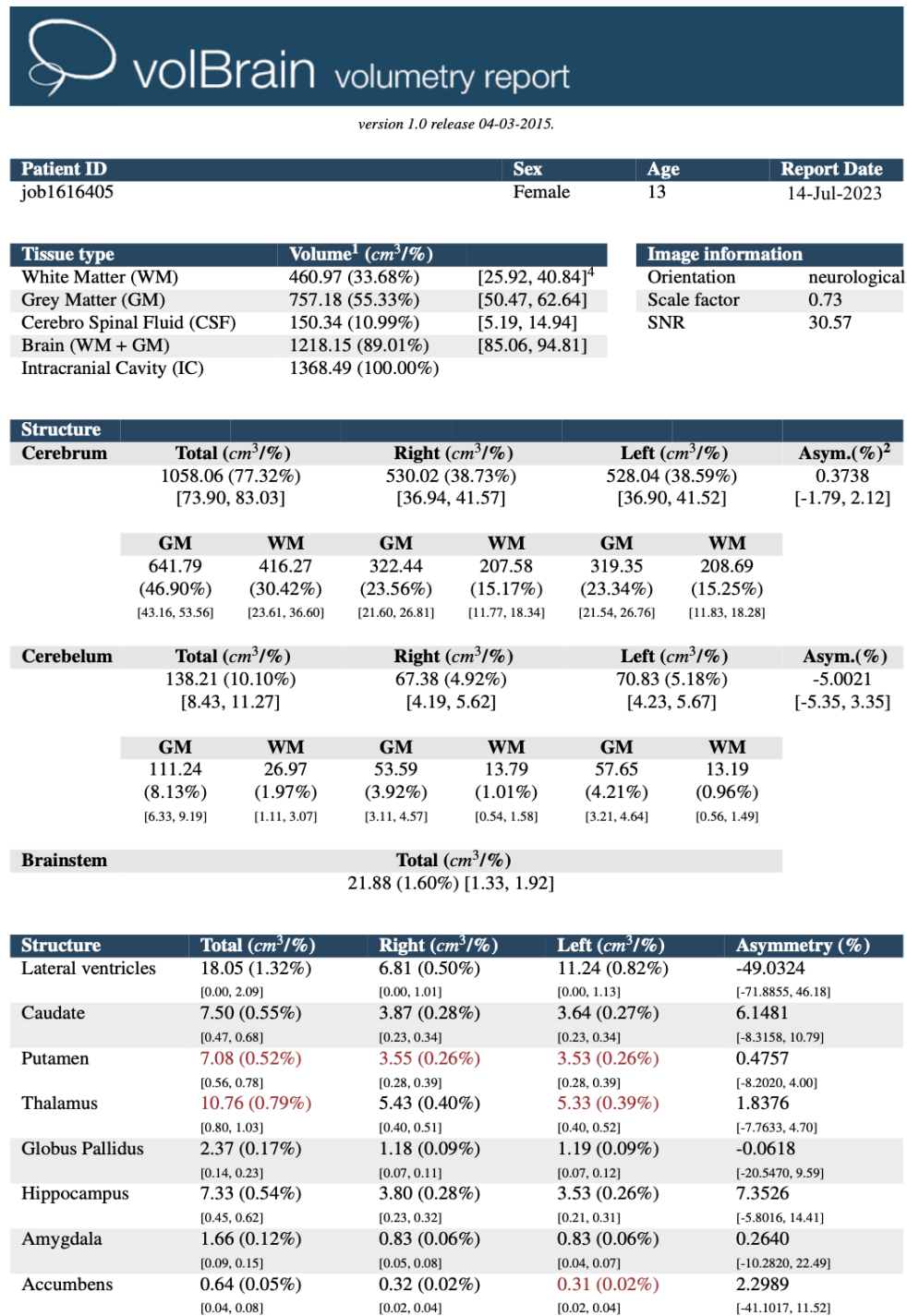


Рис 4.10. Звіт волюметрії структур головного мозку на основі МРТ послідовності 3D T1 MPRAGE хворої на РС М.Ц.

Аналізуючи описаний клінічний випадок у цієї дитини звертає увагу на себе наступний клініко-радіологічний парадокс – хоча друге загострення було лише підтвержене радіологічно, а при третьому загостренні хвору турбували тільки чутливі симптоми, ця пацієнтка має ризик переходу хвороби у більш тяжку стадію. На це вказують дані розробленого нами прогностичного алгоритму з оцінкою стану ЯЖ дитини і даних волюметрії структур її головного мозку. Слід зазначити, що якраз радіологічні показники рутинного обстеження досить чітко співпадають з волюметричними показниками у плані значимих відхилень при обох методах обстеження хворої. Пацієнтці рекомендовано кожні 6 місяців проходити МРТ обстеження головного мозку і повідомляти про будь-які відхилення у її загальному стані, з метою прийняття рішення про призначення хворобо-модифікуючої терапії.

Інший важливий висновок, який можна зробити аналізуючи цю історію хвороби, що вже на самих ранніх стадіях РС (пройшло тільки 6 місяців з моменту появи перших симптомів) мають місце нейродегенеративні зміни в структурах головного мозку пацієнтки. Ці дані співпадають із тепер вже загальноновизнаною теорією про розвиток нейродегенеративних процесів при РС вже в самому дебюті захворювання, паралельно з запальними гострими та хронічними змінами.

Пацієнтка № 3, К.М., 16-ти років, перебуває під спостереженням у Львівському обласному центрі розсіяного склерозу з вересня 2024 року.

На момент огляду стан хворої задовільний, скарги – відсутні. Соматичні скарги також відсутні.

Перший епізод: 11.09.2024 року, коли без видимої причини виникла закладеність вуха. 12.09.2024 року консультована отоларингологом: патології з боку ЛОР-органів не виявлено. В той же день перекосило обличчя (нейропатія правого лицевого нерва).

16.09.2024 року виконано МРТ головного мозку і були виявлені вогнищеві зміни, типові для демієлінізації.

20.09.2024 року виконано МРТ спинного мозку – вогнищевих змін не виявлено.

30.09.2024 року повторно виконано МРТ головного мозку – виявлені вогнища демієлінізації, поява нових вогнищ.

04.10.2024 року пацієнтку спунктовано. У лікворі виявлені олігоклональні смуги Ig G – тип II.

28.09.2024 року консультована офтальмологом – часткова атрофія ДЗН обох очей, більше виражена на лівому оці.

Неврологічно: сухожилкові і періостальні рефлексії на ногах – високі, рефлексогенні зони – розширені, вищі зліва, похитування в позі Ромберга.

Діагноз: розсіяний склероз, дебют у вигляді рефлекторного нижнього спастичного парепарезу, більше вираженого зліва, легко вираженої мозочкової атаксії, часткової атрофії ДЗН лівого ока. EDSS – 2.5 балів.

Проведено МРТ головного мозку 13.09.2024 року та виявлено наступні зміни: більше 10 супратенторіальних вогнищ, які за сигнальними характеристиками характерні для демієлінізуючого процесу (з гіперінтенсивним МР сигналом в режимі T2, flair, ізо- та гіпоінтенсивним в T1 у порівнянні з незміненою білою речовиною), 7 вогнищ, що розміщені субкортикально/юкстакортикально, 4 вогнища – перивентрикулярно, решта – в глибокій білій речовині. Локалізація вогнищ: обидві лобні, тім'яні частки, ліва потилична частка (рис. 4.11, 4.12, 4.13). Вогнища з подібними характеристиками виявлено інфратенторіально в мості та в мозолистому тілі (рис. 4.14).

Не виявлено ураження зорових нервів.

Не виявлено ознаки центральної вени.

За сукупністю виявлених змін МР ознаки вогнищового ураження головного мозку, ймовірно РС, церебральна форма.

Хворій було виконано волюметричне обстеження структур головного мозку на основі послідовності 3D T1 MPRAGE послідовності з ізометричним вокселем (1,0-1,0-1,0 мм), результати якої зображено на рисунку 4.15.

При детальній оцінці рисунку 4.15 звертає на себе увагу зменшення об'єму таламуса, об'єм якого становить 10,09 см<sup>3</sup> або 0,73% від загального інтракраніального об'єму мозку, при нормі для цієї вікової групи від 0,8% до

1,02%. Слід зауважити, що загальне зменшення об'єму таламуса спричинене симетричним зменшенням обох його часток. Так, об'єм правої частки становить  $5 \text{ см}^3$  (0,36%), а лівої –  $5,09 \text{ см}^3$  (0,37%), при нормі від 0,4% до 0,51% загального інтракраніального об'єму.

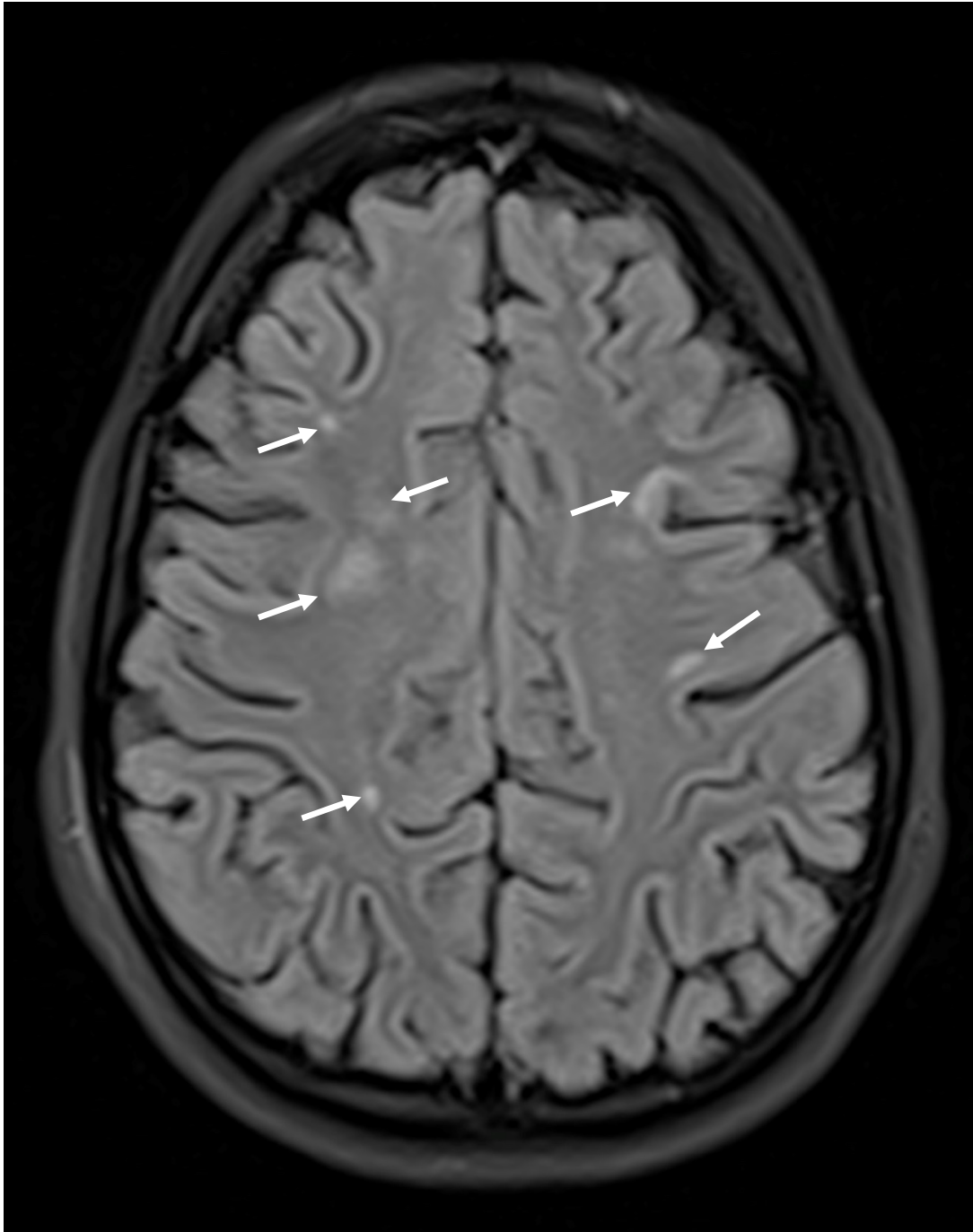


Рис. 4.11. T2 TSE DARK FLUID, аксіальний зріз, субкортикальні та юстакортикальні вогнища і вогнища в білій речовині правої та лівої лобних часток (білі стрілки)

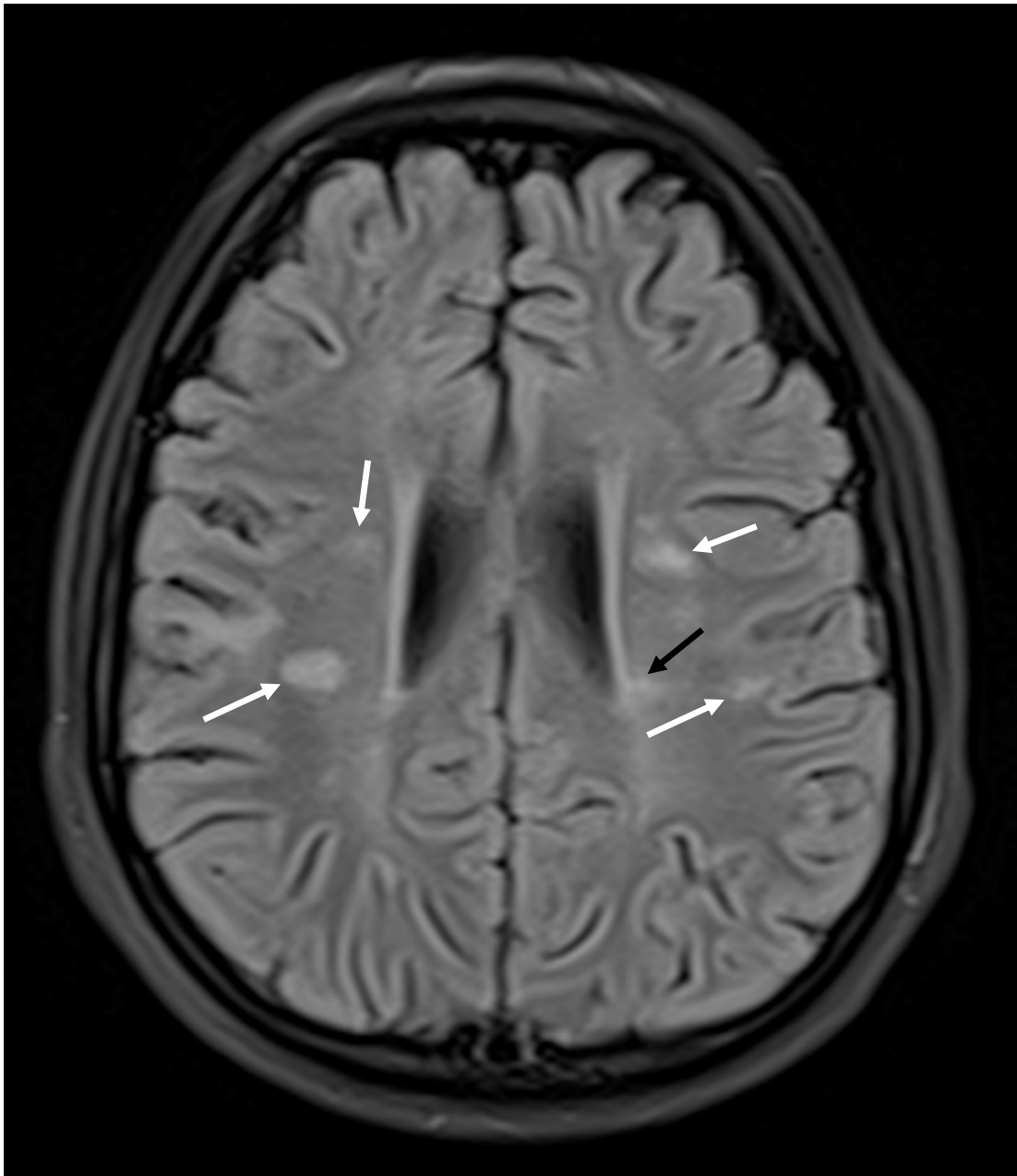


Рис 4.12. T2 TSE DARK FLUID, аксіальний зріз, вогнища в білій речовині правої та лівої лобних часток (білі стрілки), перивентрикулярне вогнища (чорна стрілка)

Крім того, виявлено зменшення загального об'єму мозкової речовини, який становить  $1148 \text{ см}^3$  (або 83,25% від загального внутрішньомозкового об'єму, при нормі від 85,2% до 94,83%). Слід зазначити, що зменшення об'єму мозкової речовини відбулося виключно за рахунок мозкової речовини обох гемісфер мозку, натомість об'єм мозкової речовини мозочка та стовбура головного мозку залишився в межах вікової норми.

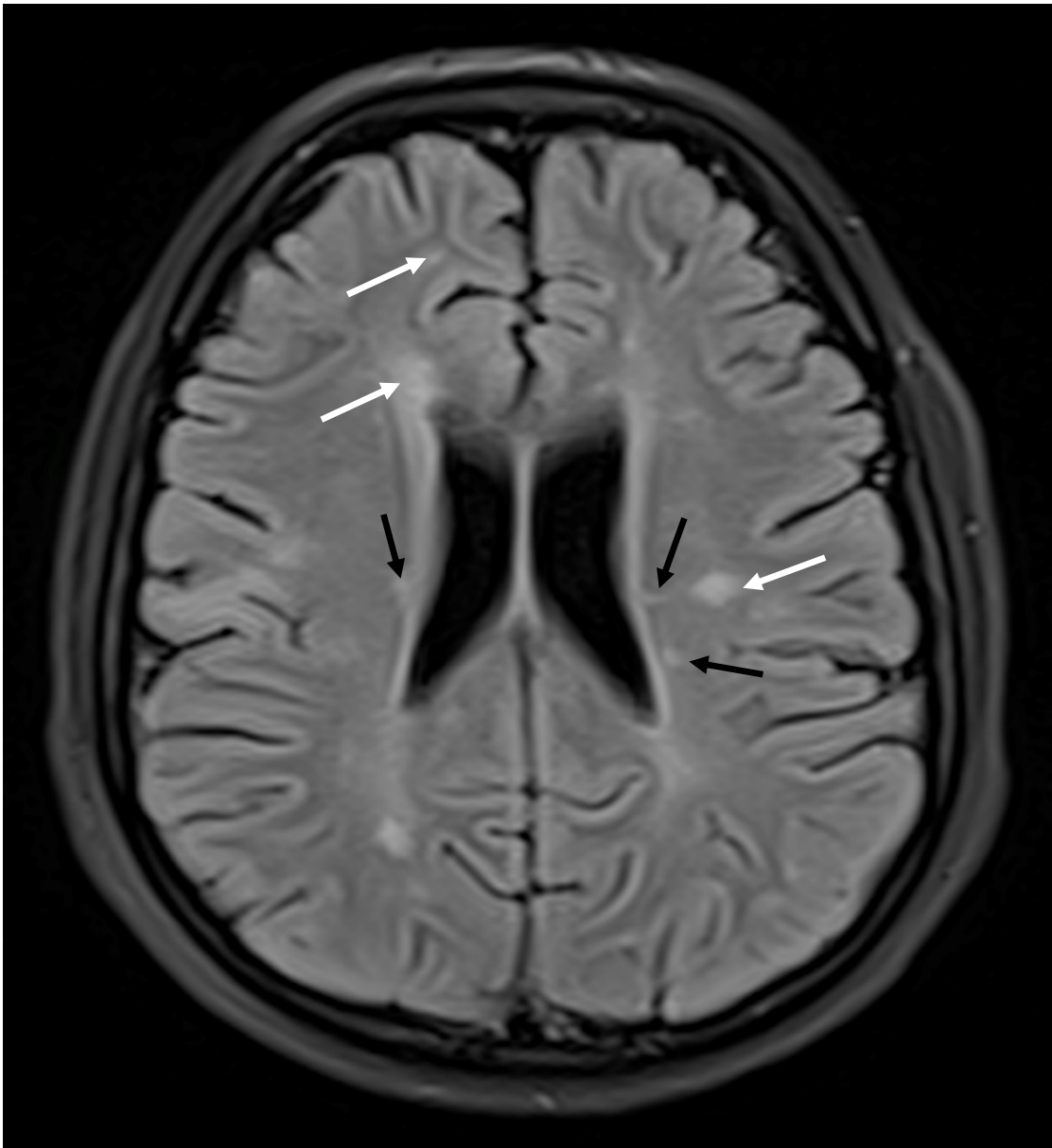


Рис 4.13. T2 TSE DARK FLUID, аксіальний зріз, вогнища в білій речовині правої та лівої лобних часток (білі стрілки), перивентрикулярні вогнища (чорні стрілки)

Так, загальний об'єм мозкової речовини обох гемісфер становить 1002,76 см<sup>3</sup> (72,66%, при нормі від 73,95% до 82,98%) за рахунок симетричного зменшення мозкової тканини обох гемісфер мозку, а саме правої – 498,83 см<sup>3</sup> (36,15%) та лівої – 503,93 см<sup>3</sup> (36,51%) при нормі від 36,97% до 41,55%.

Іншою важливою знахідкою волюметрії у цієї пацієнтки є збільшення об'єму лікворної системи, який становить 231,15 см<sup>3</sup> або 16,75% при нормі від 5,16% до 14,8%.



Рис 4.14. 3D T1 MPRAGE, сагітальний зріз, вогнище в мозолистому тілі (біла стрілка)

Отже, за сукупністю виявлених волюметричних змін у пацієнтки простежується зменшення об'єму таламусів та загального об'єму мозкової речовини обох гемісфер мозку, при збільшенні об'єму лікворної системи, що дозволяє віднести її за волюметричним профілем до категорії С (високий ризик прогресування хвороби).

При оцінці якості життя дитини за опитувальником PedsQL 4.0 індекс загальної якості життя за самозвітом становить 83 балів, а за проксі-звітом матері – 80 балів.

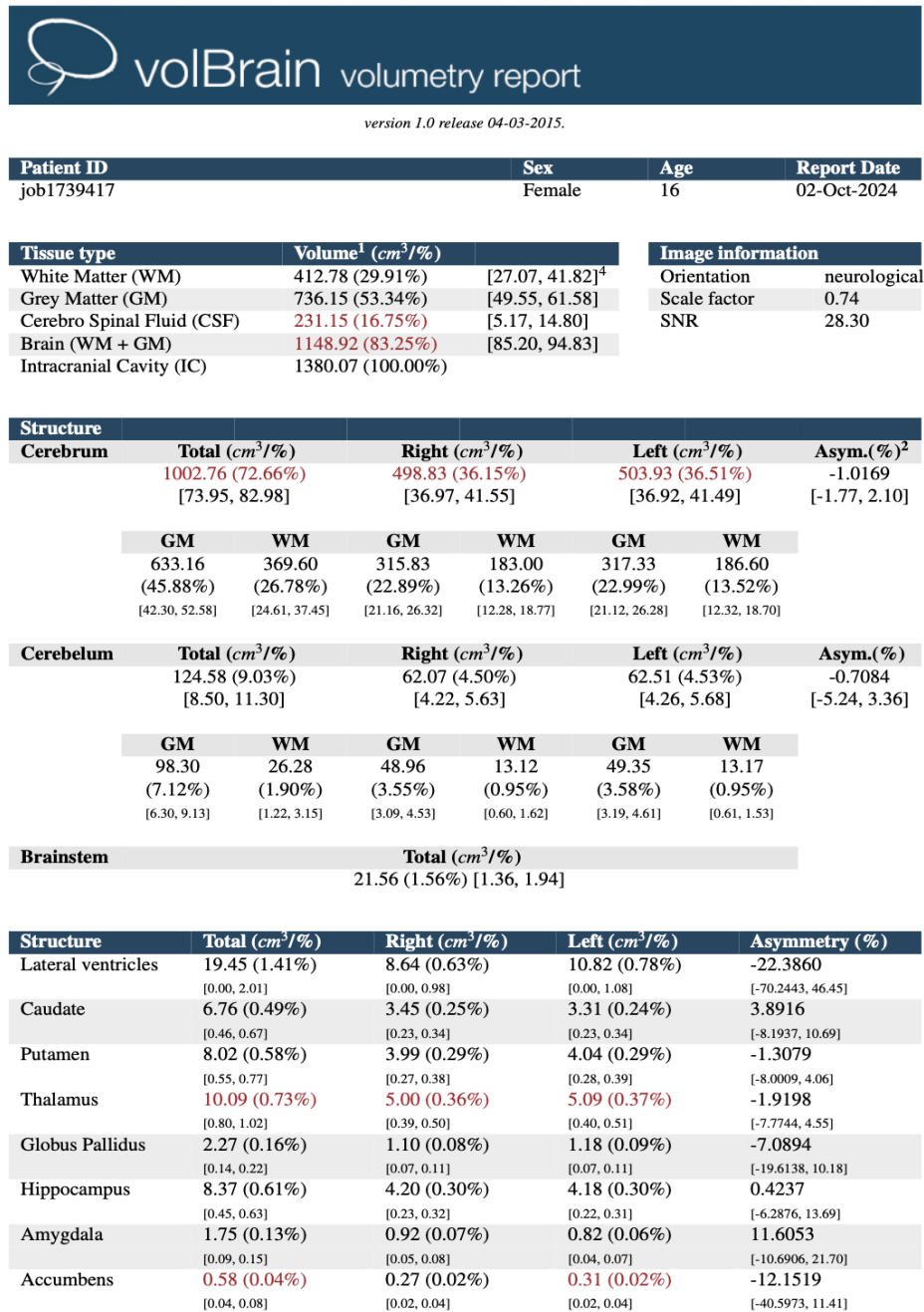


Рис 4.15. Звіт волюметрії структур головного мозку на основі МРТ послідовності 3D T1 MPRAGE хворої на РС К.Н.

За результатами комплексної оцінки за матрицею інтерпретації дитина належить до групи С – структурне прогресування з ризиком швидкого розвитку функціональних змін.

Таким чином, волюметричні показники структур головного мозку у дітей із РС можуть слугувати надійним нейровізуалізаційним маркером прогресування цього захворювання.

#### Висновки до розділу 4

1. Стандартизоване МРТ обстеження з обов'язковим включенням 3D T1 MPRAGE послідовності є необхідною умовою для впровадження кількісної волюметричної оцінки структур головного мозку у дітей із POMS.

2. Автоматизована волюметрія дозволяє кількісно оцінювати ступінь нейродегенеративних змін при POMS та виявляти структурно-латентне прогресування навіть за відсутності клінічних загострень.

3. Основними нейровізуалізаційними маркерами при дитячому РС є вимірювання об'єму таламуса, об'єму загальної білої речовини обох півкуль головного мозку і мозочка та об'єму лікворної системи.

4. Легкий ступінь інвалідизації за шкалою EDSS у дітей із РС не виключає початку дегенеративних змін окремих структур головного мозку та потребує інтерпретації у поєднанні з волюметричними та функціональними показниками.

5. Показники якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 є чутливим маркером функціонального стану дитини із РС та повинні розглядатися як важливий компонент інтегрованої оцінки перебігу РС у дітей.

6. Запропонований алгоритм ведення дітей із POMS дозволяє здійснювати стратифікацію ризику перебігу РС та оптимізувати тактику динамічного спостереження і клінічного супроводу хворих на РС дітей.

7. Представлений алгоритм придатний для використання у дорослих, хворих на РС (AOMS) у дебюті захворювання за умови модифікації складу мультидисциплінарної групи.

8. На клінічних прикладах продемонстровано практичне застосування алгоритму у повсякденній клінічній роботі мультидисциплінарної команди.

## РОЗДІЛ 5.

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Патогенез розсіяного склерозу, зокрема з початком у дитячому віці (POMS), незважаючи на значні досягнення сучасної неврології та нейровізуалізації, залишається до кінця не з'ясованим. Особливої складності ця проблема набуває у дітей, у яких поєднуються процеси активного розвитку центральної нервової системи та патологічні механізми демієлінізації і нейродегенерації. Неухильне накопичення структурних змін головного мозку при відносно низькому рівні клінічної інвалідизації, обмежені можливості раннього прогнозування перебігу захворювання та відсутність універсальних прогностичних критеріїв обґрунтовують необхідність пошуку нових маркерів, здатних відобразити активність і наслідки патологічного процесу на ранніх етапах захворювання [58, 75, 92].

Сучасні уявлення свідчать, що ключову роль у формуванні клінічної картини POMS відіграє не лише імунозапальний компонент, але й ранні нейродегенеративні зміни, які можуть бути зафіксовані за допомогою кількісних методів, зокрема волюметрії, при проведенні МРТ. Враховуючи причинно-наслідкові взаємозв'язки, структурні зміни глибокої білої та сірої речовини, порушення співвідношення мозкової тканини і лікворної системи здатні передувати формуванню клінічно вираженого неврологічного дефіциту та бути більш чутливими індикаторами несприятливого перебігу захворювання, ніж традиційні клінічні шкали [33, 109, 191].

Дослідження останніх років у галузі дитячої неврології та нейрорадіології прицільно спрямовані на ідентифікацію надійних МРТ маркерів при POMS, як діагностичних, так і прогностичних, а також таких, що можуть відображати активність захворювання та оцінити ефективність лікування. Удосконалення методів нейровізуалізації, зокрема впровадження автоматизованої МР-волюметрії, істотно розширило можливості кількісного аналізу структур головного мозку та створило передумови для більш раннього і точного

виявлення патологічних змін. Водночас, попри технологічний прогрес, середній інтервал між появою перших симптомів та встановленням клінічно достовірного діагнозу у дітей із розсіяним склерозом залишається значним, що зумовлено відсутністю єдиного клінічного або нейровізуалізаційного критерію, достатнього для швидкої і точної діагностики цього захворювання [36, 63, 179].

Не менш складним завданням залишається прогнозування подальшого перебігу POMS. Наявні підходи, що ґрунтуються переважно на кількості загострень або оцінці неврологічного дефіциту, не завжди відображають реальний вплив захворювання на функціональний і психосоціальний стан дитини. Відсутність затвердженого протоколу клінічного використання кількісних нейрорадіологічних і психометричних показників зумовила актуальність розробки інтегрованого діагностично-прогностичного алгоритму, що враховує патогенетичні особливості захворювання, структурні зміни головного мозку та різноманітність клінічних і функціональних проявів POMS [60, 128, 191].

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі неврології ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» та на базі Медичного центру Святої Параскеви, де здійснювалось комплексне клініко-радіологічне обстеження дітей при POMS. Нейровізуалізаційні дослідження виконувалися з використанням стандартизованого протоколу МРТ з подальшим автоматизованим волюметричним аналізом за допомогою платформи volBrain. Психометричну оцінку проводили з використанням опитувальника якості життя PedsQL 4.0 у формах самозвіту дитини та проксі-звіту батьків [61, 109].

Організація та проведення дослідження ґрунтувалися на положеннях Гельсінської декларації. Протокол дослідження був розглянутий і схвалений комісією з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Від батьків усіх дітей, залучених до дослідження, а також від самих пацієнтів відповідно до їх віку, отримано добровільну письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Науковий пошук проводився у декількох взаємопов'язаних напрямках, що відображено у структурі дисертаційної роботи. Метою дослідження було удосконалення діагностики та прогнозування перебігу POMS шляхом виявлення та клінічної інтерпретації нейрорадіологічних маркерів, а також оцінки їх взаємозв'язку з показниками якості життя та функціонального стану хворих [58, 75].

План дисертаційної роботи складався з поетапного виконання комплексу клінічних, нейровізуалізаційних та психометричних досліджень, тому робота виконувалася у 4 етапи.

На першому етапі власних досліджень вивчали особливості клінічного дебюту та перебігу педіатричного розсіяного склерозу з метою оцінки активності патологічного процесу та виявлення чинників, що впливають на формування структурних змін головного мозку. Крім того, було проведено стандартизоване МРТ-обстеження з обов'язковим включенням послідовності 3D T1 MPRAGE та здійснено автоматизований волюметричний аналіз структур головного мозку за методикою volBrain у дітей із POMS та в групі контролю співставних за віком та статтю дітей. Цей етап також включав аналіз результатів волюметрії структур головного мозку у вищезгаданих групах.

Другий етап передбачав оцінку якості життя (ЯЖ) дітей за опитувальником PedsQL 4.0 (самозвіт дитини та проксі-звіт батьків) і аналіз її взаємозв'язку з клінічним станом та параметрами волюметрії структур головного мозку у хворих на РС дітей.

На третьому етапі було проаналізовано результати волюметрії структур головного мозку у хворих на РС дорослих в дебюті захворювання та у контрольній групі пацієнтів співставних за віком та статтю.

На четвертому етапі отримані результати інтегровано в практично-орієнтований клініко-радіологічний алгоритм динамічного спостереження та стратифікації ризику прогресування при POMS [36, 191].

Оцінку ЯЖ здійснювали за допомогою опитувальника PedsQL 4.0, який належить до найпоширеніших універсальних педіатричних опитувальників і

демонструє прийнятні психометричні властивості у різних клінічних когортах дітей [61].

Волюметричний аналіз проводили автоматизовано, що мінімізує неточності, притаманні для ручної сегментації та підвищує відтворюваність результатів, однак потребує суворої стандартизації МР-протоколу, контролю якості 3D T1-даних і уніфікованих підходів до інтерпретації результатів [85, 191].

У когорті дітей з POMS (n=39) порівняно з контрольною групою (n=27) встановлено ранні структурні зміни, що відображають дифузне зменшення частки мозкової тканини та вторинне розширення лікворних просторів. Відносний об'єм мозкової тканини був достовірно меншим у дітей із POMS ( $89,04 \pm 3,41\%$  проти  $90,79 \pm 2,15\%$ ;  $p=0,01$ ), тоді як об'єм лікворної системи був достовірно більшим як в абсолютних ( $156,27 \pm 53,21$  см<sup>3</sup> проти  $132,17 \pm 37,60$  см<sup>3</sup>;  $p=0,04$ ), так і у відносних показниках ( $10,96 \pm 3,41\%$  проти  $9,21 \pm 2,15\%$ ;  $p=0,01$ ).

Отримані нами показники волюметричних зміни структур головного мозку у дітей із POMS узгоджуються з даними досліджень, які демонструють, що вже при першій клінічній маніфестації дитячий РС асоціюється зі зниженням об'ємів мозку та феноменом «порушення приросту» мозкової тканини у динаміці, навіть за відносно короткої тривалості хвороби [38].

У цьому контексті особливо важливо інтерпретувати відносні показники волюметрії, які менш чутливі до міжіндивідуальних відмінностей у розмірах черепа та вікових коливань, а тому краще відображають раннє структурне прогресування у популяції, де мозок ще активно дозріває [85].

Серед глибоких структур сірої речовини головного мозку центральною знахідкою було достовірне зменшення об'єму таламуса ( $11,09 \pm 1,83$  см<sup>3</sup> в групі дітей з POMS проти  $12,00 \pm 1,18$  см<sup>3</sup> в контрольній групі;  $p=0,02$ ) із симетричним зниженням показників правого ( $p=0,01$ ) та лівого ( $p=0,01$ ) таламусів. Для лімбічних структур виявлено специфічний патерн, залежний від віку: у дітей із POMS гіпокампи були достовірно більшими ( $7,91 \pm 0,90$  см<sup>3</sup> проти  $7,37 \pm 0,99$  см<sup>3</sup>;  $p=0,03$ ).

Вразливість таламуса при POMS добре досліджена. За даними літератури у дітей із РС формуються градієнтні зміни таламуса, які еволюціонують з часом та пов'язані з порушенням нейрональних мереж [33]. У дорослих хворих на РС саме втрата об'єму глибокої сірої речовини, зокрема таламуса, розглядається як один із головних драйверів наростання інвалідизації, незалежно від рецидивної активності [67, 45].

Виявлене нами збільшення об'єму гіпокампів у дітей із POMS потребує клініко-нейробіологічної інтерпретації: у ранніх фазах захворювання воно може відображати транзиторні запальні зміни та нейропластичні реакції мозку, що розвивається, тоді як у дорослих при РС частіше описують регіональну гіпокампульну атрофію, асоційовану з порушенням пам'яті [56].

З огляду на функціональну роль таламуса, його морфометричні показники можуть пояснювати варіабельність таких симптомів, як втомлюваність і когнітивні труднощі, що є характерними як для педіатричного РС, так і для РС у дорослих. У літературі продемонстровано зв'язок об'ємів таламуса із когнітивними порушеннями у дітей із POMS та з проявами втоми у дорослих пацієнтів [27, 28].

Ключовим результатом дослідження стала інтеграція нейровізуалізаційних маркерів із суб'єктивною оцінкою ЯЖ, оскільки саме вона найбільш повно відображає функціональні наслідки захворювання у дитини. Показники ЯЖ (загальний індекс ЯЖ, індекс фізичного здоров'я та індекс психосоціального здоров'я) достовірно знижувалися зі зростанням EDSS, що підтверджує клінічну значущість навіть помірних змін неврологічного статусу у повсякденному функціонуванні дитини.

Потреба включення інструментів ЯЖ у клінічні дослідження POMS зумовлена тим, що у дітей функціональні наслідки хвороби часто проявляються через втому, емоційні та навчальні труднощі, які не завжди віддзеркалюються шкалами фізичної інвалідизації [73, 78]. Систематичні огляди підкреслюють, що у дітей із РС зниження ЯЖ є стійким і багатовимірним феноменом, а відмінності

між доменами фізичного та психосоціального функціонування мають важливе значення для індивідуалізації спостереження [132].

Окремо слід наголосити на методологічній ролі джерела інформації про ЯЖ: дані літератури свідчать про систематичні розбіжності між самозвітом дитини та проксі-звітом батьків у педіатричних популяціях, що може впливати на силу та напрямок асоціацій з нейровізуалізаційними показниками [103].

За самозвітами дітей встановлено клінічно значущі кореляційні зв'язки між ЯЖ та ключовими показниками волюметрії (усі зв'язки статистично значущі,  $p < 0,05$ ). Зокрема, об'єм таламуса (у відсотках від внутрішньочерепного об'єму) позитивно корелював із загальним індексом ЯЖ (показник R Спірмана +0,50), індексом фізичного здоров'я (показник R Спірмана +0,33) та індексом психосоціального здоров'я (показник R Спірмана +0,49). Відносний об'єм білої речовини півкуль великого мозку також мав позитивні кореляції з ЯЖ: з загальним індексом (показник R Спірмана +0,42), фізичним здоров'ям (показник R Спірмана +0,36) і психосоціальним здоров'ям (показник R Спірмана +0,34).

Об'єм білої речовини мозочка демонстрував найвищі позитивні кореляції з ЯЖ: із загальним індексом (показник R Спірмана +0,52), індексом фізичного здоров'я (показник R Спірмана +0,44) та індексом психосоціального здоров'я (показник R Спірмана +0,44) ( $p < 0,05$ ). Натомість об'єм шлуночкової системи мав достовірні зворотні кореляції з ЯЖ: із загальним індексом (показник R Спірмана -0,44), фізичним здоров'ям (показник R Спірмана -0,33) та психосоціальним здоров'ям (показник R Спірмана -0,41) ( $p < 0,05$ ). Отже, показники дифузного структурного прогресування (зменшення об'єму загальної білої речовини мозку, мозочка та збільшення лікворних просторів) мають безпосередій функціональний «наслідок» і він вимірюється не лише EDSS, а й проявами у повсякденному житті дитини.

Таким чином, ЯЖ у дітей із POMS виступає інтегральним «функціональним дзеркалом» дифузних структурних змін, а волюметрія дозволяє кількісно зафіксувати ці зміни на етапі, коли традиційні клінічні маркери ще можуть бути малочутливими. Подібну концепцію клінічно значущої

атрофії як незалежного маркера прогресування РС підтримують великі популяційні дослідження у дорослих [35, 45]. Усі значущі кореляції між індексами якості життя та об'ємами структур головного мозку представлено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Зведення значущих кореляцій R Спірмана між індексами якості життя у дітей при POMS та показниками об'єму структур головного мозку

Показник волюметрії	Загальний індекс ЯЖ**	Індекс фізичного здоров'я**	Індекс психосоціального здоров'я**
Об'єм таламуса (%)	+0,50*	+0,33*	+0,49*
Біла речовина півкуль (%)	+0,42*	+0,36*	+0,34*
Біла речовина мозочка (см <sup>3</sup> )	+0,52*	+0,44*	+0,44*
Шлуночкова система (см <sup>3</sup> )	-0,44*	-0,33*	-0,41*

Примітки:

\* - усі наведені кореляції є статистично значущими ( $p < 0,05$ );

\*\* - індекси ЯЖ, отримані на основі самозвітів дітей.

У групі дорослих пацієнтів із AOMS у дебюті захворювання ( $n=20$ ) при порівнянні з контрольною групою ( $n=20$ ) виявлено селективний профіль ранніх структурних змін головного мозку із переважним залученням підкіркових структур глибокої сірої речовини. Встановлено достовірне зменшення об'єму хвостатих ядер ( $6,51 \pm 0,78$  см<sup>3</sup> проти  $7,15 \pm 0,70$  см<sup>3</sup> в контрольній групі;  $p=0,01$ ),

лушпини ( $7,87 \pm 0,79 \text{ см}^3$  проти  $8,44 \pm 0,75 \text{ см}^3$ ;  $p=0,02$ ) та таламуса ( $10,80 \pm 1,31 \text{ см}^3$  проти  $11,69 \pm 0,83 \text{ см}^3$ ;  $p=0,01$ ). У структурах лімбічної системи виявлено достовірне зменшення об'єму мигдалини ( $1,56 \pm 0,14 \text{ см}^3$  проти  $1,71 \pm 0,25 \text{ см}^3$ ;  $p=0,02$ ) та прилеглого ядра ( $0,60 \pm 0,11 \text{ см}^3$  проти  $0,69 \pm 0,13 \text{ см}^3$ ;  $p=0,01$ ).

Зменшення об'ємів підкіркових структур у дебюті AOMS узгоджується з сучасною концепцією, згідно з якою нейродегенеративний компонент при РС починає формуватися дуже рано, а втрата об'єму глибокої сірої речовини є одним із найбільш чутливих нейровізуалізаційних маркерів його подальшого прогресування [35, 45, 67].

Порівняння дитячої та дорослої когорт хворих на РС демонструє різні фенотипи ранніх морфометричних змін. Для дітей з POMS характерні дифузні зміни макропоказників із поєднанням специфічних локальних уражень: нижча відносна частка мозкової тканини ( $89,04 \pm 3,41\%$  у дітей із POMS проти  $90,79 \pm 2,15\%$  в контрольній групі;  $p=0,01$ ), більший об'єм лікворної системи ( $156,27 \pm 53,21 \text{ см}^3$  проти  $132,17 \pm 37,60 \text{ см}^3$ ;  $p=0,04$ ; або  $10,96 \pm 3,41\%$  проти  $9,21 \pm 2,15\%$ ;  $p=0,01$ ), менший об'єм таламуса ( $11,09 \pm 1,83 \text{ см}^3$  проти  $12,00 \pm 1,18 \text{ см}^3$ ;  $p=0,02$ ) та більші гіпокампи ( $7,91 \pm 0,90 \text{ см}^3$  проти  $7,37 \pm 0,99 \text{ см}^3$ ;  $p=0,03$ ). Натомість, AOMS у пацієнтів в дебюті захворювання характеризується селективним змінами підкіркових структур: зменшенням об'єму хвостатих ядер ( $6,51 \pm 0,78 \text{ см}^3$  в групі AOMS проти  $7,15 \pm 0,70 \text{ см}^3$  в контрольній групі;  $p=0,01$ ), лушпини ( $7,87 \pm 0,79 \text{ см}^3$  проти  $8,44 \pm 0,75 \text{ см}^3$ ;  $p=0,02$ ), таламуса ( $10,80 \pm 1,31 \text{ см}^3$  проти  $11,69 \pm 0,83 \text{ см}^3$ ;  $p=0,01$ ), мигдалини ( $1,56 \pm 0,14 \text{ см}^3$  проти  $1,71 \pm 0,25 \text{ см}^3$ ;  $p=0,02$ ) та прилеглого ядра ( $0,60 \pm 0,11 \text{ см}^3$  проти  $0,69 \pm 0,13 \text{ см}^3$ ;  $p=0,01$ ).

Порівняльні дані інших досліджень також вказують на відмінності між POMS у дітей та AOMS у дорослих: для дітей притаманні виражені порушення темпів вікового приросту об'ємів структур головного мозку, де поряд зі зменшенням об'єму глибокої сірої речовини має місце дифузна втрата мозкової тканини за рахунок білої речовини, тоді як у дорослих ранні нейрорадіологічні маркери у вигляді структур головного мозку із втратою об'єму частіше

локалізуються у підкіркових ядрах [38, 60]. Дані з результатами волюметрії обох груп наведено у таблиці 5.2.

Практичним підсумком дослідження стала розробка та імплементація інтегрованого клініко-радіологічного маршруту ведення дітей із POMS, який об'єднує стандартизоване MPT-обстеження з 3D T1 MPRAGE, автоматизований волюметричний аналіз (volBrain) структур головного мозку, клінічну оцінку інвалідизації за шкалою EDSS та оцінку ЯЖ за опитувальником PedsQL 4.0 (самозвіт дитини).

Таблиця 5.2

Порівняльний аналіз значущих волюметричних змін при РС у дорослих (AOMS) в дебюті хвороби та у дітей при POMS

Показник волюметрії	AOMS/ контрольна група дорослих	POMS/ контрольна група дітей	Порівняльний висновок
1	2	3	4
Об'єм загальної білої речовини головного мозку, відносний (%)	Без значущих змін (p=0,66)	Значуще зменшення (p=0,01*)	Рання глобальна атрофія є ознакою дитячого РС
Об'єм таламуса, см <sup>3</sup>	Значуще зменшення (p=0,01*)	Значуще зменшення (p=0,02*)	Спільний маркер атрофії для всіх вікових груп
Об'єм базальних гангліїв (хвостате ядро, лушпина), см <sup>3</sup>	Значуще зменшення (p=0,01*, p=0,02*)	Тенденція до зменшення (p>0,05*)	Більш поширене ураження базальних гангліїв у дорослих в дебюті РС

1	2	3	4
Об'єм гіпокампа, см <sup>3</sup>	Без значущих змін (p=0,26)	Значуще збільшення (p=0,03*)	Парадоксальна, вікозалежна відповідь
Об'єм мигдалини, см <sup>3</sup>	Значуще зменшення (p=0,02*)	Без значущих змін (p=0,10)	Дивергентне залучення лімбічної системи
Об'єм шлуночкової системи, см <sup>3</sup>	Без значущих змін (p=0,4*)	Значуще збільшення (p=0,04*)	Непряма ознака атрофічних змін структур головного мозку

Примітка: \*- достовірна різниця показників поміж групами (p<0,05).

Запропонований нами підхід відповідає сучасним рекомендаціям щодо застосування МРТ при РС, які підкреслюють важливість стандартизації протоколів та використання 3D T1-зважених послідовностей з поступовим впровадженням кількісних методів оцінки (включно з атрофією) у клінічну практику [34, 85, 191].

Оскільки у дитячому віці діагностична верифікація та раннє ведення мають критичне значення, доцільним є узгодження алгоритму динамічного спостереження з сучасними критеріями діагностики РС та даними їхньої педіатричної валідації, що підвищує однорідність когорти та відтворюваність результатів у різних центрах [68, 89, 179, 195].

У межах алгоритму визначено найбільш прогностично та функціонально значущі нейровізуалізаційні маркери, підтверджені результатами нашої роботи, а саме об'єми таламуса, загальної білої речовини півкуль великого мозку, мозочка

та шлуночкової системи. Інтерпретація показників здійснюється за допомогою матриці інтерпретації сприятливості перебігу РС, що поєднує показники балу EDSS, загального індексу ЯЖ та вищевказаних волюметричних показників і дозволяє віднести хворих на РС дітей до наступних категорій:

- а) категорія А – низький ризик прогресування РС;
- б) категорія В – помірний ризик із початковим структурно-латентним прогресуванням РС;
- с) категорія С – високий ризик комбінованого структурно-функціонального прогресування РС.

Виходячи з цього, можна приймати рішення про персоналізовану стратегію клініко-радіологічного нагляду за дітьми з POMS та вчасної корегувальної терапії.

До прикладу, для дітей категорії А необхідний стандартний протокол спостереження, який передбачає проведення МРТ головного мозку з волюметрією кожні 12 місяців.

Водночас, дітям, що відносяться до категорії В рекомендовано посилений клініко-радіологічний контроль з проведенням МРТ з волюметрією кожних 6 місяців.

За умови поєднання зниження загального індексу ЯЖ з вираженими волюметричними змінами та високим балом інвалідизації за шкалою EDSS доцільним є збільшення частоти контрольних обстежень кожні 4 місяці зі зміною стратегії лікування.

Разом з тим, результати обстежених хворих слід інтерпретувати з урахуванням методологічних аспектів: у педіатричних когортах значення має вік, стать та етапи нейророзвитку, а також потенційна неоднорідність щодо тривалості захворювання і терапевтичного впливу. Подальші дослідження із більшими вибірками та проспективним дизайном доцільно спрямувати на валідацію порогових значень таламічних і дифузних показників атрофії як маркерів ризику, а також на інтеграцію волюметрії з іншими кількісними МР-метриками [34, 85].

Узагальнюючи, результати дослідження підтверджують, що POMS супроводжується ранніми структурними змінами головного мозку, які мають функціональне відображення у показниках ЯЖ. Поєднання МР-волюметрії з показниками ступеня інвалідизації за шкалою EDSS та загальним індексом ЯЖ за опитувальником PedsQL 4.0 забезпечує цілісну оцінку стану дитини та створює основу для ранньої стратифікації ризику і персоналізованого динамічного спостереження.

Наведені аргументи обґрунтовують доцільність використання розробленого клініко-радіологічного алгоритму поряд із іншими методами дослідження у хворих на РС дітей із діагностичною та прогностичною метою.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено новий підхід щодо визначення діагностичний і прогностичних критерії перебігу РС у дітей шляхом виявлення та імплементації в клінічну практику нових нейровізуалізаційних маркерів цього захворювання.

1. У групі хворих на РС дітей виявили ознаки дифузної втрати мозкової тканини, які проявлялися зниженням відсотка білої речовини головного мозку до  $89,04 \pm 3,41\%$  порівняно з  $90,79 \pm 2,15\%$  у контрольній групі ( $p=0,01$ ), а також збільшенням абсолютного об'єму ліквору до  $156,27 \pm 53,21$  см<sup>3</sup> проти  $132,17 \pm 37,60$  см<sup>3</sup> ( $p=0,04$ ) та відносного об'єму шлуночкової системи до  $10,96 \pm 3,41\%$  проти  $9,21 \pm 2,15\%$  ( $p=0,01$ ). У дітей із POMS структурні зміни головного мозку мають регіональну специфіку: об'єм таламуса був меншим ( $11,09 \pm 1,83$  см<sup>3</sup> проти  $12,00 \pm 1,18$  см<sup>3</sup> у контролі;  $p=0,02$ ). Зміни показників об'єму таламуса, загальної білої речовини головного мозку, мозочка та шлуночкової системи можна розглядати як нейровізуалізаційні маркери РС з дебютом у дитячому віці. Встановлено збільшення загального об'єму гіпокампа у хворих на РС дітей порівняно із контрольною групою ( $7,91 \pm 0,90$  см<sup>3</sup> проти  $7,37 \pm 0,99$  см<sup>3</sup>;  $p=0,03$ ), що вказує на його ураження при цьому захворюванні.

2. Виявили вірогідну кореляцію між показниками якості життя та об'ємом загальної білої речовини півкуль головного мозку та мозочка у хворих на РС дітей. Загальний індекс якості життя корелював із відносним об'ємом білої речовини обох гемісфер головного мозку ( $R=0,45$ ), що вказує на клінічну значимість наявності дифузних змін головного мозку поза класичними локальними вогнищевими змінами у хворих на РС дітей.

3. Показники якості життя у дітей із POMS статистично значуще корелюють з такими волюметричними маркерами як:

а) об'єм шлуночкової системи, який демонструє достовірний зворотний кореляційний зв'язок із загальним індексом якості життя та індексами фізичного і психосоціального здоров'я ( $R$  від  $-0,40$  до  $-0,44$ );

б) об'єм таламуса, що показує достовірний прямий кореляційний зв'язок із усіма індексами ЯЖ ( $R$  від 0,30 до 0,54);

с) об'єм загальної білої речовини півкуль головного мозку та мозочка, де простежується прямий кореляційний зв'язок із загальним індексом ЯЖ ( $R$  білої речовини півкуль головного мозку від 0,37 до 0,45 та  $R$  білої речовини мозочка – від 0,42 до 0,54).

4. У групі AOMS на ранніх стадіях при низькому рівні інвалідизації за шкалою EDSS виявлено селективне зменшення об'ємів окремих глибоких структур сірої речовини головного мозку у порівнянні з контрольною групою: хвостатого ядра ( $6,51 \pm 0,78$  см<sup>3</sup> проти  $7,15 \pm 0,70$  см<sup>3</sup>;  $p=0,01$ ), лушпини ( $7,87 \pm 0,79$  см<sup>3</sup> проти  $8,44 \pm 0,75$  см<sup>3</sup>;  $p=0,02$ ), таламуса ( $10,80 \pm 1,31$  см<sup>3</sup> проти  $11,69 \pm 0,83$  см<sup>3</sup>;  $p=0,01$ ), мигдалини ( $1,56 \pm 0,14$  см<sup>3</sup> проти  $1,71 \pm 0,25$  см<sup>3</sup>;  $p=0,02$ ) та прилеглого ядра ( $0,60 \pm 0,11$  см<sup>3</sup> проти  $0,69 \pm 0,13$  см<sup>3</sup>;  $p=0,01$ ), при відсутності достовірних відмінностей об'єму гіпокампа ( $p=0,26$ ). Це свідчить, що достовірними маркерами прогресування РС у цій категорії пацієнтів є зменшення об'ємів глибоких структур сірої речовини головного мозку. Дифузних змін головного мозку, на відміну від групи хворих на РС дітей, у дорослих з РС в дебюті захворювання не виявлено.

5. Розроблено комплексний клініко-радіологічний алгоритм, який допомагає удосконалити діагностику РС та оцінити прогноз РС у дітей. На підставі інтеграції клінічних, нейровізуалізаційних, зокрема МР-волюметричних показників, та показників якості життя запропоновано практичний підхід до стратифікації ризику прогресування РС, шляхом визначення ризикових категорій (А, В, С) і частоти динамічного спостереження (12, 6, 4 місяці) за хворими на РС дітьми залежно від співвідношення та напрямку змін вищевказаних показників, що реалізує принцип персоналізованої медицини та дозволяє отримати максимальну користь для пацієнта.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для лікування хворих на РС дітей обґрунтовано доцільність впровадження стандартизованого «маршруту пацієнта» з наступними етапами: а) первинна клінічна оцінка та уточнення анамнезу (в т.ч. пошук «прихованих» епізодів); б) неврологічний огляд із визначенням балу EDSS; в) проведення МРТ обстежень за уніфікованим протоколом з вимірюванням волюметрії структур головного мозку; г) оцінка якості життя за анкетною PedsQL 4.0. На завершальному етапі необхідна інтегрована інтерпретація вищезазначених показників та формування ризикової категорії (А–В–С).

2. EDSS рекомендовано використовувати як базовий індикатор фізичної інвалідизації, але в педіатрії інтерпретувати з обережністю через вікові особливості та обмежену чутливість до ранніх та субклінічних змін. Тому EDSS варто оцінюватися лише у комплексі з показниками МР-волюметрії структур головного мозку та показниками загального індексу якості життя за анкетуванням дитини.

3. Для оцінки функціональних наслідків структурних змін головного мозку у хворих на РС дітей доцільно рутинно застосовувати опитувальник PedsQL 4.0 (за опитуванням дітей та їхніх батьків) з фіксацією загального індексу якості життя, індексів фізичного здоров'я та психосоціального здоров'я, як частину стандартного динамічного спостереження.

4. Бали загального індексу якості життя за опитуванням дитини рекомендовано використовувати для практичної стратифікації тактики спостереження:

а) більше 80 балів: добра адаптація, мінімальний вплив хвороби; за відсутності негативної динаміки волюметрії можливе стандартне спостереження із частотою 1 раз на 12 місяців;

б) від 60 до 80 балів: помірне зниження якості життя як ранній маркер функціональних порушень; за поєднання зі зміною волюметричних показників

потрібне посилення контролю, мультидисциплінарний супровід та контрольне обстеження через 6 місяців;

в) менше 60 балів: виражене зниження якості життя з високою ймовірністю клінічно значущих когнітивних, психоемоційних і функціональних обмежень; рекомендовано інтенсивне динамічне спостереження з мультидисциплінарним супроводом та контрольним обстеженням через 4 місяці. Також доцільний розгляд корекції тактики лікування за наявності негативної динаміки.

5. Проводити ризик-стратифікацію хворих на РС дітей на категорії А-В-С на основі інтегрованої інтерпретації показника балу EDSS, загального індексу якості життя за анкетуванням PedsQL 4.0 за звітом дитини та показників МР-вольюметрії структур головного мозку, що дозволяє виявляти «структурно-латентне прогресування», яке може тривалий час залишатися клінічно непомітним.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Андрейченко Д.І., Кальбус О.І. Атрофічні зміни головного мозку та когнітивні порушення при розсіяному склерозі. УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 2 (168) – II 2025. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.263541
2. Васюта В.А., Тріщинська М.А., Дунаєвська Л.О. та інші. Нейроофтальмологічні аспекти розсіяного склерозу. Клінічна офтальмологія, том 10, № 2, 2022, doi: 10.22141/2309-8147.10.2.2022.295
3. Гриневич К.О. , Копчак О.О. Приховані прояви розсіяного склерозу: сучасний погляд на патогенез та клінічне значення. International Neurological Journal (Ukraine).2025;21(5):323-332. doi: 10.22141/2224-0713.21.5.2025.1195
4. Гудзенко Г.В. Когнітивні порушення при розсіяному склерозі. Український неврологічний журнал. – 2020. № 4. С. 37—42. Doi: 10.30978/UNJ2020-4-37
5. Копчак О.О., Одінцова Т.А. Особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз. Міжнародний неврологічний журнал №1 (103), 2019. Doi: 10/22141/2224-0713.1.103.2019.158638
6. Міщенко Т.С., Шульга О.Д., Бобрик Н.В., Шульга Л.А. Розсіяний склероз: глобальні перспективи. УКР.МЕД. ЧАСОПИС, 3(101) – V/VI 2014, УДК 616.832-004.21
7. Негрич Т.І., Волошина Н.П., Гриб В.А. та інші. Розсіяний склероз: особливості надання якісної медичної допомоги пацієнтам в реаліях України. International Neurological Journal (Ukraine), ISSN 2224-0713 (print), ISSN 2307-1419 (online) Vol. 20, No. 8, 2024, doi: 10.22141/2224-0713.20.8.2024.1133
8. Негрич Т.І., Волошина Н.П., Муратова Т.М., Мяловицька О.А. Розсіяний склероз в Україні: персоналізована стратегія лікування. Здоров'я України, 2 (2020)
9. Негрич Т.І., Лафаренко М.Я. Оцінка психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз. Український неврологічний журнал, 2 (2025). Doi: 10.30978/UNJ2025-2-28

10. Ніколенка О.О., Шульга О.Д., Козлюк В.В. та інші. Перебіг розсіяного склерозу та вік: клініко-параклінічні зіставлення. Український неврологічний журнал, №2-3(2019). Doi: 10.30978/UNJ2019-2-51

11. О.Д. Шульга, А.С. Чабанова, О.Г. Коцюба. Розсіяний склероз в Україні. УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 1 (153) – І/ІІ 2023. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.237930

12. Поєднання МРТ-маркерів і біомаркерів підвищує прогностичну точність. — Т. В. Негреба, В. М. Кіржнер, Н. П. Волошина та інші. Клініко-математичний аналіз перебігу розсіяного склерозу у хворих із спорадичною та сімейною формами. УКРАЇНСЬКИЙ ВІСНИК ПСИХОНЕВРОЛОГІЇ. 2023. Том 31, випуск 4 (117). Doi: 10.36927/2079-0325-V31-is4-2023-4

13. Сколова Л.І., Довбонос Т.А. Розсіяний склероз: сучасний діагностичний алгоритм у клінічній практиці. Український неврологічний журнал, 1(2025). Doi: 10.30978/UNJ2025-1-51

14. Сорокін А.В., Кальбус О.І. Когнітивні порушення у хворих на первинно-прогресуючий розсіяний склероз: погляд на проблему та клінічний випадок. Український неврологічний журнал, 2(2025). Doi: 10.30978/UNJ2025-2-64

15. Т.І. Стеценко, О.І. Савченко, Г.М. Федушка. Основні клінічні симптоми розсіяного склерозу у дітей у дебюті. Власні спостереження. Современная педиатрия 3(75)/2016, УДК 616.832-004.2-053.2:616-036.865

16. Тесленко О.С., Товажнянська О.Л. Клінічні особливості когнітивної дисфункції у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим типом розсіяного склерозу. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2024. Т. 32. № 1(48). С. 28–39. DOI: 10.26565/2313-6693-2024-48-03

17. Шкодін А.Д., Таряник К.А., Литвиненко Н.В., Бойко Д.І. Оцінка показників якості життя в залежності від ступеня вираженості м'язового тонузу нижніх кінцівок у пацієнтів з різними типами перебігу розсіяного склерозу.

Вісник Українська медична стоматологічна академія. DOI 10.31718/2077-1096.20.1.80

18. Шульга О.Д., Скрипка М.П., Кліщук Д.О., Люпа Т.В. Діагностичні пастки при розсіяному склерозі: як уникнути помилок. Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2025. Т. 12. № 3(29). С. 329–343. Doi: 10.26565/2312-5675-2025-29-04

19. Юрик О.Є., Башкірова Л.М., Кіт І.В. Вплив автоматизованого оброблення медичних зображень на клінічні рішення в неврології. УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 7 (165) – XI 2024. Doi: 10.32471/umj.1680-3051.165.256737

20. І. Боженко, Т.І. Негрич, А.О. Бачун. 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, 1-2(2022). Doi: 10.30978/UNJ2022-1-34

21. Abdelhak A, Huss A, Kassubek J, et al. Serum GFAP as a biomarker for disease severity in multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2018 Oct 4;8(1):14798. doi: 10.1038/s41598-018-33158-8. Erratum in: *Sci Rep.* 2019 Jun 5;9(1):8433. doi: 10.1038/s41598-019-43990-1

22. Abegaz TM, Ahmed M, Ali AA, Bhagavathula AS. Predicting Health-Related Quality of Life Using Social Determinants of Health: A Machine Learning Approach with the All of Us Cohort. *Bioengineering.* 2025; 12(2):166. doi: 10.3390/bioengineering12020166

23. Absinta M, Nair G, Monaco MCG, et al. The "central vein sign" in inflammatory demyelination: The role of fibrillar collagen type I. *Ann Neurol.* 2019 Jun;85(6):934-942. doi: 10.1002/ana.25461

24. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurol.* 2019 Dec 1;76(12):1474-1483. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2399

25. Adabanya U, Awosika A, Khan A, Oluka E, Adeniyi M. Pediatric multiple sclerosis: an integrated outlook at the interplay between genetics, environment and

brain-gut dysbiosis. *AIMS Neurosci.* 2023 Aug 23;10(3):232-251. doi: 10.3934/Neuroscience.2023018

26. Ahmad A, Kareem O, Khushtar M, et al. Neuroinflammation: A Potential Risk for Dementia. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 6;23(2):616. doi: 10.3390/ijms23020616

27. Ahmed NS, AbdLllah MA, Nassef AM, et al. Cognitive impairment in paediatric onset multiple sclerosis and its relation to thalamic volume and cortical thickness of temporal lobe by magnetic resonance imaging. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2022; 58 (59): 1-8. doi: 10.1186/s41983-022-00492-8

28. Albergoni M, Pagani E, Preziosa P, et al. Thalamic nuclei volume partially mediates the effects of aerobic capacity on fatigue in people with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2024 Jun;271(6):3378-3388. doi: 10.1007/s00415-024-12277-5

29. Aliyu M, Zohora FT, Ceylan A, et al. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: molecular and cellular mechanisms and new immunotherapeutic approaches. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2024 Jun;46(3):355-377. doi: 10.1080/08923973.2024.2330642

30. Alkolfat F, Said S, Mekky J, Eldeeb H. What an adult multiple sclerosis registry can tell us about pediatric onset multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2023 Nov;79:104962. doi: 10.1016/j.msard.2023.104962

31. Azzimonti M, Preziosa P, Pagani E, et al. Functional and structural brain MRI changes associated with cognitive worsening in multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study. *J Neurol.* 2023 Sep;270(9):4296-4308. doi: 10.1007/s00415-023-11778-z

32. Bagnato F, Wallin M. Harmonizing Magnetic Resonance Imaging Protocols for Veterans With Multiple Sclerosis. *Fed Pract.* 2022 Apr;39(Suppl 1):S10-S13. doi: 10.12788/fp.0251

33. Banwell B, Marrie RA, Yeh EA, Collins DL, Arnold DL, Bar-Or A; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. A surface-in gradient of thalamic damage evolves in pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2019 Mar;85(3):340-351. doi: 10.1002/ana.25429

34. Barkhof F, Reich DS, Oh J, et al. Magnetic Resonance Imaging Network in Multiple Sclerosis; Consortium of Multiple Sclerosis Centers; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2024 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI for the diagnosis of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2025 Oct;24(10):866-879. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00304-7.

35. Barnett M, Bergsland N, Weinstock-Guttman B, et al. Brain atrophy and lesion burden are associated with disability progression in a multiple sclerosis real-world dataset using only T2-FLAIR: The NeuroSTREAM MSBase study. *Neuroimage Clin.* 2021;32:102802. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102802

36. Barraza G, Deiva K, Husson B, Adamsbaum C. Imaging in Pediatric Multiple Sclerosis: An Iconographic Review. *Clin Neuroradiol.* 2021 Mar;31(1):61-71. doi: 10.1007/s00062-020-00929-8

37. Barros C, Fernandes A. Linking Cognitive Impairment to Neuroinflammation in Multiple Sclerosis using neuroimaging tools. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Jan;47:102622. doi: 10.1016/j.msard.2020.102622

38. Bartels F, Nobis K, Cooper G, et al. Childhood multiple sclerosis is associated with reduced brain volumes at first clinical presentation and brain growth failure. *Mult Scler.* 2019 Jun;25(7):927-936. doi: 10.1177/1352458519829698

39. Borrelli S, Martire MS, Stölting A, et al. Central Vein Sign, Cortical Lesions, and Paramagnetic Rim Lesions for the Diagnostic and Prognostic Workup of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2024 Jul;11(4):e200253. doi: 10.1212/NXI.000000000200253

40. Bosco-Lévy P, Foch C, Grelaud A, et al. Incidence and risk of cancer among multiple sclerosis patients: A matched population-based cohort study. *Eur J Neurol.* 2022 Apr;29(4):1091-1099. doi: 10.1111/ene.15226

41. Brandstadter R, Katz Sand I, Sumowski JF. Beyond rehabilitation: A prevention model of reserve and brain maintenance in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019 Sep;25(10):1372-1378. doi: 10.1177/1352458519856847

42. Bricchetto G, Ponzio M. Predictors of Mood Disorders in Parents With Multiple Sclerosis: The Role of Disability Level, Coping Techniques, and Perceived Social Support. *Int J MS Care*. 2022 Sep-Oct;24(5):224-229. doi: 10.7224/1537-2073.2021-101
43. Brownlee WJ, Altman DR, Prados F, et al. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain*. 2019;142(8):2276-2287. doi: 10.1093/brain/awz156
44. Cacciaguerra L, Flanagan EP. Updates in NMOSD and MOGAD Diagnosis and Treatment: A Tale of Two Central Nervous System Autoimmune Inflammatory Disorders. *Neurol Clin*. 2024 Feb;42(1):77-114. doi: 10.1016/j.ncl.2023.06.009
45. Cagol A, Schaedelin S, Barakovic M, et al. Association of Brain Atrophy With Disease Progression Independent of Relapse Activity in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2022 Jul 1;79(7):682-692. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1025
46. Cairns J, Vavasour IM, Traboulsee A, et al. Diffusely abnormal white matter in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2022 Jan;32(1):5-16. doi: 10.1111/jon.12945
47. Carass A, Greenman D, Dewey BE, et al. Image harmonization improves consistency of intra-rater delineations of MS lesions in heterogeneous MRI. *Neuroimage Rep*. 2024 Mar;4(1):100195. doi: 10.1016/j.ynirp.2024.100195
48. Carroll S, Chalder T, Hemingway C, et al. Understanding fatigue in paediatric multiple sclerosis: a systematic review of clinical and psychosocial factors. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Mar;58(3):229-239. doi: 10.1111/dmcn.12964
49. Carvalho IV, dos Santos CS, Amaral J, et al. Multiple sclerosis under the age of ten: the challenge of a rare diagnosis in a special population – a case series. *Front Neurosci*. 2023 Dec 20;17:1297171. doi: 10.3389/fnins.2023.1297171
50. Chaloulos-Iakovidis P, Wagner F, Weber L, et al. Predicting conversion to multiple sclerosis in patients with radiologically isolated syndrome: a retrospective study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Jul 16;14:17562864211030664. doi: 10.1177/17562864211030664

51. Chataway J, Williams T, Li V, et al. Clinical trials for progressive multiple sclerosis: progress, new lessons learned, and remaining challenges. *Lancet Neurol.* 2024 Mar;23(3):277-301. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00027-9
52. Chen OY, Lipsmeier F, Phan H, et al. Personalized Longitudinal Assessment of Multiple Sclerosis Using Smartphones. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2023 Jul;27(7):3633-3644. doi: 10.1109/JBHI.2023.3272117
53. Coll L, Pareto D, Carbonell-Mirabent P, et al. Deciphering multiple sclerosis disability with deep learning attention maps on clinical MRI. *Neuroimage Clin.* 2023;38:103376. doi: 10.1016/j.nicl.2023.103376
54. Correale J, Marrodan M, Ysrraelit MC. Mechanisms of Neurodegeneration and Axonal Dysfunction in Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines.* 2019 Feb 20;7(1):14. doi: 10.3390/biomedicines7010014
55. Cortese R, Battaglini M, Prados F, et al. MAGNIMS Study Group. Grey Matter Atrophy and its Relationship with White Matter Lesions in Patients with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-associated Disease, Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, and Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2024 Aug;96(2):276-288. doi: 10.1002/ana.26951
56. Cortese R, Battaglini M, Stromillo L, et al. Regional hippocampal atrophy reflects memory impairment in patients with early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2024 Aug;271(8):4897-4908. doi: 10.1007/s00415-024-12290-8
57. Dal-Bianco A, Oh J, Sati P, Absinta M. Chronic active lesions in multiple sclerosis: classification, terminology, and clinical significance. *Ther Adv Neurol Disord.* 2024 Dec 19;17:17562864241306684. doi: 10.1177/17562864241306684. Erratum in: *Ther Adv Neurol Disord.* 2025 Jan 24;18:17562864251316382. doi: 10.1177/17562864251316382
58. de Chalus A, Taveira M, Deiva K. Pediatric onset multiple sclerosis: Future challenge for early diagnosis and treatment. *Presse Med.* 2021 Jun;50(2):104069. doi: 10.1016/j.lpm.2021.104069
59. De Lury AD, Bisulca JA, Jimmy S. Lee JS, et al. Magnetic resonance imaging detection of deep gray matter iron deposition in multiple sclerosis: A

systematic review. *J Neurol Sci.* 2023 Oct 15;453:120816. doi: 10.1016/j.jns.2023.120816

60. De Meo E, Portaccio E, Cortese R, et al. Pediatric, adult, and late onset multiple sclerosis: Cognitive phenotypes and gray matter atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2025 Mar;12(3):512-522. doi: 10.1002/acn3.52291

61. DeCarlo DK, Forte E, Gao L, et al. Reliability and validity of the PedsQL 4.0 Generic Core Scales in pediatric vision impairment. *J AAPOS.* 2020 Mar 26;24(2):94.e1-94.e7. doi: 10.1016/j.jaapos.2020.01.008

62. Dică AD, Craiu D, Linca FI, et al. Age-Onset-Related Particularities of Pediatric MS – Understanding the Spectrum: A Tertiary Center Experience. *Diseases.* 2025; 13(7):193. doi:10.3390/diseases13070193

63. Dunseath C, Bova EJ, Wilson E, Care M, Cecil KM. Pediatric Neuroimaging of Multiple Sclerosis and Neuroinflammatory Diseases. *Tomography.* 2024 Dec 20;10(12):2100-2127. doi: 10.3390/tomography10120149

64. Eijlers AJC, van Geest Q, Dekker I, et al. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain.* 2018 Sep 1;141(9):2605-2618. doi: 10.1093/brain/awy202

65. Ekmekci O. Pediatric Multiple Sclerosis and Cognition: A Review of Clinical, Neuropsychologic, and Neuroradiologic Features. *Behav Neurol.* 2017;2017:1463570. doi: 10.1155/2017/1463570

66. Ellen O, Ye S, Nheu D, et al. The Heterogeneous Multiple Sclerosis Lesion: How Can We Assess and Modify a Degenerating Lesion? *Int J Mol Sci.* 2023; 24(13): 11112. doi: 10.3390/ijma241311112

67. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, et al. Deep grey matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2018;83(6):210-222. doi: 10.1002/ana.25145

68. Fadda G, Brown RA, Longoni G, et al. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018 Mar;2(3):191-204. doi:10.1016/S2352-4642(18)30026-9.

69. Falet JR, Nobile S, Szpindel A, et al. The role of AI for MRI-analysis in multiple sclerosis – A brief overview. *Front Artif Intell.* 2025 Apr 8;8:1478068. doi: 10.3389/frai.2025.1478068
70. Faustino R, Lopes C, Jantarada A, et al. Neuroimaging characterization of multiple sclerosis lesions in pediatric patients: an exploratory radiomics approach. *Front Neurosci.* 2024 Feb 2;18:1294574. doi: 10.3389/fnins.2024.1294574
71. Feng L, Wang Y, Zeng D, Wang M, Duan X. Predictors of cognitive decline in older individuals without dementia: An updated meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023 Apr;10(4):497-506. doi: 10.1002/acn3.51740
72. Fernandez RF, de Graaf YG, van der Werf YD, et al. Thalamic atrophy in multiple sclerosis is associated with tract disconnection and altered microglia. *Acta Neuropathol.* 2025 May 28;149(1):52. doi: 10.1007/s00401-025-02893-4
73. Fernandez-Carbonell C, Charvet LE, Krupp LB. Enhancing Mood, Cognition, and Quality of Life in Pediatric Multiple Sclerosis. *Paediatr Drugs.* 2021 Jul;23(4):317-329. doi: 10.1007/s40272-021-00451-5
74. Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2016;135:399-423. doi: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00020-9
75. Fisher KS, Cuascut FX, Rivera VM, et al. Current Advances in Pediatric Onset Multiple Sclerosis. *Biomedicines.* 2020 Mar 28;8(4):71. doi: 10.3390/biomedicines8040071
76. Fleischer V, Brummer T, Muthuraman M, et al. Biomarker combinations from different modalities predict early disability accumulation in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2025 Jan 31;16:1532660. doi: 10.3389/fimmu.2025.1532660
77. Fleischer V, Radetz A, Ciolac D, et al. Graph theoretical framework of brain networks in multiple sclerosis: a review of concepts. *Neuroscience.* 2019 Apr 1;403:35-53. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.10.033
78. Florea A, Maurey H, Le Sauter M, et al. Fatigue, depression, and quality of life in children with multiple sclerosis: a comparative study with other demyelinating diseases. *Dev Med Child Neurol.* 2020 Feb;62(2):241-244. doi: 10.1111/dmcn.14242

79. Francisco C, Graves J, Waubant E. Clinical trials for pediatric MS should be prioritized to test only one or two of the most promising agents – NO. *Mult Scler J*. 2016;22(13):1651-1653. doi: 10.1177/1352458516655219
80. Gajewski B, Siger M, Karlinska I, et al. Brain Atrophy and Cognitive Impairment in Primary and Secondary Progressive Multiple Sclerosis Cohort-Similar Progressive MS Phenotype. *Int J Mol Sci*. 2025 Sep 2;26(17):8523. doi: 10.3390/ijms26178523
81. Ganelin-Cohen E, Golderman S, Yeskaraev R, et al. Search for new biomarkers of pediatric multiple sclerosis: application of immunoglobulin free light chain analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Jun 27;56(7):1081-1089. doi: 10.1515/cclm-2017-0911
82. Geraldles R, Arrambide G, Banwell B, et al. The influence of MOGAD on diagnosis of multiple sclerosis using MRI. *Nat Rev Neurol*. 2024 Oct;20(10):620-635. doi: 10.1038/s41582-024-01005-2
83. Gericke FC, Hanson JVM, Hackenberg A, Gerth-Kahlert C. Visual outcome measures in pediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD). *Eur J Paediatr Neurol*. 2024 Jan; 48:113-120. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.12.006
84. Ghione E, Bergsland N, Dwyer MG, et al. Brain Atrophy Is Associated with Disability Progression in Patients with MS followed in a Clinical Routine. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Dec;39(12):2237-2242. doi: 10.3174/ajnr.A5876
85. Granziera C, Wuerfel J, Barkhof F, et al. Quantitative magnetic resonance imaging towards clinical application in multiple sclerosis. *Brain*. 2021 Jun 22;144(5):1296-1311. doi: 10.1093/brain/awab029
86. Grasso EA, Bloy L, Kaplan P, et al. Choroid Plexus Volume in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024 Nov;11(6):e200319. doi: 10.1212/NXI.000000000200319
87. Griffiths-King D, Billaud C, Makusha L, et al. Impact of autoantibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein in paediatric acquired demyelinating

disease: Intellectual functioning and academic performance. *Eur J Paediatr Neurol*. 2024 Nov;53:8-17. doi: 10.1016/j.ejpn.2024.09.001

88. Guerrero-Gonzalez JM, Kirk GR, Birn R, et al. Multi-modal MRI of hippocampal morphometry and connectivity after pediatric severe TBI. *Brain Imaging Behav*. 2024 Feb;18(1):159-170. doi: 10.1007/s11682-023-00818-x

89. Hacoen Y, Abdel-Mannan O, Eyre M, et al. Improved performance of the 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in children: a real-world study. *Mult Scler*. 2020 Feb;26(2):165-177. doi:10.1177/1352458519862458.

90. Hamdy E, Galeel AA, Ramadan I, et al. Iron deposition in multiple sclerosis: overall load or distribution alteration? *Eur Radiol Exp*. 2022 Sep 8;6(1):49. doi: 10.1186/s41747-022-00279-9

91. Hansen MR, Okuda DT. Precision medicine for multiple sclerosis promotes preventative medicine. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 May;1420(1):62-71. doi: 10.1111/nyas.13846

92. Hardy D, Chitnis T, Waubant E, et al. Preventing Multiple Sclerosis: The Pediatric Perspective. *Front Neurol*. 2022 Feb 25;13:802380. doi: 10.3389/fneur.2022.802380

93. Hemond CC, Gaitán MI, Absinta M, et al. New Imaging Markers in Multiple Sclerosis and Related Disorders: Smoldering Inflammation and the Central Vein Sign. *Neuroimaging Clin N Am*. 2024 Aug;34(3):359-373. doi: 10.1016/j.nic.2024.03.004

94. Howlett-Prieto Q, Oommen C, Carrithers MD, et al. Subtypes of relapsing-remitting multiple sclerosis identified by network analysis. *Front Digit Health*. 2023 Jan 11;4:1063264. doi: 10.3389/fdgth.2022.1063265

95. Hänninen K, Viitala M, Paavilainen T, et al. Thalamic Atrophy Predicts 5-Year Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020 Jul 15;11:606. doi: 10.3389/fneur.2020.00606

96. Jagust WJ, Hoseworthy JH. Brain atrophy as a surrogate marker in MS: Faster, simpler, better? *Neurology*. 2000 Feb 22; 54(4):782-783. doi: 10.1212/WNL.54.4.782

97. Jakimovski D, Awan S, Eckert SP, et al. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs*. 2022 Jan;36(1):45-59. doi: 10.1007/s40263-021-00887-w
98. John N, Li Y, De Angelis F, et al. Brain reserve and physical disability in secondary progressive multiple sclerosis. *BMJ Neurol Open*. 2024 Sep 7;6(2):e000670. doi: 10.1136/bmjno-2024-000670
99. Kapica-Topczewska K, Kułakowska A, Kochanowicz J, et al. Epidemiology of multiple sclerosis: global trends, regional differences, and clinical implications. *Neurol Neurochir Pol*. 2025;59(4):375-384. doi: 10.5603/pjnns.103955
100. Kapoor R, Smith KE, Allegretta M, et al. Serum neurofilament light as a biomarker in progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2020 Sep 8;95(10):436-444. doi: 10.1212/WNL.00000000000010346
101. Kerpel A, Tal S, Menascu S, et al. Acquisition of susceptibility-sensitive sequences for central vein sign detection: A systematic review of MRI protocols. *Mult Scler Relat Disord*. 2025 Oct;102:106608. doi: 10.1016/j.msard.2025.106608
102. Khan M, Kumar U, Ahmad S, et al. A review on the role of neuro-inflammation in multiple sclerosis: mechanisms, pathogenesis and therapeutic implications. *Neurol Neurol Sci Open Acces*. 2024;7(2): 1035.
103. Khanna D, Khadka J, Mpundu-Kaambwa C, et al. Quality of Life in Kids: Key Evidence to Strengthen Decisions in Australia (QUOKKA) Project Team. Are We Agreed? Self- Versus Proxy-Reporting of Paediatric Health-Related Quality of Life (HRQoL) Using Generic Preference-Based Measures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacoeconomics*. 2022 Nov;40(11):1043-1067. doi: 10.1007/s40273-022-01177-z
104. Kim S, Lee EK, Song CJ, Sohn E. Iron Rim Lesions as a Specific and Prognostic Biomarker of Multiple Sclerosis: 3T-Based Susceptibility-Weighted Imaging. *Diagnostics (Basel)*. 2023 May 26;13(11):1866. doi: 10.3390/diagnostics13111866
105. Klotz L, Saraste M, Airas L, Kuhlmann T. Multiple sclerosis: 2024 update. *Free Neuropathol*. 2025 Jul 8;6:14. doi: 10.17879/freeneuropathology-2025-6762

106. Klotz L, Smolders J, Lehto J, et al. Broad rim lesions are a new pathological and imaging biomarker for rapid disease progression in multiple sclerosis. *Nat Med.* 2025 Jun;31(6):2016-2026. doi: 10.1038/s41591-025-03625-7
107. Lakhani DA, Schilling KG, Xu J, et al. Advanced Multicompartment Diffusion MRI Models and Their Application in Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 May;41(5):751-757. doi: 10.3174/ajnr.A6484
108. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Mar 1;8(3):a028936. doi: 10.1101/cshperspect.a028936
109. Levman J, Das A, MacDonald A, et al. Clinically detectable structural abnormalities in pediatric-onset multiple sclerosis: A large-scale magnetic resonance imaging analysis. *Int J Dev Neurosci.* 2021 Apr;81(2):200-208. doi: 10.1002/jdn.10090
110. Levy S, Sandry J, Beck ES, et al. Pattern of thalamic nuclei atrophy in early relapse-onset multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Nov;67:104083. doi: 10.1016/j.msard.2022.104083
111. Loftus JR, Puri S, Meyers SP. Multimodality imaging of neurodegenerative disorders with a focus on multiparametric magnetic resonance and molecular imaging. *Insights Imaging.* 2023 Jan 16;14(1):8. doi: 10.1186/s13244-022-01358-6
112. Lomer NB, Asalemi KA, Saberi A, et al. Predictors of multiple sclerosis progression: A systematic review of conventional magnetic resonance imaging studies. *PLoS One.* 2024 Apr 16;19(4):e0300415. doi: 10.1371/journal.pone.0300415
113. Macaron G, Ontaneda D. Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines.* 2019 Jul 29;7(3):56. doi: 10.3390/biomedicines70300356
114. Maggi P, Absinta M, Sati P, et al. The "central vein sign" in patients with diagnostic "red flags" for multiple sclerosis: A prospective multicenter 3T study. *Mult Scler.* 2020 Apr;26(4):421-432. doi: 10.1177/1352458519876031
115. Maggi P, Kuhle J, Schadelin S, et al. Chronic White Matter Inflammation and SerumNeurofilament Levels in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021 Aug 10;97(6):e543-e553. doi: 10.1212/WNL.0000000000012326

116. Magliozzi R, Howell OW, Calabrese M, et al. Meningeal inflammation as a driver of cortical grey matter pathology and clinical progression in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2023 Aug;19(8):461-476. doi: 10.1038/s41582-023-00838-7

117. Malani Shukla N, Casper TC, Ness J, et al. Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers. Demographic Features and Clinical Course of Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis on Newer Disease-Modifying Treatments. *Pediatr Neurol*. 2023 Aug;145:125-131. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.04.020

118. Manjón JV, Romero JE, Vivo-Hernando R, et al. Vol2Brain: A New Online Pipeline for Whole Brain MRI Analysis. *Front Neuroinform*. 2022 May 24;16:862805. doi: 10.3389/fninf.2022.862805

119. Marek J, Bachurska D, Wolak T, et al. Quantitative brain volumetry in neurological disorders: from disease mechanisms to software solutions. *Pol J Radiol*. 2025 Jun 11;90:e299-e306. doi: 10.5114/pjr/203781

120. Margoni M, Preziosa P, Pagani E, et al. Assessment of central vein sign and paramagnetic rim lesions in pediatric multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Nov;11(11):3031-3036. doi: 10.1002/acn3.52208

121. Margoni M, Preziosa P, Storelli L, et al. Paramagnetic rim and core sign lesions in paediatric multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 Oct;94(10):873-876. doi: 10.1136/jnnp-2022-331027

122. McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2019 Jun 11;92(24):e2764-e2773. doi: 10.1212/WNL.0000000000007647

123. McKay KA, Manouchehrinia A, Berrigan L, et al. Long-term Cognitive Outcomes in Patients With Pediatric-Onset vs Adult-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019 Sep 1;76(9):1028-1034. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1546

124. Meijboom R, York EN, Kampaite A, Harris MA, White N, Valdés Hernández MDC, Thrippleton MJ, MacDougall NJJ, Connick P, Hunt DPJ, Chandran S, Waldman AD; FutureMS Consortium. Patterns of brain atrophy in recently

diagnosed relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One*. 2023 Jul 28;18(7):e0288967. doi: 10.1371/journal.pone.0288967

125. Mirmosayyeb O, Yazdan Panah M, Mokary Y, et al. Neuroimaging markers and disability scales in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024 Dec 5;19(12):e031242. doi: 10.1371/journal.pone.0312421

126. Moccia M, Prados F, Fillippe M, et al. Longitudinal spinal cord atrophy in multiple sclerosis using the generalized boundary shift integral. *Ann Neurol*. 2019 Nov;86(5):704-713. doi: 10.1002/ana.25571

127. Mohamed A, Shora M, Mohamed R, Abdel-Ghaffar F. Acquired demyelinating disorders of the central nervous system in a sample of Egyptian children. *Brain Disorders*. 2024; 17 (3): 100177. doi: 10.1016/j.dscb.2024.100177

128. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020 Apr;26(4):517. doi: 10.1177/1352458520906383

129. Montalban X, Lebrun-Fréney C, Oh J, Arrambide G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2025 Oct;24(10):850-865. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00270-4. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2025 Nov;24(11):e13. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00355-2

130. Montembeault M, Farley R, Ouellet J, et al. Cognitive and affective theory of mind in young and elderly patients with multiple sclerosis. *J Neuropsychol*. 2025 Mar;19(1):39-50. doi: 10.1111/jnp.12382

131. Morris AE, Adeyemo B, Campbell MC, et al. Thalamic and Visual Network Dysfunction Relates to Tremor Response in Thalamic Deep Brain Stimulation. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2025 Aug 1;15:34. doi: 10.5334/tohm.1039

132. Mroskova S, Klimova E, Majernikova L, et al. Quality of Life of Children and Adolescents with Multiple Sclerosis-A Literature Review of the Quantitative Evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 16;18(16):8645. doi: 10.3390/ijerph18168645

133. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of Multiple Sclerosis. 3rd edition. 2020. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
134. Multiple Sclerosis International Federation. New prevalence and incidence data now available in the Atlas of MS. 2023 (updated 29 Nov 2023). <https://www.msif.org/news/2023/08/21/new-prevalence-and-incidence-data-now-available-in-the-atlas-of-ms/>
135. Nair A, Ong W, Lee A, et al. Enhancing Radiologist Productivity with Artificial Intelligence in Magnetic Resonance Imaging (MRI): A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Apr 30;15(9):1146. doi: 10.3390/diagnostics15091146
136. Nasr Z, Casper CT, Waltz Met M, et al. Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in pediatric-onset MS patients on fingolimod and ocrelizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Jul;87:105647. doi: 10.1016/j.msard.2024.105647
137. Nistri R, De Meo E, Kim NN, et al. Paramagnetic Rim Lesions in Pediatric Multiple Sclerosis and Their Association With Brain Tissue Atrophy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2025 Nov 3;13(1):e200506. doi: 10.1212/NXI.0000000000200506
138. O'Mahony J, Banwell B, Laporte A, et al. The health-related quality of life of children with multiple sclerosis is mediated by the health-related quality of life of their parents. *Mult Scler*. 2022 Jul;28(8):1299-1310. doi: 10.1177/13524585211061521
139. O'Neill KA, Charvet L, Waltz M, et al. Cognitive Function in People With Pediatric Multiple Sclerosis Over 2 Years. *Neurology*. 2025 Oct 21;105(8):e214142. doi: 10.1212/WNL.0000000000214142
140. Oginga FO, Magwai T, Shangase KB, Xulu KR, Mpofana T. Early Life Stress and Brain Plasticity: From Alterations of Brain Morphology to Development of Psychopathology. *NeuroSci*. 2022; 3(1):104-110. doi: 10.3390/nerosci3010008
141. Oncel IH, Solmaz I. Evaluation of Self-Efficacy and Health-Related Quality of Life in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis Patients. *Turk J Pediatr Dis* 2022; 16(5): 421-424. doi: 10.12956/tchd.1124370

142. Otallah S, Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 Sep 18;18(11):76. doi: 10.1007/s11910-018-0886-7
143. Ow N, Mozafarinia M, Mayo NE. Quality of life measures in pediatric multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2021 Sep;63(9):1051-1058. doi: 10.1111/dmcn.14870
144. Pavelek Z, Angelucci F, Souček O, et al. Granulocyte Numbers Are Reduced in Patients Affected by Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis during the Remission Phase. *J Clin Med.* 2020 May 14;9(5):1468. doi: 10.3390/jcm9051468
145. Petrescu S, Dumitru-Martoiu M, Panea CA, et al. Longitudinal Changes in Neuroaxonal and Inflammatory CSF Biomarkers in Multiple Sclerosis Patients Undergoing Interferon Beta Therapy. *Biomedicines.* 2025 Jun 6;13(6):1394. doi: 10.3390/biomedicines13061394
146. Pike AR, James GA, Drew PD, et al. Neuroimaging predictors of longitudinal disability and cognition outcomes in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Jan;57:103452. doi: 10.1016/j.msard.2021.103452
147. Planche V, Koubiyr I, Romero JE, et al. Regional hippocampal vulnerability in early multiple sclerosis: Dynamic pathological spreading from dentate gyrus to CA1. *Hum Brain Mapp.* 2018 Apr;39(4):1814-1824. doi: 10.1002/hbm.23970
148. Portaccio E, Bellinvia A, Razzolini L, et al. MS Study Group of the Italian Neurological Society. Long-term Cognitive Outcomes and Socioprofessional Attainment in People With Multiple Sclerosis With Childhood Onset. *Neurology.* 2022 Apr 19;98(16):e1626-e1636. doi: 10.1212/WNL.0000000000200115
149. Portaccio E, De Meo E, Bellinvia A, Amato MP. Cognitive Issues in Pediatric Multiple Sclerosis. *Brain Sci.* 2021 Mar 30;11(4):442. doi: 10.3390/brainsci11040442
150. Portaccio E, Simone M, Prestipino E, et al. Cognitive reserve is a determinant of social and occupational attainment in patients with pediatric and adult onset multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jul;42:102145. doi: 10.1016/j.msard.2020.102145

151. Preziosa P, Rocca MA, Pagani E, et al. MAGNIMS Study Group. Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A Multicenter Study. *Hum Brain Mapp.* 2016 Apr;37(4):1627-1644. doi: 10.1002/hbm.23125
152. Prineas JW, Parratt JDE. Multiple Sclerosis: Microglia, Monocytes, and Macrophage-Mediated Demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021 Oct 26;80(10):975-996. doi: 10.1093/jnen/nlab083
153. Redenbaugh V, Chia NH, Cacciaguerra L, et al. Comparison of MRI T2-lesion evolution in pediatric MOGAD, NMOSD, and MS. *Mult Scler.* 2023 Jun;29(7):799-808. doi: 10.1177/13524585231166834
154. Reeves JA, Bartnik A, Jakimovski D, et al. Associations Between Paramagnetic Rim Lesion Evolution and Clinical and Radiologic Disease Progression in Persons With Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2024 Nov 26;103(10):e210004. doi: 10.1212/WNL.0000000000210004
155. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):169-180. doi: 10.1056/NEJMra1401483
156. Rensel M. Long-Term Treatment Strategies of Pediatric Multiple Sclerosis, Including the use of Disease Modifying Therapies. *Children (Basel).* 2019 May 31;6(6):73. doi: 10.3390/children6060073
157. Righart R, Biberacher V, Jonkman LE, et al. Cortical pathology in multiple sclerosis detected by the T1/T2-weighted ratio from routine magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 2017; 82: 519-529. doi: 10.1002/ana.25020
158. Rocca MA, Romanò F, Tedone N, Filippi M. Advanced neuroimaging techniques to explore the effects of motor and cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2024 Jul;271(7):3806-3848. doi: 10.1007/s00415-024-12395-0
159. Rocca MA, Valsasina P, Meani A, et al. Association of Gray Matter Atrophy Patterns With Clinical Phenotype and Progression in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021 Mar 16;96(11):e1561-e1573. doi: 10.1212/WNL.0000000000011494.

160. Roura E, Maclair G, Andorrà M, et al. Cortical fractal dimension predicts disability worsening in Multiple Sclerosis patients. *Neuroimage Clin.* 2021;30:102653. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102653
161. Ruberte E, Amann M, Lieb JM, et al. Brain atrophy measurement over a MRI scanner change in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2022;36:103148. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103148
162. Saltarelli G, Di Cerbo G, Innocenzi A, et al. Quantitative MRI in Neuroimaging: A Review of Techniques, Biomarkers, and Emerging Clinical Applications. *Brain Sci.* 2025; 15(10):1088. doi: 10.3390/brainsci15101088
163. Schoonheim MM, Pinter D, Prouskas SE, et al. Disability in multiple sclerosis is related to thalamic connectivity and cortical network atrophy. *Mult Scler.* 2022 Jan;28(1):61-70. doi: 10.1177/13524585211008743
164. Schumacher A-M, Mahler C, Kerschensetiner M, et al. Pathology and Pathogenesis of Progressive Multiple Sclerosis: Concepts and Controversies. *Neurology Int Open.* 2017; 1: E171–E181. doi: 10.1055/s-0043-106704
165. Scott J, Foschi M, Surcinelli A, et al. Standardized Definition of Progression Independent of Relapse Activity (PIRA) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2025 Jun 1;82(6):614-625. doi: 10.1001/jamaneurol.2025.0495
166. Sebenius I, Seidlitz J, Warriier V, et al. Robust estimation of cortical similarity networks from brain MRI. *Nat Neurosci.* 2023 Aug;26(8):1461-1471. doi: 10.1038/s41593-023-01376-7
167. Sen MK, Almuslehi MS, Shortland PJ, et al. Revisiting the Pathoetiology of Multiple Sclerosis: Has the Tail Been Wagging the Mouse? *Front Immunol.* 2020 Sep 29;11:572186. doi: 10.3389/fimmu.2020.572186
168. Shah A, Panchal V, Patel K, et al. Pathogenesis and management of multiple sclerosis revisited. *Dis Mon.* 2023 Sep;69(9):101497. doi: 10.1016/j.disamonth.2022.101497

169. Sharmin S, Malpas CB, Roos I, et al. Early predictors of disability in paediatric multiple sclerosis: evidence from a multi-national registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Dec; 93 (12):1322-1329. doi: 10.1136/jnnp-2022-329713
170. Smith AB, Bullock C, Kuczynski H, et al. Progress in the Management of Paediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Children (Basel)*. 2020 Nov 9;7(11):222. doi: 10.3390/children7110222
171. Soares JM, Conde R, Magalhães R, et al. Alterations in functional connectivity are associated with white matter lesions and information processing efficiency in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav*. 2021 Feb;15(1):375-388. doi: 10.1007/s11682-020-00264-z
172. Sormani MP, Schiavetti I, Ponzano M, et al. Treatment Effect on Brain Atrophy Correlates with Treatment Effect on Cognition in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2023 Nov;94(5):925-932. doi: 10.1002/ana.26751
173. Sosa A, O'Neill KA, Billiet T, et al. Incorporating Measures of Cognitive Processing Speed and Brain Volume in Clinical Management of Pediatric Onset Multiple Sclerosis. *Pediatr Neurol*. 2025 Nov 5;175:50-57. doi: 10.1016/j.pediatrneurol
174. Suntornlohanakul R, Yeh EA. Optimizing drug selection in children with multiple sclerosis: what do we know and what remains unanswered?. *Pediatric Drugs*. 2025 Mar;27(2):161-179. doi: 10.1007/s40272-024-00675-1
175. Tarantino S, Protietti CM, Papetti L, et al. Parenteral exprimences in pediatric multiple sclerosis: Insights from quantitative research. *Children*. 2024 Jan 8;11(1):71. doi: 10.3390/children11010071
176. Tavazzi E, Zivadinov R, Dwyer MG, et al. MRI biomarkers of disease progression and conversion to secondary-progressive multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2020 Aug;20(8):821-834. doi: 10.1080/14737175.2020.1757435
177. Teleanu RI, Niculescu AG, Vladacenco OA, et al. The State of the Art of Pediatric Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2023 May 4;24(9):8251. doi: 10.3390/ijms24098251

178. Tenenbaum SN. Pediatric Multiple Sclerosis: Distinguishing Clinical and MR Imaging Features. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017 May;27(2):229-250. doi: 10.1016/j.nic.2016.12.007
179. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
180. Thompson AJ. Commentary on theECTRIMS-EAN guideline for pharmacological treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Apr 17;11:1756286418770378. doi: 10.1177/1756286418770378
181. Tiu VE, Enache I, Panea CA, Tiu C, Popescu BO. Predictive MRI Biomarkers in MS-A Critical Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Mar 3;58(3):377. doi: 10.3390/medicina58030377
182. Tseriotis VS, Arrambide G, Carnero Contentti E, et al. MRI lesion distribution criteria for MS, NMOSD and MOGAD differentiation: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2025 Aug 31;jnnp-2025-336694. doi: 10.1136/jnnp-2025-336694
183. Vaccarino F, Quattrocchi CC, Par M, et al. Susceptibility-Weighted Imaging (SWI): Technical Aspects and Applications in Brain MRI for Neurodegenerative Disorders. *Bioengineering (Basel)*. 2025 Apr 29;12(5):473. doi: 10.3390/bioengineering12050473
184. van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018 Nov 1;75(11):1392-1398. doi:10.1001/jamaneurol.2018.2160.
185. Voigt I, Inojosa H, Dillenseger A, et al. Digital Twins for Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2021 May 3;12:669811. doi: 10.3389/fimmu.2021.669811
186. Voon CC, Wiltgen T, Wiestler B, et al. Quantitative susceptibility mapping in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage Clin*. 2024;42:103598. doi: 10.1016/j.nicl.2024.103598

187. Waldman AT, Sollee JR, Datta R, et al. Structural correlates of atypical visual and motor cortical oscillations in pediatric-onset multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2020 Oct 15;41(15):4299-4313. doi: 10.1002/hbm.25126
188. Walsh R, Chitnis T. Therapeutic Advances in Pediatric Multiple Sclerosis. *Children.* 2025; 12(3):259. doi: 10.3390/children12030259
189. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020 Dec;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841
190. Wareham LK, Liddelov SA, Temple S, et al. Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments. *Mol Neurodegener.* 2022 Mar 21;17(1):23. doi: 10.1186/s13024-022-00524-0
191. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021 Aug;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8
192. Waubant E, Banwell B, Wassmer E, et al. Clinical trials of disease-modifying agents in pediatric MS Opportunities, challenges, and recommendations from the IPMSSG. *Neurology.* 2019;92:e1-e12. doi:10.1212/WNL.00000000000007572
193. Weber CE, Krämer J, Wittayer M, et al. Association of iron rim lesions with brain and cervical cord volume in relapsing multiple sclerosis. *Eur Radiol.* 2022 Mar;32(3):2012-2022. doi: 10.1007/s00330-021-08233-w
194. Wong YYM, Bruijstens AL, Barro C, et al. Serum neurofilament light chain in pediatric MS and other acquired demyelinating syndromes. *Neurology.* 2019 Sep 3;93(10):e968-e974. doi: 10.1212/WNL.00000000000008057
195. Wong YYM, de Mol CL, van der Vuurst de Vries RM, van Pelt ED, Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF, Hintzen RQ. Real-world validation of the 2017 McDonald criteria for pediatric MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018 Dec 14;6(2):e528. doi:10.1212/NXI.0000000000000528.

196. Yan K, Balijepalli C, Desai K, et al. Epidemiology of pediatric multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Sep;44:102260. doi: 10.1016/j.msard.2020.102260
197. Yang Y, Woollams A, Lipp I, et al. Thalamic Network Controllability Predicts Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Hum Brain Mapp*. 2025 Jul;46(10):e70284. doi: 10.1002/hbm.70284
198. Zarghami A, Hussain MA, van der Mei I, et al. Long-term disability trajectories in multiple sclerosis: a group-based trajectory analysis of the AusLong cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2025 Apr 10;96(5):424-434. doi: 10.1136/jnnp-2024-333632
199. Zivadinov R, Bergsland N, Jakimovski D, et al. Thalamic atrophy and dysconnectivity are associated with cognitive impairment in a multi-center, clinical routine, real-word study of people with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2024;42:103609. doi: 10.1016/j.nicl.2024.103609
200. Zych K, Korga M, Żyła D, et al. Paediatric-onset multiple sclerosis (POMS) – diagnosis, treatment and psychological aspects. *J Pre Clin-Clin Res*. 2025;19(3):117–124. doi: 10.26444/jpccr/208785

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

1. Паламарчук Ю.О. Сучасні нейровізуалізаційні критерії діагностики розсіяного склерозу у дітей. *International Neurological Journal (Ukraine)*.2023;19(5): 149-154. DOI:10.22141/2224-0713.19.5.2023.1014 (Особистий внесок автора: збір та аналіз джерел науково-фахової літератури, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).

2. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Оцінка об'єму структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз у дебюті захворювання як маркер радіологічних особливостей його перебігу. *International Neurological Journal (Ukraine)*.2024;20(6):284-288. DOI:10.22141/2224-0713.20.6.2024.1103 (Особистий внесок автора: збір та опрацювання матеріалів, проведення обстежень, аналіз отриманих даних, написання тексту статті, підготовка до друку).

3. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Оцінка об'єму структур головного мозку у хворих на множинний склероз дітей як можливий маркер радіологічних критеріїв діагностики хвороби. *Праці Наукового товариства імені Шевченка. Медичні науки* 2025, 1(77). DOI: 10.25040/ntsh2025.01.12 (Особистий внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір та опрацювання, проведення обстежень, аналіз отриманих даних, написання тексту статті, підготовка до друку).

4. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Зв'язок між показниками волюметрії головного мозку та якістю життя у хворих на розсіяний склероз дітей: кореляційний аналіз та нейробиологічні основи. *Український вісник психоневрології*. 2025; 4(125):34-39. DOI: 10.36927/2079-0325-V33-is4-2025-4

(Особистий внесок автора: збір та опрацювання матеріалів, проведення обстежень, аналіз отриманих даних, написання тексту статті, підготовка до друку).

5. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Кореляції волюметрії структур головного мозку з індексами якості життя хворих на РС дітей: зосередження на шлуночковій та стріопалідарній системах. Український неврологічний журнал. 2025;(3-4):45-50. DOI: 10.30978/UNJ2025-3-4-45 (Особистий внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір та опрацювання, проведення обстежень, аналіз отриманих даних, написання тексту статті, підготовка до друку).

#### **Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Негрич Т.І., Паламарчук Ю.О. Оцінка об'єму структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз в дебюті захворювання як маркер радіологічних особливостей його перебігу. XII Науково-практична конференція «Сучасні аспекти клінічної неврології», 19-20 вересня 2024, сертифікат №2024-1002-3708100-100029 (Особистий внесок автора: збір та опрацювання матеріалів, написання тез, підготовка тез до друку).

7. Nehrych TI, Palamarchuk YO. Evaluation of the Volume of Brain Structures in Patients with Multiple Sclerosis as a Marker of Radiological Specificities of its Course. 20th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference, page 54. April 2-3, 2025, Prague, Czech Republic. ISBN 978-615-6006-06-6 (Особистий внесок автора: збір та опрацювання матеріалів, написання тез, підготовка тез до друку).

## ДОДАТОК Б

## Акти впровадження

## Додаток Б1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
д.мед.н., професор Погорілий В.В.

« 30 » 12 2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка волонетрії структур головного мозку при проведенні МРТ обстеження у хворих на РС в дебюті захворювання для прогнозування перебігу хвороби.

**2. Заклад-розробник, його поштова адреса:** ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

**3. Автори:** д.мед.н., проф. Негрич Т.І., аспірант кафедри неврології Паламарчук Юрій Олександрович.

**4. Джерело інформації:** Nehrych, T.I., and Yu.O. Palamarchuk. "Evaluation of the Volume of Brain Structures in Patients with Multiple Sclerosis at the Disease Onset as a Marker of Radiological Specificities of Its Course". INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL, vol. 20, no. 6, Nov. 2024, pp. 284-8.

Доступно за посиланням: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1103>

**5. Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри неврології та нейрохірургії ФПО

**6. Термін впровадження:** 2025–2026 рр.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** Отримані результати допомагають покращити розуміння перебігу РС в дорослих в дебюті захворювання, оцінюючи додаткові волонетричні маркери РС при проведенні МРТ обстежень за рекомендованим протоколом при демієлінізуючих захворюваннях та сприяють міждисциплінарному підходу у навчанні.

**8. Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Результати роботи рекомендовано використовувати у навчальному процесі та у щоденній клінічній практиці фахівців-неврологів і мультидисциплінарних команд.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри неврології  
та нейрохірургії ФПО

доцент ЗВО Геннадій МОСКОВКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи  
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова  
д.мед.н., професор Потгорілий В.В.

« 30 » 2025 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка волюметрії структур головного мозку при проведенні МРТ обстеження у хворих на РС дітей для прогнозування перебігу хвороби.

**2. Заклад-розробник, його поштова адреса:** ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

**3. Автори:** д.мед.н., проф. Негрич Т.І., аспірант кафедри неврології Паламарчук Юрій Олександрович.

**4. Джерело інформації:** Nehrych T, Palamarchuk Y. Assesment of brain structure volumes in children with multiple sclerosis as a potential marker of radiological diagnostic criteria. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2025Jun.20

Доступно за посиланням: <https://doi.org/10.25040/ntsh2025.01.12>

**5. Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри неврології та нейрохірургії ФПО

**6. Термін впровадження:** 2025–2026 рр.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** Отримані результати допомагають покращити розуміння перебігу РС у дітей, оцінюючи додаткові волюметричні маркери РС при проведенні МРТ обстежень за рекомендованим протоколом при демієлінізуючих захворюваннях та сприяють міждисциплінарному підходу у навчанні.

**8. Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Результати роботи рекомендовано використовувати у навчальному процесі та у щоденній клінічній практиці фахівців-неврологів і мультидисциплінарних команд.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри неврології та нейрохірургії ФПО

доцент ЗВО Геннадій МОСКОВКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Т.в.о. ректора закладу вищої освіти

Тернопільського національного медичного  
університету ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України  
професор Аркадій Шульгай

05 » січня 2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка волюметрії структур головного мозку при проведенні МРТ обстеження у хворих на РС в дебюті захворювання для прогнозування перебігу хвороби.

**2. Заклад-розробник, його поштова адреса:** ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

**3. Автори:** д.мед.н., проф. Негрич Т.І., аспірант кафедри неврології Паламарчук Юрій Олександрович.

**4. Джерело інформації:** Nehrych, T.I., and Yu.O. Palamarchuk. "Evaluation of the Volume of Brain Structures in Patients with Multiple Sclerosis at the Disease Onset as a Marker of Radiological Specificities of Its Course". INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL, vol. 20, no. 6, Nov. 2024, pp. 284-8.

Доступно за посиланням: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1103>

**5. Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри неврології

**6. Термін впровадження:** 2025–2026 рр.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** Отримані результати допомагають покращити розуміння перебігу РС в дорослих в дебюті захворювання, оцінюючи додаткові волюметричні маркери РС при проведенні МРТ обстежень за рекомендованим протоколом при демієлінізуючих захворюваннях та сприяють міждисциплінарному підходу у навчанні.

**8. Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Результати роботи рекомендовано використовувати у навчальному процесі та у щоденній клінічній практиці фахівців-неврологів і мультидисциплінарних команд.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри неврології

д.мед.н., професор Шкробот С.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Г.В. Олександрів, ректора закладу вищої освіти  
 Тернопільського національного медичного  
 університету імені І.П. Горбачевського МОЗ України  
 професор Аркадій Шульгай



« 05 » січня 2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка волюметрії структур головного мозку при проведенні МРТ обстеження у хворих на РС дітей для прогнозування перебігу хвороби.
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.
3. **Автори:** д.мед.н., проф. Негрич Т.І., аспірант кафедри неврології Паламарчук Юрій Олександрович.
4. **Джерело інформації:** Nehrych T, Palamarchuk Y. Assessment of brain structure volumes in children with multiple sclerosis as a potential marker of radiological diagnostic criteria. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2025Jun.20  
 Доступно за посиланням: <https://doi.org/10.25040/ntsh2025.01.12>
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри неврології
6. **Термін впровадження:** 2025–2026 рр.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** Отримані результати допомагають покращити розуміння перебігу РС у дітей, оцінюючи додаткові волюметричні маркери РС при проведенні МРТ обстежень за рекомендованим протоколом при демієлінізуючих захворюваннях та сприяють міждисциплінарному підходу у навчанні.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Результати роботи рекомендовано використовувати у навчальному процесі та у щоденній клінічній практиці фахівців-неврологів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри неврології

д.мед.н., професор Шкробот С.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та  
 адміністративної діяльності  
 Івано-Франківського національного  
 медичного університету  
 ім. Данила Галицького  
 Фарас КОБРИН



01 2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка волюметрії структур головного мозку при проведенні МРТ обстеження у дітей, хворих на РС, для прогнозування перебігу хвороби.
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса, ПІП авторів:** ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна, Паламарчук Юрій Олександрович.
4. **Джерело інформації:** Nehrych T, Palamarchuk Y. Assesment of brain structure volumes in children with multiple sclerosis as a potential marker of radiological diagnostic criteria. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2025Jun.20 Доступно за посиланням: <https://doi.org/10.25040/ntsh2025.01.12>
4. **Базова установа, де впроваджено:** кафедра неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять.
6. **Термін впровадження:** 2025–2026 рр.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** Отримані результати допомагають покращити розуміння перебігу РС у дітей, оцінюючи додаткові волюметричні маркери РС при проведенні МРТ обстежень за рекомендованим протоколом при демієлінізуючих захворюваннях та сприяють міждисциплінарному підходу у навчанні.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Результати роботи рекомендовано використовувати у навчальному процесі та у щоденній клінічній практиці фахівців-неврологів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри неврології та нейрохірургії  
 д.мед.н., професор

Вікторія ГРИБ.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи  
Івано-Франківського національного медичного університету  
к.м.ед.н., доцент Тарас КОБРИН



01 2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка волюметрії структур головного мозку при проведенні МРТ обстеження у хворих на розсіяний склероз в дебюті захворювання для прогнозування перебігу хвороби.
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса, ПІП авторів:** ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна, Паламарчук Юрій Олександрович.
3. **Джерело інформації:** Nehrych, T.I., Yu.O. Palamarchuk. "Evaluation of the Volume of Brain Structures in Patients with Multiple Sclerosis at the Disease Onset as a Marker of Radiological Specificities of Its Course". INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL, vol. 20, no. 6, Nov. 2024, pp. 284-8. Доступно за посиланням: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1103>
4. **Базова установа, де впроваджено:** кафедра неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять.
6. **Термін впровадження:** 2025–2026 рр.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** Отримані результати допомагають покращити розуміння перебігу РС в дорослих в дебюті захворювання, оцінюючи додаткові волюметричні маркери РС при проведенні МРТ обстежень за рекомендованим протоколом при демієлінізуючих захворюваннях та сприяють міждисциплінарному підходу у навчанні.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Результати роботи рекомендовано використовувати у навчальному процесі та у щоденній клінічній практиці фахівців-неврологів і мультидисциплінарних команд.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри неврології та нейрохірургії  
д.мед.н., професор

Вікторія ГРИБ

## Додаток Б7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Київського медичного університету  
д.мед.н., доцент П'яницький Юрій Євгійович



« 11 жовтня 2025 р. »

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка волюметрії структур головного мозку при проведенні МРТ обстеження у хворих на РС в дебюті захворювання для прогнозування перебігу хвороби.

**2. Заклад-розробник, його поштова адреса:** ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

**3. Автори:** д.мед.н., проф. Негрич Т.І., аспірант кафедри неврології Паламарчук Юрій Олександрович.

**4. Джерело інформації:** Nehrych, T.I., and Yu.O. Palamarchuk. "Evaluation of the Volume of Brain Structures in Patients with Multiple Sclerosis at the Disease Onset as a Marker of Radiological Specificities of Its Course". INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL, vol. 20, no. 6, Nov. 2024, pp. 284-8.

Доступно за посиланням: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1103>

**5. Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації

**6. Термін впровадження:** 2025–2026 рр.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** Отримані результати допомагають покращити розуміння перебігу РС в дорослих в дебюті захворювання, оцінюючи додаткові волюметричні маркери РС при проведенні МРТ обстежень за рекомендованим протоколом при демієлінізуючих захворюваннях та сприяють міждисциплінарному підходу у навчанні.

**8. Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Результати роботи рекомендовано використовувати у навчальному процесі та у щоденній клінічній практиці фахівців-неврологів і мультидисциплінарних команд.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри неврології,  
психіатрії та фізичної реабілітації

д.мед.н., професор Копчак О.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Київського медичного університету

д.мед.н., доцент Пятницький Юрій Сергійович



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка волюметрії структур головного мозку при проведенні МРТ обстеження у хворих на РС дітей для прогнозування перебігу хвороби.

**2. Заклад-розробник, його поштова адреса:** ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

**3. Автори:** д.мед.н., проф. Негрич Т.І., аспірант кафедри неврології Паламарчук Юрій Олександрович.

**4. Джерело інформації:** Nehrych T, Palamarchuk Y. Assesment of brain structure volumes in children with multiple sclerosis as a potential marker of radiological diagnostic criteria. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2025Jun.20

Доступно за посиланням: <https://doi.org/10.25040/ntsh2025.01.12>

**5. Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації

**6. Термін впровадження:** 2025–2026 рр.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** Отримані результати допомагають покращити розуміння перебігу РС у дітей, оцінюючи додаткові волюметричні маркери РС при проведенні МРТ обстежень за рекомендованим протоколом при демієлінізуючих захворюваннях та сприяють міждисциплінарному підходу у навчанні.

**8. Зауваження, пропозиції:** Зауважень не висловлено. Рекомендовано до впровадження в освітній процес кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри неврології,  
психіатрії та фізичної реабілітації

д.мед.н., професор Копчак О.О.