

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.  
ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

**АНДРІЄВСЬКА МАР'ЯНА ІВАНІВНА**

УДК: 616.8:616-06:616.8-004:616.8-009.7-039.13

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ  
ПЕРЕБІГУ МНОЖИННОГО СКЛЕРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНИМ  
ПЕРВИННИМ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ (підписано ЕП) М.І. Андрієвська

Науковий керівник: Московко Геннадій Сергійович, кандидат медичних наук

Вінниця – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Андрієвська М.І.* Клініко-епідеміологічні та патогенетичні особливості перебігу множинного склерозу у пацієнтів з коморбідним первинним головним болем. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2024.

У дисертаційній роботі представлені сучасні погляди коморбідності множинного склерозу (МС) з первинним головним болем, епідеміологія та клінічні особливості перебігу, а також проаналізовано нейрофізіологічні показники інтракортикального інгібування та фасилітації серед пацієнтів з різними типами перебігу МС та коморбідним первинним головним болем.

**Мета наукового дослідження:** удосконалити діагностику та прогноз перебігу множинного склерозу з коморбідним первинним головним болем шляхом вивчення клініко-неврологічних та нейропсихологічних проявів, стану процесів збудливості кори.

На базі кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова знаходилося під динамічним спостереженням 130 пацієнтів з встановленим діагнозом МС віком від 18 до 66 років (середній вік  $36,13 \pm 12,72$  років), серед яких чоловіки склали 36,15 % ( $n=47$ ) з числа обстежених, жінки - 63,85 % ( $n=83$ ). Тривалість основного захворювання серед обстежених коливалася 0 до 35 років, середня тривалість МС складала  $8,63 \pm 7,49$  років. Середній бал згідно оцінки за розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідизації (EDSS) серед усіх обстежуваних –  $4,03 \pm 1,2$  балів. Варто відмітити, що коморбідний первинний головний біль (ГБ) спостерігався в 56,2 % ( $n=73$ ) пацієнтів з МС. Середня тривалість первинного ГБ серед пацієнтів з МС складала  $4,9 \pm 6,44$  років.

Відповідно до дизайну наукового дослідження, обстежено дві основних групи пацієнтів: 73 пацієнти з МС та первинним коморбідним головним болем (середній

вік  $36,81 \pm 9,96$  років), та 57 пацієнтів з МС без коморбідного первинного ГБ (середній вік складав  $35,28 \pm 10,08$  років). Середня тривалість коморбідного первинного ГБ серед пацієнтів з МС складала  $4,9 \pm 6,48$  років. Коморбідний первинний ГБ переважав серед жінок - 76,7 % (n=56) - у порівнянні з чоловіками - 23,3 % (n=17), ( $p < 0,001$ ). Також пацієнтів було розподілено згідно перебігу захворювання на рецидивуючо-ремітуючий МС (РРМС) (n=98), первинно-прогресуючий МС (ППМС) (n=8) та вторинно-прогресуючий МС (ВПМС) (n=24), які були об'єднані у групу пацієнтів з прогресуючими формами МС (ПМС). Було з'ясовано, що більше половини пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу МС (57 %) скаржаться на головний біль (n=56). Серед прогресуючих форм перебігу МС коморбідний первинний ГБ був поширений серед 53 % пацієнтів (n=17).

У науковому дослідженні вперше представлено клінічний розподіл видів коморбідного первинного головного болю серед пацієнтів з МС, встановлено зв'язок між постановкою діагнозу МС та появою ГБ, оцінено вплив такої коморбідності на частоту загострень, моторну функцію та прогнозування інвалідності за шкалою EDSS.

З'ясувавши особливості клінічної симптоматики, було встановлено, що найпоширенішим видом первинного головного болю серед пацієнтів з МС є мігрень, яка складала 54 % (n=40,  $p=0,015$ ), переважно серед жінок (n=38) порівняно з чоловіками (n=2,  $p=0,013$ ), у 34 % (n=15) виявлено мігрень з ауурою. Другим за поширеністю виявився головний біль напруги (ГБН), що складав 41 % (n=30). Достатньо рідкісними виявилися вегетативні цефалгії, які було підтверджено у 3 пацієнтів з МС. Початок коморбідного первинного ГБ було виявлено серед пацієнтів молодого віку (21-30 років), однак велика категорія пацієнтів з МС відмітила появу головного болю у старшому віці (31-40 років), що вказує на появу болю після маніфесту МС. 78,1 % (n=57) пацієнтів з МС відмічали епізодичний характер нападів ГБ; 21,9 % (n=16) пацієнтів з МС відповідали критеріям хронічного ГБ. Середня частота нападів ГБ на місяць серед пацієнтів

складала  $4,65 \pm 6,61$  днів, а середня тривалість одного нападу ГБ становила  $7,34 \pm 6,76$  годин.

З'ясовано поширеність головного серед різних типів перебігу МС. Мігрень зустрічалася статистично достовірно найчастіше серед пацієнтів з РРМС та складала 68 % (n=38), натомість ГБН становив 32 % (n=18,  $p < 0,018$ ). За шкалою оцінки впливу мігрені на повсякденне життя та працездатність (MIDAS) у пацієнтів з РРМС отримано середній ступінь втрати працездатності ( $13,82 \pm 21,87$  балів). Інтенсивність ГБ була на рівні легкого ступеня болю ( $3,29 \pm 3,19$  балів за візуально аналоговою шкалою болю (ВАШ) та  $13,65 \pm 14,35$  балів за шкалою Мак-Гілла). Серед прогресуючих форм (ППМС та ВПМС) переважав якраз ГБН (70 %, n=12) у порівнянні з мігренню (30%, n=5),  $p < 0,018$ . За шкалою MIDAS отримано легкий ступінь втрати працездатності ( $8,72 \pm 10,42$  балів) та легку інтенсивність болю згідно оцінки за ВАШ ( $2,29 \pm 2,46$  балів) та Мак-Гілла ( $8,09 \pm 10,38$  балів).

Оцінено вплив коморбідного первинного ГБ на частоту загострень у пацієнтів з МС. Було сформовано 2 групи пацієнтів, де I група складалася з пацієнтів з МС та частотою загострення в середньому 1 або менше за рік, та II група - з частотою загострень 2 і більше за рік. Виявлено тенденцію до підвищення частоти загострень (в середньому 2 і більше за рік) серед пацієнтів з коморбідною мігренню [CI:0,1794; 0,1870], однак такої залежності не виявлено для пацієнтів з коморбідним ГБН. Також з'ясовано, що при довшій тривалості коморбідного ГБ частота загострень була вищою (в середньому 2 і більше за рік) [CI:0,035; 0,041]. Однак початок ГБ у молодшому віці та нижчі показники інтенсивності ГБ спостерігалися у пацієнтів I групи [CI:-0,026; -0,025; CI:-0,326; -0,318]. Натомість показник за шкалою MIDAS був вищим у пацієнтів II групи [CI:0,067; 0,076].

При порівнянні виконання таких моторних шкал як тест ходьби на 25 футів (25FWT) та тест з кілочками та дев'ятьма отворами (9НРТ) не виявлено статистично достовірної різниці між групами пацієнтів з та без коморбідного первинного ГБ. Однак пацієнти з коморбідною мігренню показали кращі показники моторних шкал (9НРТ:  $22,85 \pm 5,13$ ; 25FWT:  $5,77 \pm 2,49$ ) ніж пацієнти з коморбідним ГБН (9НРТ:  $31,14 \pm 16,02$ ; 25FWT:  $21,52 \pm 49,12$ ;  $p < 0,05$ ). Виявлено позитивний

кореляційний зв'язок між тривалістю ГБ та показником 9НРТ ( $r=0,209$ ,  $p=0,017$ ). Встановлено, що у старшому віці початку коморбідного первинного ГБ час виконання моторних шкал сповільнювався [CI:0,026; 0,030 у 9НРТ; CI:0,026; 0,032 у 25FWT]. Було проаналізовано вплив коморбідного первинного ГБ на шкалу EDSS, що відображає оцінку ступеня інвалідності пацієнтів з МС. Встановлено, що присутність коморбідного первинного ГБ збільшувала бал EDSS, зокрема при порівнянні групи пацієнтів з коморбідною мігренню і без неї [CI:0,587;0,593], а також з ГБН з групою без первинного коморбідного ГБ [CI:0,595;0,604]. Виявлено, що бал EDSS був вищим при довшій тривалості ГБ [CI: 0,706; 0,711] та у старшому віці його появи [CI: 0,278; 0,285].

У науковому дослідженні вперше представлено результати оцінки когнітивної функції пацієнтів з різними типами МС та її зв'язку з коморбідним первинним ГБ. Виявлено, що пацієнти з РРМС показали достовірно кращий результат за тестом на зіставлення символів та цифр (SDMT) ( $52,97\pm 11,39$  балів) у порівнянні з пацієнтами з ПМС ( $35,72\pm 12,01$  балів), що підтверджує переважання нейродегенеративних процесів при ПМС. Зокрема, вищий бал шкали EDSS негативно корелював з показником когнітивного тесту ( $r=-0,536$ ,  $p=0,001$ ). Згідно отриманих результатів встановлено, що коморбідний первинний ГБ та довша його тривалість знижували показник SDMT серед пацієнтів з МС [CI: -0,198; -0,189]. Порівнюючи показники серед видів первинного ГБ, достовірно кращими виявилися показники у групі пацієнтів з коморбідною мігренню ( $52,4\pm 12,39$  балів), ніж з ГБН ( $43,6\pm 12,91$  балів).

Було проаналізовано рівні тривоги, депресії та втоми серед пацієнтів з МС та коморбідним первинним ГБ. Рівень ситуативної тривожності згідно шкали Спілбергера-Ханіна відповідав середньому ступеню ( $40,22\pm 8,89$  балів). Рівень тривоги у пацієнтів з коморбідним первинним ГБ достовірно перевищував такий у групі без ГБ та відповідав помірному ступеню ( $p<0,01$ ). Початок ГБ у старшому віці та його довша тривалість були пов'язані з вищими показниками тривоги ( $p<0,01$ ). Усі досліджувані показники інтенсивності ГБ прямо корелювали з показником рівня тривоги ( $p<0,01$ ). Була встановлена різниця між мігренню та ГБН

по ступеню тривоги, де пацієнти з мігренню мали вищий бал ( $p < 0,05$ ). Не знайдено кореляційного зв'язку між показниками моторної та когнітивної функцій пацієнтів з МС та тривогою. Рівень депресії згідно оцінки за шкалою Бека відповідав легкому ступеню депресії, однак без статистично достовірної різниці між групами з та без коморбідного первинного ГБ. Встановлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок між тривалістю МС та рівнем депресії ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,05$ ), а також з показниками 9НРТ ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,001$ ), 25FWT ( $r = 0,20$ ;  $p = 0,025$ ) та балом EDSS ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,001$ ).

Згідно отриманих результатів, за шкалою втоми (FAS) була на значному рівні серед пацієнтів з МС ( $29.22 \pm 9.89$  балів). Встановлено, що пацієнти з коморбідним первинним ГБ показали достовірно вищий показник втоми у порівнянні з групою без ГБ ( $p = 0,02$ ). Також достовірною виявилася різниця у показниках між РРМС та ПРС ( $p < 0,01$ ) та між групою пацієнтів з мігренню та ГБН ( $p < 0,05$ ). Виявлено, що у пацієнтів з ПРС та з ГБН рівень втоми був вищим. Також встановлено середній прямий кореляційний взаємозв'язок між втомою та віком пацієнтів з МС ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,01$ ), та тривалістю МС ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,01$ ). Достовірним виявився прямий кореляційний зв'язок між втомою та балом EDSS ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,001$ ), показниками моторних шкал: 9НРТ ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,001$ ), 25FWT ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,001$ ). Обернений кореляційний зв'язок описано між балом втоми та когнітивним тестом SDMT ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,001$ ). Було виявлено, що такі соціальні фактори як рівень освіти, наявність роботи, місце проживання чи сімейний статус не мали статистично значущого впливу на рівні тривоги та депресії, однак встановлено обернений кореляційний зв'язок між рівнем втоми та наявністю роботи у пацієнтів з МС ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,01$ ).

У науковому дослідженні вперше проаналізовано процеси збудливості кори у пацієнтів з МС шляхом виконання парної транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) з наступною оцінкою таких показників, як моторний поріг спокою (MT - motor threshold), базова амплітуда моторного викликаного потенціалу (АМЕР - amplitude of motor evoke potential), міжстимульний інтервал (ISI - interstimulus interval), моторний викликаний потенціал (MEP - motor evoke potential),

коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація (SICF - short intracortical facilitation), коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування (SICI - short intracortical inhibition).

Для визначення динаміки показників MEP з різними ISI та показників MEP у %, що відображають значення SICI та SICF було виконано профільний аналіз. Головною метою застосування профільного аналізу стало дослідження істотних відмінностей в динаміці амплітуди MEP у основних групах пацієнтів з РРМС та ПМС, з та без коморбідного первинного ГБ, в залежності від ступеня інвалідності за шкалою EDSS, у порівнянні когнітивних функцій та ступеню втоми серед пацієнтів з МС. Виявлено статистично достовірну різницю між показниками MEP серед пацієнтами з РРМС та ПМС ( $p=0,036$ ). Пацієнти з ПМС показали значно нижчі показника міжкортикального інгібування та фасилітації у порівнянні з групою пацієнтів з МС. Однак, не було виявлено статистично-достовірної різниці у показниках динаміки чи паралелізму MEP серед групи пацієнтів з та без коморбідного первинного ГБ ( $p>0,05$ ). Порівнюючи групу з РРМС та ПМС та присутністю коморбідного первинного ГБ, було виявлено статистично достовірний ефект паралелізму серед пацієнтів з ПМС по показниках інтракортикальної фасилітації, які змінювалися в залежності від присутності коморбідного ГБ ( $p<0,01$ ). Пацієнти з коморбідною мігренню показали вищі показники збудливості кори у порівнянні з групою пацієнтів з коморбідним ГБН ( $p=0,02$ ). Не було виявлено статистично-достовірного ефекту рівнів в залежності від присутності коморбідного первинного ГБ та балом EDSS, а також тестуванням SDMT. Було встановлено, що нижчий рівень втоми за FAS продемонстрував кращі показники збудливості кори ( $p=0,02$ ).

Вперше проаналізовано показники варіативності процесів інтракортикального інгібування та фасилітації у пацієнтів з МС та первинним коморбідним ГБ. Встановлено, що варіативність таких показників rTMS серед обстежених пацієнтів з МС як АМЕР, MEP1, %, MEP 2, %, що відповідають SICI1 та SICI2 відповідно, є статистично-достовірною ( $p<0,05$ ). Встановлено статистично достовірну різницю у

показниках варіативності АМЕР та SICF1 у пацієнтів з балом EDSS >4 балів [CI:93,266; 139,071; CI:191,721; 286,023].

Оцінюючи групу пацієнтів з РРМС, виявлено, що достовірною була варіативність показників АМЕР, SICF1 та SICF2 ( $p < 0,05$ ), де показник АМЕР та SICF1 показував вищі показники збудливості у пацієнтів з коморбідним первинним ГБ, а SICF2 був нижчим у цієї групи. У групи пацієнтів з ПМС показники інтракортикального інгібування статистично достовірно нижчі у групи з коморбідним первинним ГБ. Порівнюючи групи з коморбідним первинним ГБ та балом EDSS  $\leq 4.0$  або  $> 4.0$  варіативність усіх показників МЕР, %, включаючи як початкову амплітуду, так і усі значення інтракортикального інгібування та фасилітації, виявилася статистично-достовірною. Порівнявши особливості міжкортикального проведення, вдалося виявити, що показники міжкортикального збудження та інгібування показували високі достовірні значення варіативності саме у групі 4, де пацієнти мали вищий бал EDSS разом з первинним коморбідним ГБ. Показники рТМС були значно нижчими у пацієнтів з ПМС та коморбідним первинним ГБ у порівнянні з РРМС та первинним ГБ ( $p < 0,05$ ). Порівнюючи групу пацієнтів з мігренню та ГБН, такі показники як АМЕР, SICI1, SICI2, SICF1 були варіативно нижчими серед групи ГБН.

Отже, представлені результати демонструють рівень клінічної значущості раннього виявлення коморбідного первинного ГБ у пацієнтів з МС. Варто зазначити, метод парної ТМС може слугувати надійним індикатором нейродегенеративних змін, що супроводжуються порушенням інтракортикального проведення, а саме фасилітації у пацієнтів з РРМС та інгібування у пацієнтів з прогресуючими формами МС, та діагностичним методом оцінки впливу коморбідного первинного ГБ на процеси збудливості кори головного мозку. Враховуючи отримані дані, метод парної ТМС може мати рекомендаційний характер для імплементації даних діагностичних алгоритмів у процесі клініко-динамічного моніторингу за пацієнтами з МС та коморбідним первинним ГБ на різних рівнях надання медичної допомоги.



*Ключові слова: коморбідність, первинний головний біль (мігрень, головний біль напруги), больовий синдром, множинний (розсіяний) склероз, тривога, депресія, транскраніальна магнітна стимуляція, нейрофізіологія, діагностика, демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, біомаркер множинного склерозу, моторна функція, шкала втому *Fatigue Assessment Scale (FAS)*.*

## ABSTRACT

Andriievskia M.I. Clinical epidemiological and pathogenetic peculiarities of the course of multiple sclerosis with comorbid primary headache. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 222 Medicine. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, 2024.

The dissertation presents modern views on the comorbidity of multiple sclerosis (MS) with primary headache, epidemiology and clinical features of the course, as well as analyzes the neurophysiological parameters of intracortical inhibition and facilitation among patients with different types of MS and comorbid primary headache.

**The purpose of the scientific research:** to improve the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis with comorbid primary headache by studying clinical, neurological and neuropsychological manifestations, the state of cortical excitability.

On the basis of the Department of Nervous Diseases of Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University 130 patients with a diagnosis of MS aged 18 to 66 years (mean age  $36.13 \pm 12.72$  years) were under dynamic observation, among whom men accounted for 36.15% (n=47) of the subjects, women - 63.85% (n=83). The duration of the underlying disease among the subjects ranged from 0 to 35 years, the average duration of MS was  $8.63 \pm 7.49$  years. The average of Expanded Disability Status Scale (EDSS) score among all subjects was  $4.03 \pm 1.2$  points. It should be noted that comorbid primary headache was observed in 56.2% (n=73) of patients with MS. The average duration of primary headache among patients with MS was  $4.9 \pm 6.44$  years.

According to the design of the study, two main groups of patients were examined: 73 patients with MS and primary comorbid headache (mean age  $36.81 \pm 9.96$  years), and 57 patients with MS without comorbid primary headache (mean age  $35.28 \pm 10.08$  years). The mean duration of comorbid primary hypertension among patients with MS was  $4.9 \pm 6.48$  years. Comorbid primary headache prevailed among women - 76.7% (n=56) - compared with men - 23.3% (n=17), ( $p < 0.001$ ). Also, patients were divided according to the course of the disease into relapsing-remitting MS (RRMS) (n=98), primary progressive MS (PPMS) (n=8) and secondary progressive MS (SPMS) (n=24), which were combined into a group of patients with progressive forms of MS (PMS). It was found that more than half of patients with relapsing-remitting MS (57 %) complain of headaches (n=56). Among the progressive forms of MS, comorbid primary headache was common among 53 % of patients (n=17).

In the process of scientific research, it was established the relationship between the diagnosis of MS and the onset of headache, and evaluates the impact of such comorbidity on the frequency of exacerbations, motor function, and disability prediction according to the EDSS scale.

Having clarified the features of clinical symptoms, it was found that the most common type of primary headache among patients with MS is migraine, which accounted for 54 % (n=40,  $p=0.015$ ), mainly among women (n=38) compared to men (n=2,  $p=0.013$ ), and 34 % (n=15) had migraine with aura. The second most common was tension type headache (TTH), accounting for 41 % (n=30). Autonomic cephalalgias were quite rare, which were confirmed in 3 patients with MS. The onset of comorbid primary headache was detected among young patients (21-30 years), but a large category of patients with MS noted the onset of headache at an older age (31-40 years), indicating the onset of pain after the MS manifestation. 78.1 % (n=57) of patients with MS noted the episodic nature of headache attacks; 21.9 % (n=16) of patients with MS met the criteria for chronic headache. The average frequency of headache attacks per month among patients was  $4.65 \pm 6.61$  days, and the average duration of one headache attack was  $7.34 \pm 6.76$  hours.

The prevalence of headache among different types of MS courses was determined. Migraine was statistically significantly more common among patients with RRMS and amounted to 68 % (n=38), while headache was 32 % (n=18,  $p<0.018$ ). According to the Migraine Disability Assessment Test (MIDAS) scale, patients with RRMS had an average degree of disability ( $13.82\pm 21.87$  points). The intensity of pain was at the level of mild pain ( $3.29\pm 3.19$  points according to the Visual Analogue Scale (VAS) and  $13.65\pm 14.35$  points according to McGill). Among the progressive forms (PPMS and SPMS), TTH prevailed (70 %, n=12) compared to migraine (30 %, n=5),  $p<0.018$ . According to the MIDAS scale, a mild degree of disability ( $8.72 \pm 10.42$  points) and mild pain intensity according to the VAS ( $2.29 \pm 2.46$  points) and McGill ( $8.09 \pm 10.38$  points) were obtained.

The impact of comorbid primary headache on the frequency of relapses in patients with MS was evaluated. Two groups of patients were formed, where group I consisted of patients with MS and an average relapse frequency of 1 or less per year, and group II - with an relapse frequency of 2 or more per year. There was a tendency to increase the frequency of relapses (on average 2 or more per year) among patients with comorbid migraine [CI: 0.1794; 0.1870], but no such dependence was found for patients with comorbid TTH. It was also found that with a longer duration of comorbid primary headache, the frequency of relapses was higher (on average 2 or more per year) [CI: 0.035; 0.041]. However, the onset of headache at a younger age and lower rates of headache intensity were observed in patients of group I [CI: -0.026;-0.025; CI: -0.326;-0.318]. Instead, the MIDAS score was higher in patients of group II [CI: 0.067; 0.076].

When comparing the performance of such motor scales as Nine Hole-Peg Test (9HPT) and Timed 25-Foot Walk (25FWT), no statistically significant difference was found between the groups of patients with and without comorbid primary headache. However, patients with comorbid migraine showed better motor scores (9HPT:  $22.85\pm 5.13$ ; 25FWT:  $5.77\pm 2.49$ ) than patients with comorbid TTH (9HPT:  $31.14\pm 16.02$ ; 25FWT:  $21.52\pm 49.12$ ;  $p<0.05$ ). A positive correlation was found between the duration of headache and the 9HPT score ( $r=0.209$ ,  $p=0.017$ ). It was found that at an older age of

onset of comorbid primary headache, the time of motor scales slowed down [CI: 0.026; 0.030 in 9HPT; CI: 0.026; 0.032 in 25FWT]. The effect of comorbid primary headache on the EDSS scale, which reflects the assessment of the degree of disability in patients with MS, was analyzed. It was found that the presence of comorbid primary headache increased the EDSS score, in particular when comparing the group of patients with and without comorbid migraine [CI: 0.587; 0.593], as well as with TTH with the group without primary comorbid headache [CI: 0.595; 0.604]. It was found that the EDSS score was higher with a longer duration of headache [CI: 0.706; 0.711] and at an older age of onset [CI: 0.278; 0.285].

The study presents for the first time the results of the assessment of cognitive function in patients with different types of MS and its relationship with comorbid primary headache. It was found that patients with RRMS showed a significantly better result in Symbol Digit Modal testing (SDMT) ( $52.97 \pm 11.39$  points) compared to patients with PMS ( $35.72 \pm 12.01$  points), which confirms the prevalence of neurodegenerative processes in PMS. In particular, a higher EDSS score was negatively correlated with the cognitive test score ( $r = -0.536$ ,  $p = 0.001$ ). According to the results obtained, it was found that comorbid primary headache and its longer duration reduced the SDMT score among patients with MS [CI: -0.198; -0.189]. Comparing the indices among the types of primary headache, the indices in the group of patients with comorbid migraine ( $52.4 \pm 12.39$  points) were significantly better than those with TTH ( $43.6 \pm 12.91$  points).

The levels of anxiety, depression, and fatigue among patients with MS and comorbid primary headache were analyzed. The level of situational anxiety according to the Spielberg-Hanin scale corresponded to the average degree ( $40.22 \pm 8.89$  points). The level of anxiety in patients with comorbid primary headache significantly exceeded that in the group without headache and corresponded to a moderate degree ( $p < 0.01$ ). The onset of headache at an older age and its longer duration were associated with higher anxiety scores ( $p < 0.01$ ). All the studied indicators of the intensity of the headache were directly correlated with the level of anxiety ( $p < 0.01$ ). There was a difference between migraine and TTH in terms of anxiety, where patients with migraine had a higher score ( $p < 0.05$ ). No correlation was found between the motor and cognitive functions of patients with MS

and anxiety. The level of depression according to the Beck scale corresponded to a mild degree of depression, but without a statistically significant difference between the groups with and without comorbid primary headache. A weak positive correlation was found between the duration of MS and the level of depression ( $r=0.17$ ;  $p=0.05$ ), as well as with the 9HPT ( $r=0.23$ ;  $p=0.001$ ), 25FWT ( $r=0.20$ ;  $p=0.025$ ) and EDSS score ( $r=0.29$ ;  $p=0.001$ ).

According to the results, fatigue according to the Fatigue Assessment Scale(FAS) was at a significant level among patients with MS ( $29.22\pm 9.89$  points). It was found that patients with comorbid primary headache showed a significantly higher fatigue score compared to the group without headache ( $p=0.02$ ). Also, the difference in indicators between RRMS and PMS ( $p<0.01$ ) and between the group of patients with migraine and TTH ( $p<0.05$ ) was significant. It was found that the level of fatigue was higher in patients with PMS and with TTH. An average direct correlation was also found between fatigue and the age of patients with MS ( $r=0.38$ ;  $p=0.01$ ) and the duration of MS ( $r=0.34$ ;  $p=0.01$ ). There was a direct correlation between fatigue and EDSS score ( $r=0.57$ ;  $p<0.001$ ), motor scores: 9HPT ( $r=0.43$ ;  $p<0.001$ ), 25FWT ( $r=0.34$ ;  $p=0.001$ ). An inverse correlation was described between the fatigue score and the SDMT cognitive test ( $r=-0.28$ ;  $p=0.001$ ). It was found that social factors such as education level, employment, place of residence or marital status did not have a statistically significant effect on anxiety and depression, but an inverse correlation was found between fatigue and employment in patients with MS ( $r=-0.23$ ;  $p=0.01$ ).

This study analyzed for the first time the processes of cortical excitability in patients with MS by performing paired transcranial magnetic stimulation (TMS) with subsequent evaluation of such indicators as motor threshold (MT), baseline amplitude of motor evoked potential (MEP), and short-term intracortical facilitation (ISI), interstimulus interval (ISI), motor evoked potential (MEP), short-interval intracortical facilitation (SICF), short-interval intracortical inhibition (SICI).

A profile analysis was performed to determine the dynamics of MEP indicators with different ISIs and MEP indicators in % reflecting the values of SICI and SICF. The main purpose of the profile analysis was to study significant differences in the dynamics of the

MEP amplitude in the main groups of patients with RRMS and PMS, with and without comorbid primary headache, depending on the degree of disability according to the EDSS scale, in comparison of cognitive functions and fatigue among patients with MS. A statistically significant difference between the MEP indices among patients with RRMS and PMS was found ( $p=0.036$ ). Patients with PMS showed significantly lower rates of intracortical inhibition and facilitation compared to the group of patients with RRMS. However, there was no statistically significant difference in the dynamics or parallelism of the MEP between the group of patients with and without comorbid primary headache ( $p>0.05$ ). Comparing the group with RRMS and PMS and the presence of comorbid primary headache, a statistically significant effect of parallelism was found among patients with PMS in terms of intracortical facilitation, which varied depending on the presence of comorbid headache ( $p<0.01$ ). Patients with comorbid migraine showed higher cortical excitability compared to the group of patients with comorbid TTH ( $p=0.02$ ). There was no statistically significant effect of the levels depending on the presence of comorbid primary headache and EDSS score, as well as SDMT testing. It was found that a lower level of fatigue according to FAS demonstrated better indicators of cortical excitability ( $p=0.02$ ).

The variability of intracontractile inhibition and facilitation processes in patients with MS and primary comorbid headache was analyzed for the first time. It was found that the variability of such paired TMS parameters among the examined patients with MS as AMEP, MEP1, %, MEP 2, %, corresponding to SIC11 and SIC12, respectively, is statistically significant ( $p<0.05$ ). There was a statistically significant difference in the variability of AMEP and SICF1 in patients with EDSS score  $>4$  points [CI: 93.266; 139.071; CI: 191.721; 286.023].

Evaluating the group of patients with RRMS, it was found that the variability of AMEP, SICF1 and SICF2 was significant ( $p<0.05$ ), where AMEP and SICF1 showed higher excitability in patients with comorbid primary headache, and SICF2 was lower in this group. In the group of patients with PMS, the intracortical inhibition indices were statistically significantly lower in the group with comorbid primary headache. Comparing the groups with comorbid primary headache and EDSS score  $\leq 4.0$  or  $> 4.0$ ,

the variability of all MEP parameters, %, including both the initial amplitude and all values of intracortical inhibition and facilitation, was statistically significant. Comparing the features of intracortical conduction, it was found that the indicators of intracortical facilitation and inhibition showed high reliable values of variability in group 4, where patients had a higher EDSS score with primary comorbid headache. The pTMS scores were significantly lower in patients with PMS and comorbid primary headache compared with RRMS and primary headache ( $p < 0.05$ ). Comparing the group of patients with migraine and TTH, such indicators as AMEP, SICI1, SICI2, SICF1 were variably lower in the TTH group.

Thus, the presented results demonstrate the level of clinical significance of early detection of comorbid primary headache in patients with MS. It is worth noting that the paired TMS method can serve as a reliable indicator of neurodegenerative changes accompanied by impaired intracortical conduction, namely facilitation in patients with RRMS and inhibition in patients with progressive forms of MS, and a diagnostic method for assessing the effect of comorbid primary headache on cortical excitability. Taking into account the data obtained, the paired TMS method can be recommended for the implementation of these diagnostic algorithms in the process of clinical and dynamic monitoring of patients with MS and comorbid primary headache at different levels of medical care.

***Key words: comorbidity, primary headache (migraine, tension type headache), pain syndromes, multiple sclerosis, demyelinating disease of central nervous system, diagnostic, multiple sclerosis biomarker, neurophysiology, transcranial magnetic stimulation, anxiety, depression, motor function, Fatigue Assessment Scale (FAS).***

**Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

- 1) Andriievaska, M.I. (2022). Comorbid primary headache: occurrence and prevalence in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Art of Medicine*, 23(3), 7-11. DOI: [10.21802/artm.2022.3.23.7](https://doi.org/10.21802/artm.2022.3.23.7)
- 2) Андрієвська, М. І. (2023). Зв'язок між коморбідним первинним головним болем, тривогою та депресією серед пацієнтів з розсіяним (множинним) склерозом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 56(4), 7–11. DOI: 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14175
- 3) Московко, Г., & Андрієвська, М. (2023). Вплив коморбідного первинного головного болю на неврологічну функцію пацієнтів з множинним склерозом. *Експериментальна і клінічна медицина*, 92(3), 63-72. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.3.man>
- 4) Andriievaska, M.I. (2024). The role of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis prognosis. *Ukrainian Medical Journal*, 3 (161), 1-3. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.161.250459. URL: [www.umj.com.ua/en/publication-250465-the-role-of-transcranial-magnetic-stimulation-in-multiple-sclerosis-prognosis](http://www.umj.com.ua/en/publication-250465-the-role-of-transcranial-magnetic-stimulation-in-multiple-sclerosis-prognosis))

**Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

- 5) Московко, С., Московко, Г., Андрієвська, М., & Співак, Я. (2020). Особливості коморбідного больового синдрому та когнітивної дисфункції у пацієнтів з множинним (розсіяним) склерозом. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(4), 216-224. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.4.216>

**Список наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

- 6) М.І. Андрієвська. Коморбідні розлади психіки у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом множинного склерозу. Матеріали XIX



Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2022», 07-09 квітня, м. Вінниця, 2022, с. 431-432.

- 7) Andriievaska, M. (2023). Comorbid migraine characteristics in patients with multiple sclerosis. Materials of VI CISP Conference «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences", *Grail of Science*, (32), 13.10.2023, Vinnytsia, UKR - Vienna, AUT, 382–383.  
<https://doi.org/10.36074/grail-of-science.13.10.2023.071>
- 8) M.I. Andriievaska. Impact of comorbid primary headache on cognitive function of patients with multiple sclerosis. EHC 2023;365 (Suppl: Abstracts from the 17th European Headache Congress: LP031). Available from:  
<https://headache-congress.org/programme-abstracts/abstract-booklet>

## ЗМІСТ

<b>АНОТАЦІЯ.....</b>	<b>2</b>
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....</b>	<b>20</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>22</b>
<b>РОЗДІЛ 1. СУЧАСНА ХАРАКТЕРИСТИКА МНОЖИННОГО СКЛЕРОЗУ ТА КОМОРБІДНОГО ПЕРВИННОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ЕТАПИ НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....</b>	<b>30</b>
1.1. Множинний склероз як прогресуюче неврологічне захворювання: класифікація, діагностика, особливості перебігу та прогнозу.....	30
1.2 Поширеність та структура первинного головного болю серед пацієнтів з множинним склерозом.....	32
1.3 Вплив психоемоційних факторів на перебіг та якість життя пацієнтів з множинним склерозом.....	38
1.4. Транскраніальна магнітна стимуляція як сучасний метод діагностики та прогнозування ранніх нейропатологічних порушень множинного склерозу... 43	
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>	<b>49</b>
2.1 Матеріали досліджень.....	49
2.2 Клінічна/загальна характеристика хворих.....	50
2.3 Методи дослідження.....	52
2.3.1 Клініко-неврологічне обстеження.....	53
2.3.2 Клініко-психологічне анкетування.....	56
2.3.3 Методика нейрофізіологічного обстеження.....	57
2.3.4 Статистична обробка отриманих даних.....	60
<b>РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПЕРВИННОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ (ГБ) НА ПРОГРЕСУВАННЯ МНОЖИННОГО СКЛЕРОЗУ (МС).....</b>	<b>61</b>
3.1 Загальна характеристика видів коморбідного первинного головного болю серед пацієнтів з різними типами перебігу множинного склерозу.....	64
3.2 Аналіз впливу коморбідного первинного ГБ на прогресування множинного склерозу, моторну функцію та когнітивні властивості пацієнтів.....	71
<b>РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНИХ ТА СОЦІАЛЬНИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ПАЦІЄНТІВ З МНОЖИННИМ СКЛЕРОЗОМ ТА КОМОРБІДНИМ ПЕРВИННИМ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ.....</b>	<b>82</b>
4.1 Поширеність тривоги, депресії та втоми серед пацієнтів з МС та коморбідним первинним ГБ.....	82
4.2 Взаємозв'язок між соціальними факторами та рівнями тривоги, депресії та втоми серед пацієнтів з МС.....	92
<b>РОЗДІЛ 5. НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЗБУДЛИВОСТІ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПАЦІЄНТІВ З МНОЖИННИМ СКЛЕРОЗОМ ТА</b>	

<b>КОМОРБІДНИМ ПЕРВИННИМ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ.....</b>	<b>96</b>
5.1 Оцінка ефектів динаміки та паралелізму між показниками збудливості кори головного мозку серед пацієнтів з множинним склерозом.....	96
5.2 Оцінка відмінності варіацій між показниками збудливості кори головного мозку серед пацієнтів з множинним склерозом.....	109
<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>132</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>143</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>147</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>148</b>
<b>ДОДАТОК А.....</b>	<b>169</b>
<b>ДОДАТОК Б.....</b>	<b>171</b>
<b>ДОДАТОК В.....</b>	<b>172</b>
<b>ДОДАТОК Г.....</b>	<b>173</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВАШ - візуально-аналогова шкала болю

ВПМС - вторинно-прогресуючий розсіяний склероз

ГБ - головний біль

ГБН - головний біль напруги

ЕНМГ - електронейроміографія

МРТ - магнітно-резонансна томографія

ПМС - прогресуючий розсіяний склероз

ППМС - первинно-прогресуючий множинний склероз

РРМС - рецидивуючо-ремітуючий множинний склероз

МС - множинний склероз

ТВЦ - тригемінально-вегетативні цефалгії

ТМС - транскраніальна магнітна стимуляція

ХМТ - хворобомодифікуюча терапія

ЦНС - центральна нервова система

25FWT - Timed 25-Foot Walk (Тест ходьби на 25 футів)

9НРТ - Nine hole-Peg test (Тест з кілочками та дев'ятьма отворами)

АМЕР - amplitude of motor evoke potential (базова амплітуда моторного викликаного потенціалу)

СGRP - calcitonin gene-related peptide (рівень пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну)

DBS - deep brain stimulation (глибока стимуляція мозку)

EDSS - Expanded Disability Status Scale (Розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації)

EPSP - excitatory postsynaptic potential (збудливий постсинаптичний потенціал)

FAS - Fatigue Assessment Scale (шкала оцінки втоми)

ICHD-3 - International Classification of Headache, version 3 (Міжнародна класифікація головного болю, версія 3)

ISI - interstimulus interval (міжстимульний інтервал)

MCMC - Markov Chain Monte Carlo

MEP - motor evoke potential (моторний викликаний потенціал)

MIDAS - Migraine Disability Assessment Test (шкала оцінки впливу мігрені на повсякденне життя та працездатність)

MT - motor threshold (моторний поріг)

pTMS - paired transcranial magnetic stimulation (парно-імпульсна транскраніальна магнітна стимуляція)

rTMS - repetitive transcranial magnetic stimulation (повторювана транскраніальна магнітна стимуляція)

SDMT - Symbol Digit Modal Test (Тест на зіставлення символів та цифр)

SICF - short intracortical facilitation (коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація)

SICI - short intracortical inhibition (коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмуванням/інгібування)

sTMS - single transcranial magnetic stimulation (одноімпульсна транскраніальна магнітна стимуляція)

TMS - transcranial magnetic stimulation (транскраніальна магнітна стимуляція)

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Множинний склероз (МС) є найпоширенішим аутоімунним захворюванням центральної нервової системи (ЦНС) та виступає складною медичною та соціальною проблемою сучасної неврології. У світі близько 2.8 млн осіб хворіють на МС. [1,2] В Україні згідно офіційних даних станом на 2020 рік налічувалося більше 20 000 пацієнтів, яким було виставлено діагноз МС. [2] За даними дослідників, патологія переважає серед жінок (67%) у порівнянні з чоловіками (33%). [2]

МС є захворюванням, що маніфестує у молодому віці - згідно отриманих даних в Україні середній вік встановлення діагнозу становить 31-34 роки, що співпадає з даними ВООЗ у різних країнах світу. [2] Поширеність МС в Україні помірна - 48 випадків на 100 тис. населення - що є дещо нижчим показником виявленості захворювання серед інших країн Європи. Можливо, це пов'язано з все ще недостатнім рівнем діагностики МС.

Внаслідок демієлінізації в ЦНС симптоми МС є різноманітними та часто призводять до інвалідизації. [1] Для постановки МС у світовій спільноті використовують критерії МакДональда останнього перегляду (2017 року). [3] Дані критерії є адекватним інструментом для постановки діагнозу МС на фоні оцінки як клінічних ознак, так і за допомогою параклінічних методів. Основна увага в діагностиці МС приділяється знаходженню дисемінації як у часі, так і у просторі після першої клінічної атаки. [2,3]

Біль як симптом МС спостерігається у близько 80% пацієнтів. [4] Згідно даних дослідників, при порівнянні груп пацієнтів з МС та без МС біль був більш поширеним та інтенсивним симптомом у популяції пацієнтів з МС [5,6]. Біль є частим першим симптомом МС та може виявлятися у близько 20% випадків при першому діагнозі МС. [2,3,4,5] Вірогідними факторами ризику виникнення болю серед пацієнтів з МС є тип перебігу захворювання, його тривалість, ступінь інвалідизації за шкалою EDSS (Expanded Disability Status Scale). [7]

Головний біль є досить частим симптомом, що супроводжує МС. [8] Достатньо довгий час головний біль не вважався типовим симптомом МС та розцінювався, як один з “червоних прапорців” МС для диференційної діагностики між групою васкулітів. [8] Однак, останні дослідження продемонстрували часту поширеність головного болю при МС в порівнянні з загальною популяцією. [8,9,10]

Проте все ще зберігається неоднозначність у діагностиці головного болю як первинного чи вторинного при МС. Якщо розглянути мігрень, то цей вид первинного головного болю є супутнім захворюванням при МС та зустрічається найчастіше у порівнянні з іншими видами первинного головного болю. [9,10,11,12] З іншого боку, вторинний головний біль може бути одним із симптомів загострення МС, адже спровокований нейрозапаленням при загостренні. [11,12] Також дослідники встановили зв'язок, що головний біль виникає частіше на ранніх етапах перебігу МС, де, власне, роль запалення відіграє ключову роль. [11,12]

Вплив коморбідного головного болю на перебіг та прогноз МС активно досліджується. Так як швидкість та процес прогресування МС є індивідуальним та залежить від багатьох чинників, особливостей патофізіології, динаміки нейродегенерації та нейрозапалення, науковцями проводиться активний пошук усіх можливих несприятливих факторів. Проводиться пошук і тестування різних діагностичних методів та біомаркерів для визначення межових відрізків показників прогресування МС як майбутніх предикторів перебігу хвороби. [13,14] Вивчаються особливості клінічного перебігу МС та різноманіття коморбідностей, а також поєднання клініко-епідеміологічних, клініко-психологічних, нейрофізіологічних властивостей перебігу МС. [13,14].

Дослідження вираженості тривожних та депресивних розладів, а також втоми серед пацієнтів з МС, особливо з коморбідним головний біль, є актуальним медичним завданням, адже на ці показники вірогідно матиме вплив не лише ступінь втрати неврологічної функції при МС, але і інтенсивність больового компоненту.

Впродовж останніх років були опубліковані наукові роботи, які присвячені дослідженню прогностичних та моніторингових біомаркерів МС у крові та

спинномозковій рідині [13,14], велика кількість досліджень опублікована з приводу прогностичного значення оцінки магнітно-резонансної томографії (МРТ) [15,16], проте не знайдено очевидних предикторів серед спектру нейрофізіологічних методів обстеження, зокрема транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС).

Пошук нових нейрофізіологічних патернів та клінічна оцінка коморбідності з первинним головним болем у пацієнтів з МС є актуальним і при різних типах перебігу МС.

Варто відмітити, що комплексне вивчення клініко-епідеміологічних особливостей первинного головного болю у пацієнтів з МС у поєднанні з інструментальними методами обстеження, зокрема застосуванням парної транскраніальної магнітної стимуляції серед дорослих пацієнтів з МС, не проводилося.

Проаналізовані дані сучасних досліджень мають дискутабельний характер та потребують додаткового вивчення серед пацієнтів з МС.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами**

Робота виконується згідно плану науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб «Клінікоепідеміологічна характеристика основних захворювань нервової системи в Подільському регіоні України», номер держреєстрації 0196U004916.

**Мета наукового дослідження:** удосконалити діагностику та прогноз перебігу множинного склерозу з коморбідним первинним головним болем шляхом вивчення клініко-неврологічних та нейропсихологічних проявів, стану процесів збудливості кори.

#### **Завдання дослідження:**

- Оцінити особливості клінічного перебігу та поширеності коморбідного первинного головного болю серед пацієнтів з МС.
- Дослідити взаємозв'язок коморбідного первинного головного болю з різними типами МС, прогресуванням неврологічного дефіциту, тривалістю захворювання та віком хворих.



- З'ясувати вплив коморбідного первинного головного болю на частоту загострень пацієнтів з МС.
- Визначити особливості психоемоційних порушень (депресії, тривоги) та втоми у хворих на МС з урахуванням коморбідного первинного головного болю.
- Дослідити кореляційні зв'язки між моторними та когнітивними оцінками та присутністю коморбідного первинного головного болю у пацієнтів з МС.
- Вивчити стан процесів збудливості кори мозку шляхом подвійних викликаних потенціалів методом транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) у пацієнтів з МС та коморбідним первинним головним болем.

**Об'єкт дослідження:** коморбідний первинний головний біль, множинний склероз.

**Предмет дослідження:** клінічні прояви різних типів перебігу множинного склерозу, клінічні особливості коморбідного первинного головного болю, епідеміологічні показники захворюваності та поширеності коморбідного первинного головного болю серед пацієнтів з МС, особливості нейропсихологічних, нейрофізіологічних показників перебігу МС, прогноз та вплив на якість життя коморбідного первинного головного болю серед пацієнтів з МС, дані показників збудливості кори, отриманих шляхом транскраніальної магнітної стимуляції, їх вплив на моторне та когнітивне прогресування МС.

**Методи дослідження:** анамнестичний, клініко-епідеміологічний, клініко-неврологічний, клінічне анкетування: оціночні шкали моторної функції МС (EDSS, 25FWT, 9HPT), визначення ступеня тривоги (шкала тривоги Спілбергера-Ханіна), шкала депресії (шкала депресії Бека), шкала оцінки втоми (Fatigue Assessment Scale (FAS), для визначення ступеню больового синдрому (шкали ВАШ, MIDAS, коротка форма опитувальника Мак-Гілла), когнітивне тестування (шкала SDMT), інструментальний та нейрофізіологічний (ТМС, ЕНМГ, метод подвійних викликаних потенціалів), аналітико-статистичні методи (з використанням пакету програм SPSS, Microsoft Excel 2012, R-studio).

**Наукова новизна одержаних результатів дослідження.**

Доповнено наукові дані про поширеність та структуру коморбідного первинного головного болю серед пацієнтів з МС в залежності від типу перебігу основного захворювання. Проаналізовано вплив такої коморбідності на моторну функцію пацієнтів з МС та на шкалу прогресування інвалідності EDSS. Досліджено особливості когнітивної та моторної функції серед різних типів коморбідного первинного головного болю у пацієнтів з МС. Досліджено особливості психоемоційних порушень за допомогою шкали Бека та опитувальника Спілберга-Ханіна у пацієнтів з МС, а також ступеню втоми та її впливу на виконання неврологічного тестування. У науковому дослідженні вперше проаналізовано процеси збудливості кори у пацієнтів з МС шляхом виконання парної транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) з наступною оцінкою таких показників, як моторний поріг спокою (МТ - motor threshold), базова амплітуда моторного викликаного потенціалу (АМЕР - amplitude of motor evoke potential), міжстимульний інтервал (ISI - interstimulus interval), моторний викликаний потенціал (МЕР - motor evoke potential), коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація (SICF - short intracortical facilitation), коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування (SICI - short intracortical inhibition). Вперше виконано профільний аналіз та аналіз варіативності показників збудливості кори у пацієнтів з МС та їх порівняння в залежності від присутності коморбідного первинного ГБ. Вперше проведено аналіз взаємозв'язку між показниками інтракортикального інгібування та фасилітації в залежності від типу перебігу МС, балу за шкалою EDSS, виду первинного ГБ. Запропоновано протокол проведення парної ТМС для ранньої діагностики порушень збудливості кори головного мозку серед різних типів перебігу МС.

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

В результаті проведеного дослідження отримано дані про поширеність коморбідного первинного головного болю, а саме мігрені та головного болю напруги, та його впливу на прогресування та прогноз у хворих на МС залежно від віку, статі, клінічних типів перебігу основного захворювання. Проаналізовано особливості збудливості кори головного мозку у пацієнтів з коморбідним

первинним ГБ та МС шляхом проведення парної ТМС. Встановлено роль тривоги, депресії та втоми у пацієнтів з МС та їх вплив на прогноз та якість життя.

Визначено характер взаємозв'язків між моторними шкалами: 25FWT, 9НРТ, шкалою EDSS з рівнями тривоги, депресії та втоми, а також з присутністю коморбідного первинного ГБ. Проведено порівняння показників між різними типами перебігу МС та видами первинного ГБ. Проаналізовано когнітивну функцію і пацієнтів з МС за допомогою шкали SDMT. Розроблено протокол парної ТМС для діагностики параметрів збудливості кори, а саме інтракортикальної фасилітації та інгібування, при різних типах перебігу МС та коморбідності з первинним ГБ і проаналізовано ефекти рівнів та варіативності отриманих результатів. Проведене дослідження значно покращить діагностичну та лікувальну складові роботи з пацієнтами з МС, а також може бути використане як методологічна база для подальших наукових досліджень.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати наукового дослідження впроваджені у навчальний процес кафедри нервових хвороби та кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, у роботу неврологічних та поліклінічних відділень медичного центру товариства з обмеженою відповідальністю “Медичний центр “Салютем”, що підтверджено нормативними документами.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота, що подається для присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором проведено ліцензійний патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури за тематикою дослідження з використанням міжнародних наукометричних баз українських та закордонних авторів, сформовано мету та завдання, обрано об'єкт та предмет дослідження, перелік методів, якими буде реалізуватись досягнення завдань. Здобувачем здійснено підбір тематичних хворих, які відповідають сформованим критеріям включення та виключення, самостійно проведено неврологічне обстеження, анкетування пацієнтів з множинним склерозом,

забезпечено супровід пацієнтів під час проведення інструментального обстеження. Науковцем самостійно проведено діагностичну транскраніальну магнітну стимуляцію методом подвійних викликаних потенціалів з використанням електронейроміографії. Здобувачем сформовано інтегральну базу даних у формі таблиці, яка містить усю необхідну інформацію (параметричну та непараметричну), самостійно проведено статистичний аналіз отриманих результатів. Автором написано всі розділи дисертаційної роботи, проведено формулювання висновків та клінічних практичних рекомендацій, забезпечено впровадження результатів дослідження у діяльність лікувально-профілактичних закладів України. Здобувачем підготовлено наукові публікації, які направлені до друку у фахових журналах, підготовлено виступи на конгресах та конференціях за темою дисертаційного дослідження. Інструментальне обстеження пацієнтів з множинним склерозом проводилось у медичному центрі товариства з обмеженою відповідальністю “Медичний центр “Салютем”.

**Апробація результатів дослідження.** Ключові результати дисертаційного дослідження висвітлені на: XIX Науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2022» (07-09 квітня, м. Вінниця, 2022); VI CISP Conference «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences" (13 жовтня 2023, м. Вінниця, Україна - м. Відень, Австрія); 17th European Headache Congress (06 грудня 2023, м. Барселона).

**Публікації.** Матеріали дисертаційного дослідження та отримані результати у ході його виконання опубліковані в 8 наукових працях, серед яких: 4 статті у фахових періодичних виданнях з переліку, затверджених МОН України, 1 стаття, яка додатково розкриває актуальність та проблематику обраної теми – у фахових періодичних виданнях з переліку, затверджених МОН України, 3 наукових праці, що включені до збірників науково-практичних конференцій та конгресів.

**Об'єм та структура дисертації.** Дисертаційна робота представлена у формі рукопису державною мовою на 192 сторінках машинописного тексту, з яких 126 сторінок основного тексту, структурними елементами якої є вступ, аналітичний огляд літератури, методологічний аспект проведення дослідження, 3 розділи

власних досліджень, обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (всього - 182 найменувань) та 4 додатків. Аналітично робота додатково ілюстрована 24 таблицями та 42 рисунками.

# РОЗДІЛ 1. СУЧАСНА ХАРАКТЕРИСТИКА МНОЖИННОГО СКЛЕРОЗУ ТА КОМОРБІДНОГО ПЕРВИННОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ЕТАПИ НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

## 1.1. Множинний склероз як прогресуюче неврологічне захворювання: класифікація, діагностика, особливості перебігу та прогнозу.

Множинний склероз (МС) є найпоширенішим інвалідизуючим захворюванням, що вражає молодих людей. [1,17] Це провідна нетравматична причина неврологічного дефіциту у людей працездатного віку, що вражає понад 2,2 мільйона осіб у всьому світі. [18,19] Частота і поширеність МС зростає як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються. [17] Тому МС стає все більш глобальним захворюванням. [17] Традиційно МС розглядається як двостадійне захворювання: з раннім запаленням, відповідальним за рецидивуючо-ремітуючий перебіг хвороби (РРМС), та нейродегенерацією, що спричиняє прогресування без рецидивів, та відповідає вторинно- та первинно-прогресуючому МС. [18] Запальна демієлінізація вважається характерною патофізіологічною ознакою МС, а аксональна дегенерація та втрата нейронів є субстратом прогресуючої інвалідності. [1]

Перебіг захворювання варіюється та є непередбачуваним. [18] Хвороба може бути досить доброякісною, із загостреннями та ремісіями протягом усього життя (РРМС). У випадку, коли пацієнти прогресують з перших симптомів МС, з наступним постійним погіршенням стану, виставляється діагноз первинно-прогресуючий МС (ППМС). [2,18] Частина пацієнтів з РРМС через певний проміжок часу (~11-19 років захворювання) переходять до вторинно-прогресуючого перебігу МС (ВПМС), що може перебігати з загостреннями (активний ВПМС) або без них. [2,18]

Часто стверджують, що причина МС невідома, однак це не зовсім вірно. [1,2] Вірус Епштейн-Барра, ультрафіолетове випромінювання, тютюнопаління та дефіцит вітаміну D у поєднанні з генетичним фоном людини відіграють важливу

роль у причинно-наслідковому зв'язку, що веде до розвитку МС [1,2]. РС частіше зустрічається у жінок, у більшості розвинених країн співвідношення між статтю наближається до 3:1 (жінки:чоловіки) [1,2]

МС характеризується епізодами неврологічного дефіциту різного ступеня тяжкості та тривалості [2,18,20]. Поширені симптоми включають втрату зору чи двоїння в очах, втрату рухових функцій та/або чутливості [2,18,20]. Нейродегенеративні зміни прогресують протягом десятиліть і можуть призвести як до глибокого порушення рухливості, так і когнітивної дисфункції [20].

Пацієнти з МС проходять шлях від ризику загострення через безсимптомну, продромальну та симптоматичну фази захворювання [1,17,21]. Зазвичай МС можна запідозрити, коли у людини з'являється клінічно ізольований синдром (КІС). [1,2,17,21] Це може бути моно- або полісимптомний стан неврологічного дефіциту, що залежить від локалізації демієлінізуючого ураження. [1,17,21] У пацієнтів спостерігають неврит зорового нерва, синдроми ураження стовбура мозку та/чи спинного мозку; однак існують численні інші, менш поширені прояви, в тому числі кіркові порушення. [1,17,21]

Рецидиви або загострення МС зазвичай розвиваються підгостро протягом декількох годин або днів, симптоми досягають плато, що може тривати декілька тижнів, а потім неврологічний дефіцит поступово відновлюється. [1,17,18,21] На ранніх стадіях МС клінічне одужання після рецидивів часто виглядає повним, проте більшість загострень залишають певні ушкодження. Наприклад, після гострого неврити зорового нерва загальна гострота зору може відновитися, але порушення кольорового зору, контрастної чутливості та сприйняття глибини залишаються. [1,17,21] Оскільки нейронний резерв втрачається, відновлення після рецидивів стає неповним, а неврологічний дефіцит наростає, що призводить до стійкої інвалідності. [1,17,21]

ВПМС зазвичай розвивається через 10-15 років після початку РРМС з поступовим переходом від окремих загострень захворювання до періоду повільно прогресуючого [1,2]. Не існує чіткого переходу між цими двома типами захворювання; скоріше, рецидиви виникають на тлі незначного прогресування,

перш ніж прогресування стає домінуючим. [1,21] Проте когнітивні порушення та прогресуюча атрофія мозку, яку підтверджує магнітно-резонансна томографія (МРТ), спостерігаються на ранніх стадіях МС та вказують на те, що нейродегенерація присутня з самого початку захворювання. [1,17,18,21]

У 5-15% випадків МС серед пацієнтів спостерігається первинно-прогресуючий перебіг, як правило, з поступовим наростанням інвалідності. Найчастіше спостерігається прогресуючий спастичний пара- або тетрапарез, та сенсорна чи мозочкова атаксія, зниження когнітивних функцій. [1,21] Враховуючи вищесказане, МС можна розглядати як єдине захворювання, що існує в спектрі від рецидивуючого прояву, в основі якого лежить нейрозапалення, до прогресуючого, механізмом якого є нейродегенерація. [1]

Деякі дослідники вважають, що МС починається до першого клінічного нападу; у більшості пацієнтів з рентгенологічно-ізольованим синдромом (РІС) на МРТ виявляють старіші, неактивні ураження та визначається атрофія мозку. [1,15,16,18] Це вказує на те, що до встановлення діагнозу присутнє не тільки запалення, але й процеси нейродегенерації від самого початку захворювання.

Сучасні дослідження сміливо прогнозують, що МС може стати основною моделлю нейродегенеративного захворювання, створюючи основу для досимптомного скринінгу та діагностики інших нейродегенеративних захворювань, зокрема, хвороби Альцгеймера та хвороби Паркінсона. Велика група дослідників на чолі з проф. Giovanonni [1] задають науковцям питання для роздумів, чи буде готовим суспільство до масштабного популяційного скринінгу та досимптомної діагностики. У певний момент часу необхідно буде визнати, що для того, щоб мати значний вплив на тягар та прогноз нейродегенеративних захворювань, ці захворювання необхідно діагностувати на досимптомній стадії.

## **1.2 Поширеність та структура первинного головного болю серед пацієнтів з множинним склерозом**

Останні патологоанатомічні дослідження МС показали, що в патогенезі беруть участь мозкові оболонки [22,23]. Відкриті Magliozzi та ін. [22,23,24] В-клітинні фолікули переносять свої антитіла на маніфестні вогнища МС, що призводить до



запального процесу, який, як відомо, має різну індивідуальну вираженість. Оскільки відомо, що подразнення менінгеальних оболонок викликає головний біль [24], цей запальний процес може бути патоморфологічним субстратом головного болю при МС. Коморбідність МС з первинним головним болем є досить поширеною. [22]

У дослідженні Möhrke було виявлено, що більше половини включених пацієнтів з МС (55,4%) страждали від головного болю. [22] Цей результат схожий з даними досліджень Kister та ін. [24] - 64%, D'Amico та ін. [25] - 57,7%, Gee та ін. [26] - 55,6%, Nicoletti та ін. [27] - 57,4% та Putzki та ін. [28] - 56,2%. Натомість Yetimalar та ін. [29] з 28,5%, Boneschi та ін. [30] з 35,5% і Pöllmann та ін. [31] з 40% визначили значно нижчі показники поширеності ГБ серед популяції МС.

Через методологічні проблеми важко провести точне порівняння між цими дослідженнями, оскільки вони стосуються різних розмірів вибірки пацієнтів, різних визначень головного болю (міжнародна класифікація головного болю, версія 1 (ICHD-1), ICHD-2, власне визначення або його відсутність), ретро- або проспективного дизайну, різних часових рамок поширеності (чотири тижні, шість місяців, один рік, все життя) та різних типів реєстрації головного болю (телефонне інтерв'ю, поштова анкета, особисте інтерв'ю в лікарні/амбулаторії). Незважаючи на ці відмінності, очевидно, що поширеність головного болю у хворих на МС порівняно зі здоровими особами значно вища. Таким чином, головний біль може відігравати більш важливу роль у розвитку МС, ніж вважалося раніше. [22,32]

Серед найбільш поширених видів первинного головного болю згідно класифікації International Classification of Headache Disorders, версія 3 (ICHD-3) [33] виділяють наступні: мігрень, головний біль напруги (ГБН), вегетативні цефалгії.

Мігрень є поширеним неврологічним захворюванням, що характеризується пульсуючим одностороннім головним болем, який триває 4-72 години, та є рецидивуючим. [22,33] Мігрень класифікується на мігрень з аурою та просту мігрень (без аури). [33] Типовими характеристиками такого виду головного болю є однобічна локалізація, пульсуючий характер, помірна або сильна інтенсивність болю, посилення болю при звичайному фізичному навантаженні та зв'язок з

нудотою та/або світлобоязню і фонофобією. [33] Згідно ІСНД-3 для постановки діагнозу “проста мігрень” необхідне дотримання наступних критеріїв:

*Діагностичні критерії мігрені без аури:*

А. Щонайменше п'ять нападів, що відповідають критеріям В-D;

В. Напади головного болю тривалістю 4-72 години (без лікування або з невдалим лікуванням);

С. Головний біль має принаймні дві з наступних чотирьох характеристик:

1. Однобічна локалізація;
2. Пульсуючий характер;
3. Помірна або сильна інтенсивність болю;
4. Посилюється при виконанні звичайної фізичної активності (наприклад, при ходьбі або підйомі по сходах) або є причиною уникнення такої активності.

Д. Під час головного болю принаймні одне з наступного:

1. Нудота та/або блювання;
2. Фотофобія та фонофобія;

Е. Не пояснюється іншим діагнозом ІСНД-3.

У 30% хворих на мігрень розвиваються транзиторні неврологічні симптоми під час нападу, так звана мігренозна аура. [18] Симптоми аури характерно передують або перебивають фазу головного болю. [18] Найпоширеніші типи мігренозної аури включають в себе порушення зору, за якими слідує сенсорні, мовні або рухові симптоми [18,19]. Згідно ІСНД-3 для постановки діагнозу “мігрень з ауру” необхідне дотримання наступних критеріїв:

*Діагностичні критерії мігрені з ауру:*

А. Щонайменше дві атаки, що відповідають критеріям В і С

В. Один або більше з наступних повністю оборотних симптомів аури:

1. Візуальні симптоми;
2. Сенсорні симптоми;
3. Мовленнєві та/або мовні симптоми;
4. Моторні симптоми;
5. Симптоми враження стовбуру мозку;

6. Симптоми ураження сітківки;

С. Принаймні три з наступних шести ознак:

1. Принаймні один симптом аури поступово поширюється протягом  $\geq 5$  хвилин;
2. Два або більше симптомів аури виникають послідовно;
3. Кожен окремий симптом аури триває 5-60 хвилин;
4. Принаймні один симптом аури є одностороннім;
5. Принаймні один симптом аури є позитивним;
6. Аура супроводжується головним болем протягом 60 хвилин;

Д. Не пояснюється іншим діагнозом ІСНД-3.

ГБН характеризується як безперервний ниючий, давлячий біль, з поширеністю впродовж життя 30-70% [33]. Як і у випадку з мігренню, етіологія та патогенез ще не до кінця зрозумілі [34], але центральні механізми очевидні. Подібно до мігрені, ГБН у пацієнтів з МС варіює від 12,2% [32,35,] до 55,2% [25]. ГБН поділяється у номенклатурі ІСНД-3 на епізодичний частий та нечастий перебіг в залежності від виникнення частоти нападів; з та без напруження перикраніальних м'язів. [33] Частими вважаються щонайменше 10 епізодів головного болю тривалістю від 30 хвилин до 7 днів, що виникають 1-14 днів на місяць в середньому протягом  $>3$  місяців ( $\geq 12$  і  $< 180$  днів на рік); нечасті напади ГБН - це щонайменше 10 епізодів головного болю, що виникають в середньому  $< 1$  дня/місяць ( $< 12$  днів/рік). Окрім частоти до критеріїв ІСНД-3 відноситься поєднання хоча б двох наступних проявів:

1. Двостороння локалізація;
2. Давлячий або стягуючий (не пульсуючий) характер;
3. Легка або помірна інтенсивність

4. Не посилюється під час звичайних фізичних навантажень, таких як ходьба або підйом по сходах.

Також критеріями ГБН є відсутність нудоти або блювоти, та присутність лише або фотофобії, або фонофобії. [33]

Тригемінально-вегетативні цефалгії (ТВЦ) відносяться до первинного головного болю та характеризуються клінічними ознаками одностороннього головного болю і, як правило, вираженими парасимпатичними вегетативними

ознаками, які є латералізованими та іпсилатеральними до головного болю. [33] Кластерний головний біль та невралгія трійчастого нерву зустрічаються рідше у популяції пацієнтів з МС. [36,37] Дослідження поширеності кластерного головного болю та невралгій у пацієнтів з МС є досить рідкісними. Можливо, точне визначення етіології та патогенезу такого виду болю серед пацієнтів з МС може бути складним через низький рівень поширеності серед нормальної популяції [36,37].

Загалом поширеність первинного головного болю відрізняється між пацієнтами з МС та загальною популяцією. Мігрень втричі частіше зустрічається у хворих на МС, ніж у загальній популяції [10, 11]. Як повідомляють Wang et al., мігрень, а не ГБН, є найпоширенішим первинним головним болем у популяції хворих на МС (55% проти 20%) [12], тоді як ГБН є найчастішим у загальній популяції (ГБН - 26%, мігрень - 12%) [38]. Мігрень зустрічається частіше при рецидивуючо-ремітуючому множинному склерозі (РРМС), а головний біль напруження - серед прогресуючих форм МС [25,32,39].

Клінічний зв'язок між мігренню та МС існує вже понад півстоліття. Ще в 1952 році Compston описав можливий зв'язок між мігренню та МС, повідомивши, що у 2% пацієнтів з МС мігрень розвивається протягом 3 місяців від початку захворювання. [40] У 1969 році Watkins [41] зі співавторами опитали 100 пацієнтів з клінічними проявами МС та 100 випадкових відвідувачів лікарні, підібраних за віком та статтю. Було виявлено, що частота мігрені в групі хворих на МС була підвищеною: 27% пацієнтів з МС повідомляли про мігрень порівняно з 12% у контрольній групі. [41] Пізніше засліплені контрольовані дослідження описали поширеність мігрені у пацієнтів з МС на 21%, що було вище порівняно з поширеністю мігрені в контрольній групі - 10% [42]. Найпереконливіші докази зв'язку між мігренню та МС на сьогоднішній день отримані в когортному дослідженні в рамках Nurses Health Study II [43]. Було доведено, що жінки з діагнозом мігрень мали підвищений на 39% ризик діагностування МС протягом 15,5 років ( $p = 0,008$ ). [43].

Інше дослідження показало, що третина пацієнтів з головним болем до початку МС мали мігрень з аурою, а дві третини пацієнтів з МС без головного болю в анамнезі повідомляють про наявність аури [44]. Варто відмітити, що, в свою чергу, діагноз МС на початковому етапі не був фактором ризику розвитку мігрені протягом періоду спостереження. Систематичний огляд і мета-аналіз Mirmosayyeb et al. повідомили про таку поширеність мігрені у пацієнтів з МС як 31% [9].

Проте нещодавні дослідження поширеності мігрені у пацієнтів з МС можуть бути контрверсійними через отримання пацієнтами хворобомодифікуючої терапії (ХМТ) [45]. Наприклад, дослідження виявило 46% поширеності мігрені у пацієнтів з МС, які отримують лікування інтерфероном [24,45]. Та згідно огляду Lipton та ін., більшість досліджень повідомляють про збільшення поширеності мігрені на 20-45% у пацієнтів з МС [45], особливо у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом РС [27].

Мігрень і МС мають багато схожих рис [32,46,47]:

- обидва захворювання переважно вражають одну і ту ж демографічну групу - молодих і здорових жінок (хоча у дослідженні Beckman переважала популяція чоловіків [48]);

- одні й ті ж фактори навколишнього середовища, наприклад, гормональний фон у перед-/перименструальній фазі, збільшують ризик виникнення вогнищ МС і напади мігрені [20];

- нейрозапалення, схоже, відіграє ключову роль в обох захворюваннях, принаймні, як спільний подальший шлях розвитку;

- можливі епізодичний та хронічний перебіг, і обидва захворювання можуть спричиняти значну інвалідизацію;

- поширеність мігрені збільшується у пацієнтів з МС, що ще більше посилюється під впливом використання ХМТ.

Цікаво, що деякі клінічні дані показують, ніби напади мігрені зазвичай починаються за кілька років до клінічного діагнозу МС. [18,20,25,28] Це дозволяє припустити, що існує або прямолінійний зв'язок між мігренню і схильністю до МС, або якийсь "спільний фактор" у патогенезі, що лежить в основі обох станів.

Вплив мігрени на клінічний перебіг МС і навпаки ще недостатньо вивчений. Однак дослідження NYU MS показало, що пацієнти з МС, які страждають на мігрень в анамнезі, відчувають більший тягар порівняно з пацієнтами з МС без мігрени [18,49]. На противагу цьому, наявність або відсутність мігрени у пацієнтів з МС не впливала на вік початку захворювання, тривалість хвороби або ступінь інвалідизації [18,25]. Пацієнти з МС при першій клінічній маніфестації захворювання демонстрували найвищу поширеність головного болю, причому 78% пацієнтів з МС дійсно страждали від нападів мігрени. Тому головний біль можна розглядати як ранній симптом МС. [18,39,49]

### **1.3 Вплив психоемоційних факторів на перебіг та якість життя пацієнтів з множинним склерозом**

Незалежно від того, який тип перебігу МС у пацієнта, відомо, що безліч фізичних, когнітивних і поведінкових змін значно впливають на якість життя, психологічне благополуччя та повсякденне функціонування пацієнтів. Непередбачуваність перебігу хвороби та відсутність лікування можуть призвести до значної тривоги та депресії щодо свого майбутнього серед пацієнтів з МС. [50-52]

Сучасні дослідження показали залежність між частотою загострень та психоемоційним станом пацієнтів. [50,53] Зокрема, у дослідженні Salter, A та ін. було виявлено загрозу частіших релапсів у пацієнтів з тривогою та депресією. [50,53] Також ризик частих загострень вищий при багатьох коморбідностях МС. [53] На противагу, деякі результати показують, що вплив супутніх тривоги та депресії на перебіг МС є контрверсійним. [50,53] На результат досліджень мають вплив багато чинників, таких як вік пацієнтів у досліджуваній когорті, тривалість хвороби, різна коморбідність серед пацієнтів. [53]

Поширеність депресії впродовж життя серед пацієнтів з МС сягає від 30% to 40%. [50,55,56] Сучасна література пропонує як біологічну, так і психологічну етіологію депресії при МС. На користь біологічної етіології свідчить залучення у процес демієлінізації таких ділянок мозку, як скроневі частки [50,56,57,58,59], перивентрикулярна ділянка та лобові частки [50]. На користь психологічної

етіології свідчать дані про те, що депресія при МС, як правило, не пов'язана з тяжкістю захворювання [50,60] і більше пов'язана з непередбачуваністю прогнозу при МС. [60] Також ця думка підтримується дослідженням, де рівень депресії був нижчим у пацієнтів з прогресуючим перебігом МС у порівнянні з РРМС. [50,51,52,60] Дехто стверджує, що депресія пов'язана, в першу чергу, з невизначеністю прогнозу МС, а це дійсно може бути предиктором зниженого настрою. [50,61] Інші відомі психосоціальні фактори, що мають вплив на рівень депресії, включають молодший вік, менший рівень освіти, меншу тривалість захворювання та обмежену соціальну підтримку. [50,62] Наслідки, пов'язані з депресією при МС, включають погіршення симптомів МС [63,64], гірший менеджмент хвороби [50], більшу медикаментозну активність, нижчу робочу зайнятість [65], частіші випадки самогубств та суїцидальні спроби [66], зниження якості життя [55,67].

Тривожні розлади зустрічаються у близько 36% людей з МС. [50] До того ж, від 34% до 70% пацієнтів після підтвердження діагнозу відчувають тривогу. [50] Також відомо, що тривога є результатом поєднання біологічних та психосоціальних факторів. Біологічні фактори, пов'язані з тривогою, загалом вказують на аномалії нейронних ланцюгів між мигдалеподібним тілом, базальними гангліями та корою головного мозку і ще безліччю нейромедіаторних систем. [68] Що стосується психосоціальних факторів, то можна знайти наступні закономірності серед людей з МС та тривогою. Частіше це жінки з меншою тривалістю захворювання, відповідно з меншим відсотком зниження працездатності, молодшим віком початку захворювання та супутнім діагнозом депресії, який був виставлений впродовж життя. [65,69,70] Відомо, що вищий рівень зловживання психоактивними речовинами, більший соціальний стрес та обмежена соціальна підтримка також сприяють розвитку тривоги. [50,70] Наслідки тривожного розладу подібні до депресії, зокрема, призводять до зниження якості життя [71], зниженої прихильності до лікування [50], та підвищеної схильності до суїцидальних думок [50].

Хоча тривога і депресія самі по собі є шкідливими для здоров'я, важливо визначити їхню спільну роль, оскільки коморбідний діагноз тривоги та депресії дуже поширений серед людей з хронічними захворюваннями. [50] Дослідження показують, що у загальній популяції було виявлено 57% людей з діагнозом депресія, які також відчувають тривогу, а серед тих, хто відчуває тривогу, у 28% була виявлена депресія. [72] Факторами ризику виникнення обох станів були старший вік, безробіття, низький рівень освіти та жіноча стать. [73] Хоча дослідження супутніх депресії та тривоги при МС обмежені, було показано, що наслідки цих станів у пацієнтів з МС та іншими хронічними захворюваннями набагато серйозніші особливо щодо якості життя, симптоматики, підвищеної схильності до думок про самоушкодження та більшої соціальної дисфункції. [74,75]

Незважаючи на високий рівень коморбідності цих двох станів, дослідження депресії при МС більш поширені. Частково це пов'язано з припущенням, що депресія при МС має більш біологічну етіологію і є просто "типовою", про що повідомлялося ще в описах пацієнтів Шарко. [76] Однак вже відомо, що тривожність при МС дуже недооцінюється і відходить на другий план порівняно з депресією. [69] Дивно, що тривожності при МС не приділяється стільки уваги, адже в основі переживання тривоги лежить стрес [68,77]. Як зазначалося раніше, в силу своєї природи, МС може значно загострювати ці почуття, враховуючи невизначеність і мінливість перебігу хвороби - це особливо актуально на ранніх стадіях захворювання, як було сказано раніше. [50,70]

Нещодавно в рамках дискусії про МС (Controversies in Multiple Sclerosis) виникло питання, чи є тривога важливішою за депресію при МС, чи ні. Прихильники відповіді "ні" стверджували, що депресія вже давно "переплетена з характеристиками захворювання" і є відомим фактором погіршення симптомів МС. [50] Також було повідомлено про встановлений зв'язок депресії з погіршенням якості життя та перебігом хвороби, а також підвищеним рівнем суїцидальних думок. [78] Контраргументом було те, що тривога, незважаючи на те, що вона значно менше вивчена при МС, демонструє такий самий негативний вплив на перебіг хвороби [50,78]. Прихильники "так" зазначали, що необхідні подальші



дослідження у цьому напрямку. Стверджувалося, що тривога є "невидимим" симптомом, який, ймовірно, призводить до більшої соматизації, що може бути сплутана з симптомами МС. [50,78] Нещодавні дослідження [59,69], які вивчали одночасний функціональний вплив депресії та тривоги на МС, все ж пропонують надати пріоритет у дослідженнях депресії, оскільки було виявлено, що вона пов'язана з вищою фізичною недієздатністю та нижчою зайнятістю, а присутність тривожності не показала такої залежності. [59,65,69]

Такі спостереження та результати свідчать про важливість оцінки та виявлення тривоги та депресії на ранніх стадіях перебігу захворювання, коли, зокрема, тривога може бути найсильнішою, а також про те, що важливо врахувати у менеджменті МС профілактиці симптомів тривоги та депресії. [50,51,52,79]

Що стосується висновку про те, що молодший вік серед пацієнтів з МС пов'язаний з тривожністю, то це справедливо і для загальної популяції. Літні люди часто повідомляють про меншу тривожність порівняно з молодими, що було підтверджено і у дослідженні (Stern et al) серед людей з МС. [81] Ця закономірність свідчить про невизначеність, з якою багато молодих людей вже стикаються щодо свого статусу зайнятості, кар'єри та стосунків. Ця невизначеність, ймовірно, зростає з діагностуванням серйозного хронічного захворювання, такого як МС, де непослідовні спалахи хвороби можуть призвести до підвищення рівня тривоги. [81,82] На противагу цьому, було доведено, що позитивні стратегії подолання тривоги пов'язані з вищим рівнем освіти і є предиктором позитивних звичок, пов'язаних зі здоров'ям, таких як дієта і фізичні вправи. [50,51,52,83]

При дослідженні впливу депресії та тривоги на повсякденну діяльність було виявлено [50,51,52], що тривога була більш впливовою та зменшувала працездатність та якість життя пацієнтів. Тривога призводила до посилення втоми, загострення больових синдромів та проблем з засинанням. [50,51,52] Ці висновки були підтверджені у дослідженнях Hanna та ін. (2020) та Weiske та ін. (2008), які виявили, що ймовірність втоми була втричі вищою для людей з депресією, але в п'ять разів вищою серед тих, у кого була тривожність. [50] Також було виявлено, що

люди з тривогою в чотири рази частіше повідомляють про біль, не пов'язаний з депресією. [50]

Впродовж останніх двадцяти років супутні симптоми МС, особливо ті, що мають вплив на якість життя пацієнтів та не є лише наслідком прогресування хвороби, турбують наукову спільноту, і було докладено величезних зусиль, щоб зрозуміти причини їх розвитку та способи лікування. [84] Серед цих симптомів, окрім тривоги та депресії, втома є справжньою загадкою і викликає увагу колег та дослідників [84]. Незважаючи на те, що за останні кілька років з'явилося багато літератури про характеристики, патофізіологію та лікування втоми при МС, цей симптом продовжує кидати виклик медичним та дослідницьким спільнотам через свою складність у лікуванні та резистентність до наявних фармакологічних рішень. Часом складністю є визначення втоми при МС, підкреслюючи різницю між втомою і стомлюваністю. [84]

Втома при МС є дуже поширеним явищем. [84,85] Вона значно впливає на різні сфери життя пацієнта з МС, зокрема на професійну, соціальну та сімейну [86, 87]. Проте визначення втоми при МС вже кілька років є джерелом плутанини. [84] З одного боку, терміни "втома", "нездужання" і "рухова слабкість" взаємозамінно використовувалися пацієнтами для опису своєї втоми; з іншого боку, медичні працівники іноді сприймали втому як відсутність самомотивації. [84] Наприкінці 90-х років Рада з клінічних настанов з МС у Сполучених штатах Америки (США) досягла консенсусу і поклала край цим дебатам [88]. Згідно з настановою цієї ради, втома при МС відповідає "суб'єктивній нестачі фізичної та/або розумової енергії, яка сприймається пацієнтом або особою, яка за ним доглядає, як така, що заважає звичній і бажаній діяльності" [88]. В дослідженні Mills and Young було детально обговорено це визначення, яке прийняла до уваги медична спільнота. [89] Деякі дослідники підкреслюють, що окрім важливості чіткого визначення втоми, важливо підкреслити різницю між суб'єктивною або сприйнятою втомою, і втомлюваністю. [84] У той час як перший термін відображає суб'єктивний досвід, який класично перевіряється за допомогою опитувальників, що заповнюються самостійно, другий

термін відображає зниження продуктивності під час виконання завдання і зазвичай оцінюється за допомогою різних когнітивних або фізичних вправ. [84]

Крім того, говорячи про втому при МС, доречно розрізнити первинну втому, яка пов'язана зі специфічними для основного захворювання механізмами, і вторинну втому, яку, скоріше, можна віднести до супутніх захворювань. [90] Поки немає даних, який вплив матиме первинний головний біль у пацієнтів з МС на показник втоми.

#### **1.4. Транскраніальна магнітна стимуляція як сучасний метод діагностики та прогнозування ранніх нейропатологічних порушень множинного склерозу**

Транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС) - це метод неінвазивної стимуляції головного мозку. [91] З моменту її впровадження в 1985 році Бейкером та ін. [92] цей метод швидко розвивався та став одним з основних технологій для роботи з головним мозком у 21 столітті. Сьогодні ТМС широко застосовується при депресії [93], невропатичному болю [94], хворобі Паркінсона [95], ішемічному інсульті [96], бічному аміотрофічному склерозі [97], залежностях та дегенеративних захворюваннях ЦНС [98,99,100]. З'являється все більше досліджень щодо застосування ТМС при С.

ТМС впливає на ЦНС за допомогою імпульсного магнітного поля (див. малюнок 1). Пристрій ТМС складається з однієї або двох котушок, і котушка розміщується на поверхні відповідної ділянки мозку. [92] Імпульсне магнітне поле, що генерується котушкою, може індукувати електричні струми в інтернейронах, розташованих у відповідній ділянці мозку, змушуючи нейрони виробляти збудливий постсинаптичний потенціал, який генерує нервові імпульси (див. Рис. 1.1). Ці імпульси рухаються по аксону до органів управління і виконують відповідні фізіологічні функції, наприклад, покращують рухову функцію контрольованого м'яза. [92]

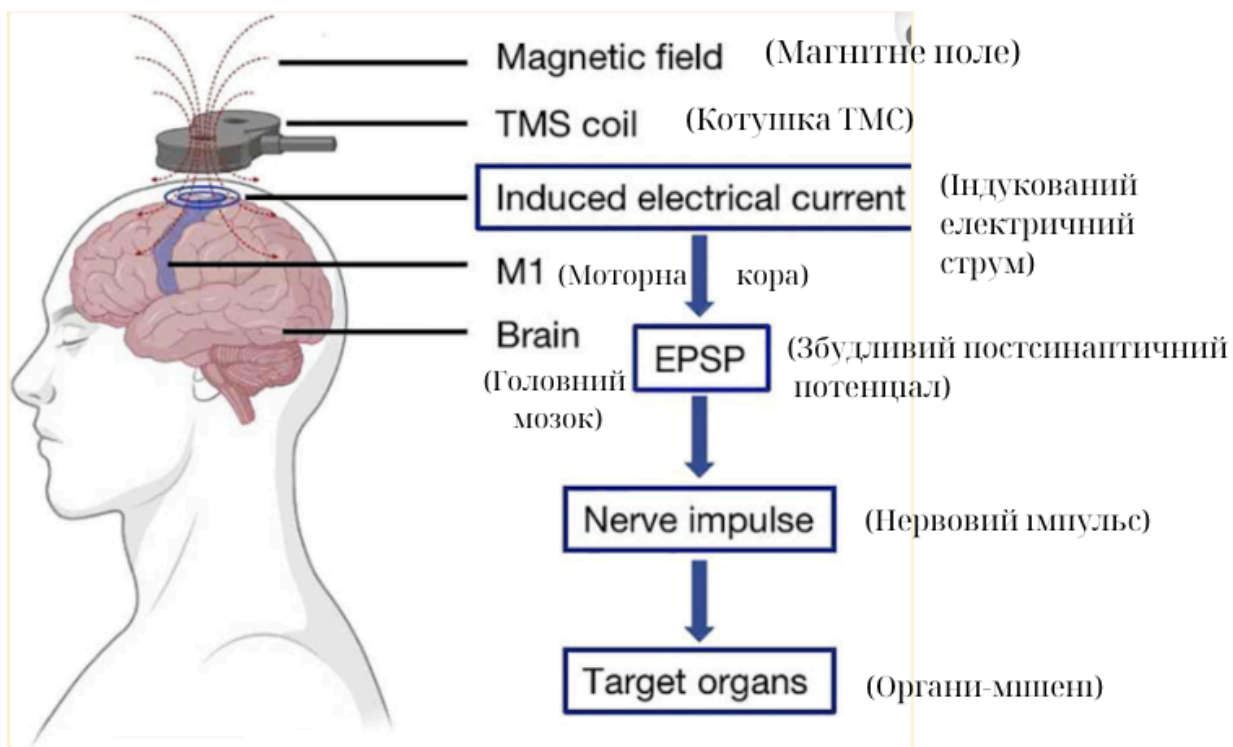


Рис. 1.1 Принцип роботи транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) (Адаптовано з Zhou et al. 2022). Електромагнітна котушка ТМС розміщена зовні над поверхнею голови, і магнітне поле, яке вона генерує, індукує електричний струм у нейронах кори головного мозку, розташованих у відповідній ділянці, змушуючи їх виробляти збудливий постсинаптичний потенціал, який перетворюється в нервові імпульси, що надсилаються до інших нейрональних центрів [91].

Примітка: magnetic field - магнітне поле; TMS coil - котушка транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС); induced electrical current - індукований електричний струм; M1 - моторна кора (зона 1); brain - головний мозок; EPSP - excitatory postsynaptic potential (збудливий постсинаптичний потенціал); nerve impulse - нервовий імпульс; target organs - органи-мішені.

На сьогоднішній день ми все ще мало знаємо про специфічні клітинні механізми, що лежать в основі нейромодуляції мозкової активності людини, індукованої ТМС. Деякі дослідники вивчали відповідний можливий механізм на клітинному рівні після застосування ТМС. [101,102] Було виявлено, що короткочасні імпульси ТМС призводять до миттєвого надходження натрію в кортикальні нейрони та індукції потенціалу дії. Повторні імпульси ТМС протягом

тривалого періоду призводять до збільшення стаціонарного струму в деполяризованих нейронах, що згодом активує кальцієві канали L-типу і постсинаптичні рецептори N-метил-D-аспарагінової кислоти, що призводить до змін рекрутування і активності постсинаптичних рецепторів, які впливають на довгострокову пластичність кіркових ланцюгів. [101] Технологія ТМС має багато унікальних переваг - наприклад, змінюючи положення котушки, ТМС може легко стимулювати різні ділянки мозку, а викликаний потенціал ТМС є стабільним і надійним. [91,103]

ТМС в основному має три режими стимуляції, а саме: одноімпульсний ТМС (sTMS), парно-імпульсний ТМС (pTMS) та повторюваний ТМС (rTMS) [91,104].

ТМС можна використовувати для оцінки одночасно як збудливості, так і інгібування кори головного мозку. [91] Це не тільки забезпечує важливі елементи діагностики МС, але й дозволяє відстежувати зміни нейронів впродовж перебігу хвороби. Численні дослідження показали, що ТМС може бути діагностичним маркером РС, наприклад, для прогнозування ступеню інвалідності, спричиненого МС. [91,100,103] Як згадувалося раніше, ТМС широко використовуються в діагностиці МС. [93-97] Параметри, які можна виявити за допомогою ТМС, включають моторний поріг спокою (MT), моторний викликаний потенціал (MEP), час центральної моторної провідності, міжпівкульне інгібування і так далі. Підвищений поріг та подовжені латентності моторні потенціали асоціюються з вищим ступенем інвалідизації при МС. [91,102] Крім того, ТМС здатна також тестувати функціональну зв'язність популяцій нейронів кори і пірамідних клітин. [91,102]

Механізм парної ТМС полягає у порядку стимулів, при якому два імпульси ТМС відбуваються попарно через певний проміжок часу [який називається міжстимульним інтервалом (ISI) [91,102]. Перший імпульс парної ТМС називається умовним (CS), а другий - тестовим (TS). Підпороговий стимул, за яким слідує надпороговий TS, є найбільш часто використовуваною методикою. [105] Коли ISI досить короткий (1-5 мс), тестовий стимул буде в рефрактерному періоді умовно-індукованого потенціалу. [91] Амплітуда індукованого моторного

потенціалу при тестовому стимулі зменшиться, тобто відбудеться короткоінтервальне внутрішньокортикальне гальмування (SICI). [91,102] Коли ISI становить 7-30 мс, тестовий стимул знаходиться в наднормальному періоді умовно-індукованого потенціалу; тоді амплітуда умовно-індукованого моторного потенціалу збільшується, таким чином відбувається внутрішньокортикальна фасилітація (ICF). [91] Приблизно через 50-200 мс для ISI, при однаковій інтенсивності стимуляції, надпороговий умовний стимул, за яким слідує тестовий стимул, зменшить амплітуду тестового потенціалу дії порівняно з одним лише тестовим стимулом, що називається довгоінтервальним внутрішньокортикальним гальмуванням (LICI) [105]. Внутрішньокіркова синаптична передача може бути виміряна за допомогою парної ТМС через внутрішньокіркове гальмування та внутрішньокортикальну фасилітацію. У дослідженні, присвяченому вивченню парної ТМС як методу визначення та прогнозування інвалідності при МС, дослідники виявили, що ступінь інвалідизації при МС може бути пов'язаний з показниками внутрішньокортикальної фасилітації та латентністю МЕР. Короткоінтервальна інтракортикальна фасилітація (SICF) і латентність МЕР можуть бути надійними маркерами інвалідизації МС і використовуватися для спостереження за прогресуванням захворювання. [106] Проте показник внутрішньокортикального міжпівкульного гальмування (ICI) достатньо не вивчений та теж може мати вплив на можливе прогнозування інвалідизації при МС, особливо в залежності від перебігу захворювання.

То чи могла б парна ТМС стати потенційним “біомаркером” прогресування МС? Відповідь на це запитання поки не є очевидною. Застосування біомаркерів включає в себе використання як діагностичного інструменту, класифікацію ступеня захворювання, визначення прогнозу захворювання, а також прогнозування та моніторинг клінічної відповіді на втручання [107]. На сьогодні існує небагато біомаркерів для клінічної оцінки МС [3,13]. Диференціація між рецидивуючо-ремітуючим (РРМС) та прогресуючим підтипами МС - стадіями захворювання з помітно різною патофізіологією [107,108] - ґрунтується майже виключно на клінічних ознаках, а надійних біомаркерів прогресування

захворювання, які б допомагали керувати менеджментом та підбором лікування, було встановлено небагато [3,13,107]. Тим не менш, кілька перспективних методів перебувають на стадії постійної оцінки та валідації, включаючи магнітно-резонансну томографію (МРТ) [15,16,107], оптичну когерентну томографію (ОКТ) [109], параметри спинномозкової рідини [110] та аналіз ланцюга нейрофіламентів [111]. Крім того, є дані в деяких дослідженнях, де стверджується, що ТМС теж зможе відповідати критеріям як додатковий маркер прогресування МС [112-114]. На користь використання ТМС свідчать такі переваги:

- не є дорогою процедурою,
- не є інвазивним втручанням, не болюча та не вимагає надмірних зусиль для проведення від медичного персоналу у порівнянні з іншими методиками, що використовуються в клінічній практиці та діагностиці МС [115].
- має унікальну здатність відображати і досліджувати в режимі реального часу такі характеристики ЦНС, як кортикомоторна латентність, внутрішньокіркова збудливість і транскаллозальне гальмування, які можна вивчати у зв'язку з поведінкою і клінічними ознаками, що спостерігаються [112-117].

Однак деякі показники ТМС можуть бути ненадійними як між окремими пацієнтами, так і в часі [107, 118]; їх корисність значною мірою залежить від факторів, пов'язаних з учасниками дослідження, етіологією захворювання [113,119]; для отримання достовірної фізіологічної та клінічної інформації з результатів ТМС необхідний ретельний контроль [119]. Крім того, дослідження відрізняються за розміром вибірки, характеристиками учасників і способом представлення результатів [113]. Тому література з ТМС, що вивчає пацієнтів з МС, може містити ризик упередженості.

Нарешті, лише в небагатьох роботах поєднувалися ТМС і клінічні оцінки МС [107,120,121]. Тому питання клінічного застосування ТМС досі є дискусійним у науковому світі [112,113,122]. Враховуючи аргументи на користь використання методів ТМС для майбутніх досліджень у прогнозуванні МС, варто відзначити можливі перспективи застосування ТМС у клінічному підході до МС. Загалом ТМС

має потенціал бути валідним і надійним біомаркером. Наприклад, ураження сірої і білої речовини відбувається до появи очевидних клінічних проявів [108,123-125], тож одним з доцільних підходів до ТМС може бути використання її як інструменту скринінгу МС. Дійсно, Татароглу та ін. [126] виявили, що чутливість і специфічність таких показників як ICF і МЕР становили 89,7% і 96,7% відповідно, що свідчить про те, що ТМС може бути корисною для виключення МС у здорових осіб, які перебувають під спостереженням [127]. Ці значення подібні для інших біомаркерів, що знаходяться в стадії розробки, таких як аналіз нейрофіламентів (чутливість: 89,5%, специфічність: 95,4%) [111], в той час як інші методи, такі як МРТ, не мають достатньої чутливості та специфічності, необхідних для валідного скринінгу [16]. Інші дослідники також припускають, що ТМС є корисним інструментом скринінгу кандидатів на МС з чутливістю до 93% [114,116].

Крім того, ТМС може бути корисною для розрізнення підтипів РРМС і прогресуючого МС або прогресування від РРМС до ВПМС. На сьогоднішній день клінічна картина МС дуже варіабельна, а прогресування захворювання непередбачуване [107,128,129], тоді як диференціація між РРМС і прогресуючим МС здебільшого ґрунтується на клінічних спостереженнях [3, 13]. Тим не менш, сучасні дослідження підкреслюють, що методи ТМС, включаючи характеристики МЕР [107,121,130], МТ [130], ІСІ [107,130], SICI [121,130], ICF [130] і TS [131], можуть бути використані для диференціації прогресуючого МС від РРМС [107].



## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 2.1 Матеріали досліджень

Наукову роботу виконано на кафедрі нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (завідувач кафедри – д.мед.н, професор ЗВО Сергій Московко), на кафедрі неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (завідувач кафедри – к.мед.н., доцент ЗВО Геннадій Московко) упродовж 2020 – 2023 рр. Експериментальні нейрофізіологічні дослідження головного мозку були проведені відповідно до договору про співпрацю у медичному центрі товариства з обмеженою відповідальністю “Медичний центр “Салютем” (директор медичного центру ТОВ “Медичний центр “Салютем” - Лілія Московко). Організація дослідження ґрунтувалася на положеннях Гельсінської декларації. Комітетом біоетики Вінницького національного медичного університету (протокол № 7 від 1 жовтня 2020 р. та протокол №7 від 27 травня 2024 рр.) встановлено, що дане дослідження не суперечить базовим біоетичним принципам Хельсінської декларації, відповідним нормативним актам ВООЗ та законам України, зокрема згідно з наказом МОЗ України № 281 від 01.11. 2000 р., передбачені заходи стосовно безпеки для здоров'я учасників дослідження, дотримання їхніх прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (1977 р.). Від усіх хворих було отримали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Було проведено комплексне клініко-неврологічне та нейрофізіологічне обстеження 130 хворих на МС з різними типами перебігу. Обстежені хворі на МС були у стадії ремісії.

Критерії включення в дослідження:

- множинний склероз, підтверджений відповідно до критеріїв Макдональда 2017 року [3], фаза ремісії
- Вік пацієнтів від 18 років

- підписана форма інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.
- Присутність первинного головного болю серед пацієнтів з МС визначалася згідно критеріїв Міжнародної класифікації головного болю, версія 3 (ICHD, v.3) [33]
- Критеріями виключення з дослідження були:
- Інші захворювання нервової системи зі спектру демієлінізуючих (гострий розсіяний енцефаломієліт, оптикомієліт Девіка та ін.),
  - інші неврологічні захворювання в анамнезі, окрім первинного ГБ,
  - вторинний головний біль згідно Міжнародної класифікації головного болю, версія 3 (ICHD, v.3) [33],
  - наявність абсолютних та відносних протипоказань до проведення нейрофізіологічного обстеження, зокрема відсутність металевих предметів в голові (осколки, засоби кліпування судин, електричні стимулятори мозку, пірсинг тощо); анамнез наявності судом різної етіології.

## **2.2 Клінічна/загальна характеристика хворих**

З аналізу статеві-вікових особливостей обстежених 130 пацієнтів з МС, які включені у дослідження, було встановлено, що середній вік пацієнтів складає  $36,13 \pm 12,72$  років; чоловіки склали 36,15 % (n=47) з числа обстежених, жінки - 63,85% (n=83), Медіана віку склала 35 років, мінімальний вік – 18, максимальний – 66 років.

Пацієнтів було розподілено згідно перебігу захворювання на рецидивуючо-ремітуючий МС (РРМС) (n=98), первинно-прогресуючий МС (ППМС) (n=8) та вторинно прогресуючий МС (ВПМС) (n=24). Статеві-віковий склад обстежених пацієнтів наведено в табл. 2.1.

Середня тривалість захворювання серед пацієнтів з МС склала  $8,63 \pm 7,49$  років. Серед жінок та чоловіків не було виявлено статистично-достовірної відмінності між тривалістю основного захворювання ( $p > 0,05$ ).

**Таблиця 2.1****Статеві-віковий склад обстежених груп пацієнтів**

Стать	РРМС	ППМС	ВПМС	Вік	Тривалість захворювання
Чоловіки	33,7 % (n=33)	62,5 % (n=5)	37,5 % (n=9)	34,89±10,3	7,87±6,59
Жінки	66,3% (n=65)	37,5 % (n=3)	62,5 % (n=15)	36,84±9,82	9,06±7,95
Всього	100 % (n=98)	100 % (n=8)	100 % (n=24)	36,13± 12,72	8,63±7,49

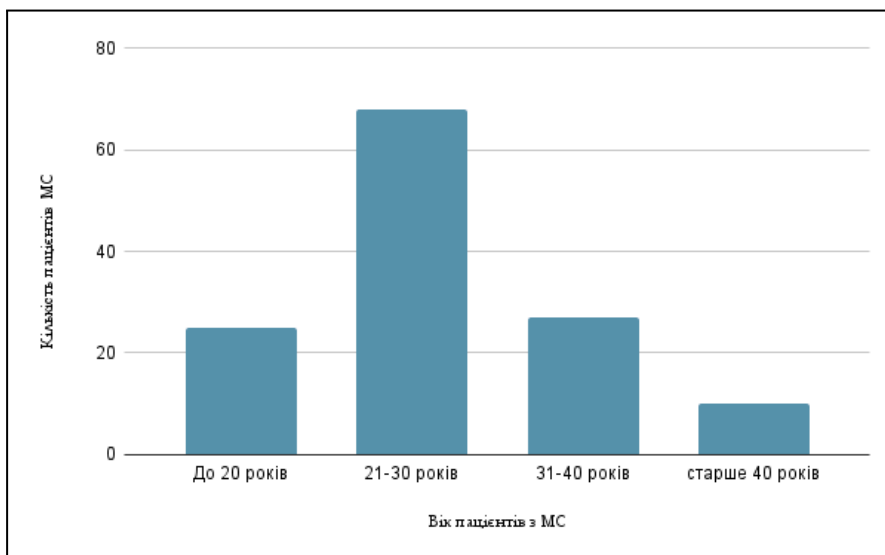
Було проаналізовано середній вік пацієнтів з різними типами перебігу МС (табл. 2.2). Наймолодшими були пацієнти з РРМС (32,38±7,06 років), старшими по віку були пацієнти з ППМС (51,75±3,53) та ВПМС (46,25±7,45). Тривалість хвороби теж мала схожу тенденцію - найдовше хворіли пацієнти з ППМС (14,5±10,95), найкоротша тривалість хвороби була зафіксована у пацієнтів з РРМС (6,39±4,08 років) (табл. 2.2).

**Таблиця 2.2****Віковий розподіл та тривалість захворювання серед різних типів перебігу МС**

Показник	РРМС	ППМС	ВПМС
Вік пацієнтів	32,38±7,06	51,75±3,53	46,25±7,45
Тривалість хвороби	6,39±4,08	14,5±10,95	8,21±8,31

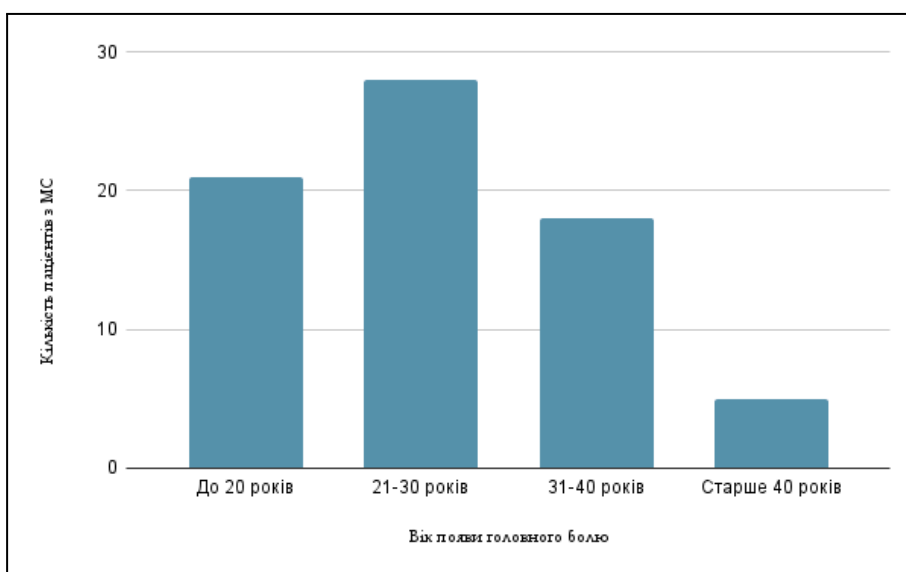
Було проаналізовано вікові категорії пацієнтів на момент дебюту МС (рис. 2.1). Виявлено, що маніфест хвороби у більшості респондентів був у віці 21-30 років (n=68).

Коморбідний первинний головний біль було виявлено у 73 пацієнтів з МС. Вік початку головного болю зображено на рис. 2.2.



**Рисунок 2.1** Розподіл пацієнтів з МС по віку маніфесту МС

Початок коморбідного первинного головного болю було виявлено теж серед пацієнтів 21-30 років, проте велика категорія пацієнтів з МС відмітила появу головного болю у віці 31-40 років, що вказує на появу болю після маніфесту МС.



**Рисунок 2.2** Розподіл пацієнтів з МС по віку початку коморбідного ГБ

Середня тривалість коморбідного первинного ГБ серед пацієнтів з МС складала  $4,9 \pm 6,48$  років. Коморбідний первинний ГБ переважав серед жінок - 76,7% (n=56) - у порівнянні з чоловіками - 23,3 % (n=17).

### 2.3 Методи дослідження

Для вивчення клініко-епідеміологічних та патогенетичних особливостей перебігу МС у поєднанні з коморбідним первинним головним болем, супутніми

тривогою, депресією, втомую, було проведене комплексне діагностичне обстеження, що включало:

I. Клініко-анамнестичне дослідження (анамнез життя та основного захворювання, коморбідного головного болю за наявності).

II. Клініко-неврологічне обстеження

- оцінка неврологічного статусу
- оцінка ступеню інвалідності за шкалою EDSS
- оцінка моторної та когнітивної функції за допомогою стандартизованих опитувальників та шкал
- шкальна оцінка больового синдрому

III. Клініко-психологічне анкетування

IV. Нейрофізіологічне обстеження з використанням ТМС та ЕНМГ

V. Статистична обробка результатів

Методика обстеження передбачала отримання від досліджуваних попередньої добровільної письмової інформованої згоди. У ході клінічного обстеження пацієнтів з МС було зібрано дані по анамнезу життя та основного захворювання, дані щодо коморбідного первинного головного болю, проведено клініко-неврологічний огляд та нейрофізіологічне обстеження. З метою збору даних було розроблена “Анкета учасника наукового дослідження”, що включала розділи запитань щодо МС, первинного головного болю за його наявності, результати шкал та нейрофізіологічного обстеження, інформація з яких вносились у електронну базу даних.

Аналіз анамнезу пацієнта включав оцінку наявності супутніх захворювань, тривалості та віку початку МС, опитування щодо паттерну головного болю, включаючи тривалість симптомів, віку початку головного болю, уточнено вік пацієнта, стать, сімейний стан та рівень освіти.

### **2.3.1 Клініко-неврологічне обстеження**

Клініко-неврологічне обстеження включало оцінку неврологічного статусу та оцінку ступеню інвалідизації за шкалою EDSS. Для встановлення діагнозу МС було використано сучасні критерії McDonald et al. 2017 року [3]. Оцінка неврологічного

статусу проводилася згідно правил стандартного неврологічного огляду з оцінкою вищих мозкових функцій (пам'ять, увага, праксис, гнозис та ін.), черепно-мозкових нервів, оцінки руху (сила м'язів, м'язовий тонус, фізіологічні рефлексії, присутність патологічних рефлексів), координації рухів, чутливості (поверхневої, глибокої та складних видів чуття). Частота клінічно-підтверджених загострень фіксувалася в середньому зі слів пацієнта як 1 загострення чи менше за рік або  $\geq 2$  загострень на рік за весь період захворювання.

Оцінка ступеню інвалідності здійснювалася за допомогою розширеної шкали ступеня інвалідизації EDSS, яка показує важкість захворювання та згідно бальної оцінки показує ступінь втрати неврологічної функції у пацієнта. Згідно шкали EDSS пацієнт може отримати загальний бал від 0 (норма) до 10 (смерть) та окремо бал за кожен функціональний систему за J. Kurtzke [132]: візуальну, стовбур мозку, пірамідну, мозочкову, чутливість, функцію сечового міхура та кишківника, когнітивну та амбулаторний бал.

Для більш детальної оцінки моторної функції пацієнтів було використано тест з кілочками і дев'ятьма отворами (9HPT) - для оцінки верхньої кінцівки та ходьбу на 25 футів (25FWT) - для нижніх кінцівок.

9HPT є інструментом для кількісного вимірювання функції верхньої кінцівки [2]. Для виконання тестування 9HPT було використано стандартний пристрій, що складався з спеціальної пластикової планшети з дев'ятьма отворами та дев'ятьма кілочками, що вільно лежать у спеціальній лунці. Пацієнт мав якомога швидше послідовно помістити кожний кілочок у відповідний отвір та після цього покласти всі кілочки назад у лунку. Час виконання проби фіксувався за допомогою секундоміра. Пристрій фіксувався на поверхні стола за допомогою протиковзного килимка. Тестування проводилось спочатку для домінантної, а потім недомінантної руки. Пацієнт виконував дві спроби для кожної руки. Фіксувалось середнє значення усіх чотирьох випробувань.

25FWT - це кількісний показник функції нижніх кінцівок [2]. Перед проведенням тесту пацієнта було проінструктовано, що необхідно пройти в кінець чітко позначеної доріжки довжиною 25 футів якомога швидше, але безпечно, в

обидві сторони, туди і назад. Пацієнти за необхідності використовували допоміжні засоби для підтримки під час ходьби в ході виконання цього завдання, у випадку, якщо вони користувались цими засобами у повсякденному житті. Оцінювався тест 25FWT як середній показник двох завершених випробувань [2].

Для оцінки когнітивної функції пацієнтів з МС було використано тест SDMT, який було обрано через ряд переваг [133]. Цей тест є коротким, простим у проведенні та продемонстрував надзвичайну чутливість у виявленні змін у когнітивних функціях з часом та у відповідь на лікування [133]. На відповідному бланку оцінювання перед очима пацієнта був еталонний ключ, що вказував пацієнту на відповідність цифр певним геометричним фігурам. Пацієнт протягом 90 секунд мав співставити геометричні фігури із певними цифрами у відповідності до ключа. Відповіді надавалися в усній формі. В кінці тестування відбувався підрахунок кількості правильних відповідей, що встиг надати пацієнт протягом визначеного часу.

Інтенсивність больового відчуття при коморбідному головному болю вимірювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) – найбільш вживаного методу суб'єктивної оцінки болю, де пацієнт оцінював інтенсивність болю від 0 - “відсутність болю” до 10 - “нестерпний біль”. ВАШ є, насправді, одним з найпростіших методів кількісної оцінки болю, що дозволяє бути широко застосованим у рутинній клінічній практиці. Якісні характеристики головного болю відображалися за допомогою опитувальника МакГілла [134], де анкета опитування складалася з 11 сенсорних та 4 афективних характеристик. Визначався ранговий індекс болю - сума порядкових номерів обраних пацієнтом слів у класах зверху донизу.

Для визначення ступеню впливу головного болю на працездатність та повсякденне життя був використаний опитувальник MIDAS [135]. Він складається з п'яти запитань, які стосуються втраченого часу через напад головного болю в трьох сферах: робота або навчання; робота по дому; сімейна, соціальна робота та дозвілля [135]. Усі запитання стосуються або днів пропущеної активності, або днів, коли продуктивність була знижена щонайменше наполовину. Якщо продуктивність

знизилася більше ніж на 50 %, день вважається пропущеним. Оцінка MIDAS виводиться як сума пропущених днів через головний біль за 3-місячний період у трьох сферах. Підсумовані бали було класифіковано наступним чином: від 0 до 5 балів - незначне порушення працездатності та функціонування або відсутнє; від 6 до 10 балів - легкий ступінь порушення працездатності та функціонування; від 11 до 20 балів - помірний ступінь порушення працездатності та функціонування; 21 і більше балів - важкий ступінь порушення працездатності та функціонування.

### **2.3.2 Клініко-психологічне анкетування**

Пацієнтів з МС було оцінено на ступінь тривоги, депресії та втоми. Опитувальник Спілбергера у модифікації Ханіна був застосований для оцінки ситуативної (реактивної) тривоги. [136] Згідно підрахунку відповідей пацієнтів рівень тривоги до 30 балів оцінювався як низький, 31- 44 балів - помірний рівень, 45 і більше - високий рівень [136].

Для оцінки ступеню депресії було використано опитувальник депресії Бека. [137] Він складається з 21 питання з 4-ма варіантами відповіді, які оцінюються від 0 до 3 балів відповідно. В своїй структурі опитувальник депресії Бека має дві субшкали: когнітивно-афективну та соматичну, представлені у 13-му та 8-му питаннях відповідно. Ступінь депресії інтерпретується після підрахунку усіх відповідей, де 0-9 балів - депресія відсутня, 10-15 - легкий ступінь депресії, 16-19 балів - середній ступінь депресії, 20-29 балів - високий ступінь депресії, 30 балів і вище - вкрай виражена депресія. [137]

Симптом втоми оцінювався за допомогою шкали втоми FAS (© FAS (Fatigue Assessment Scale): ild care foundation (www.ildcare.nl)). FAS - це опитувальник загальної втоми з 10 пунктів. [138] П'ять запитань відображають фізичну втому, а інші п'ять(запитання 3, 6-9) - психічну втому. На кожне питання необхідно було дати відповідь, навіть якщо пацієнт не мав жодних відповідних скарг на момент оцінювання. Оцінки на питання 4 і 10 були перекодовані наступним чином: 1=5, 2=4, 3=3, 4=2, 5=1, відповідно до інструкції щодо застосування шкали. Після перекодування підраховувалась загальна сума балів. Загальна сума балів може знаходитись в межах від 10 до 50. Загальний бал FAS < 22 вказує на відсутність



втоми, бал  $\geq 22$  вказує на наявність симптому втоми. У підсумку оцінка показника за шкалою FAS ранжувалась наступним чином: 10 - 21 бал - втома відсутня (норма); 22 - 50 балів - значна втома;  $\geq 35$  - сильна втома. [138]

### 2.3.3 Методика нейрофізіологічного обстеження

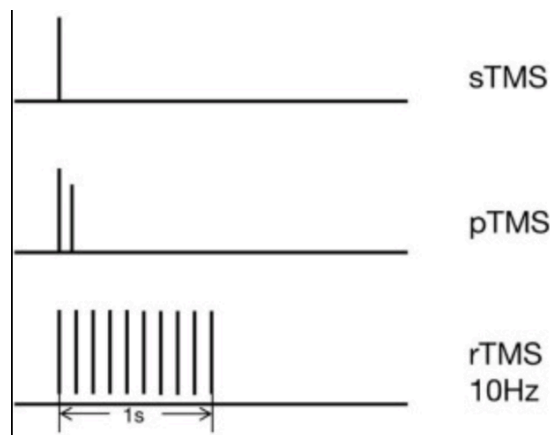
Пацієнтам з МС, які підписали інформовану згоду на нейрофізіологічне дослідження, було проведено діагностичний сеанс транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС). Процедура обстеження є досить безпечною та не викликає дискомфорту [91]. Єдиним абсолютним протипоказанням до проведення ТМС є наявність феромагнітних матеріалів або імплантованих пристроїв у тісному контакті з катушкою (менше 2 см) через ризик їх зміщення або збоїв у роботі. [91]

До групи відносних протипоказань [91], які потребують спеціального обґрунтування або показання для проведення ТМС, є

- кохлеарні імпланти або інші внутрішньочерепні пристрої,
- наявність імплантованих систем глибокої стимуляції мозку (DBS),
- епілепсія в анамнезі,
- прийом або відміна препаратів, що знижують судомний поріг,
- депривація сну

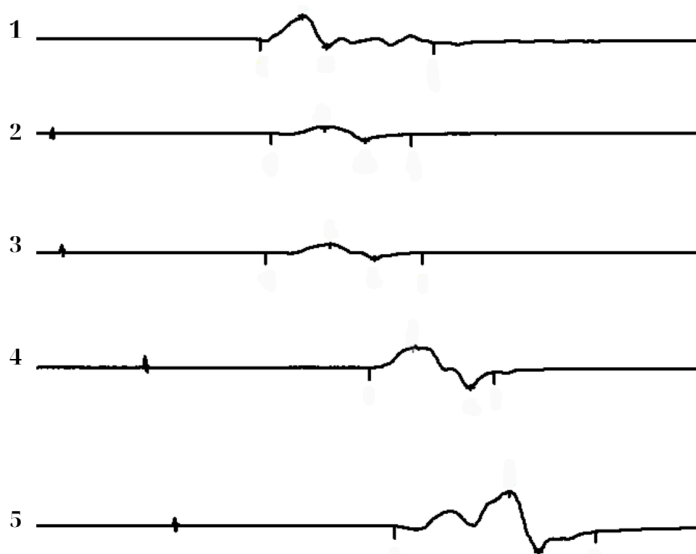
Серед трьох режимів стимуляції (Рис. 2.3), а саме: одноімпульсна ТМС (sTMS), парно-імпульсна ТМС (pTMS) та повторювана ТМС (rTMS) було обрано метод парної кортикальної стимуляції, pTMS - це вид стимуляції, при якому два імпульси виникають попарно через певний проміжок часу, який називається міжстимульним інтервалом (ISI).

Імпульси подавалися за допомогою 90-мм кругової катушки стимулятора (серія 0543, Данія), розміщеної тангенціально до шкіри голови (ручка спрямована назад) і підключеної до стимулятора MagPro R30 (The Tonica Electronics A/S, Lucernemarken 15, DK-3520 Farum, Данія). За допомогою електронейроміографічного (ЕНМГ) апарату (Нейро-ЕМГ-Мікро, 8-канальний електроміограф, модель SN 1150SA, Україна) здійснювали реєстрацію сигналу з великого відвідного м'язу правої верхньої кінцівки поверхневими електродами. Під час дослідження пацієнта просили зручно сісти з розслабленими руками.



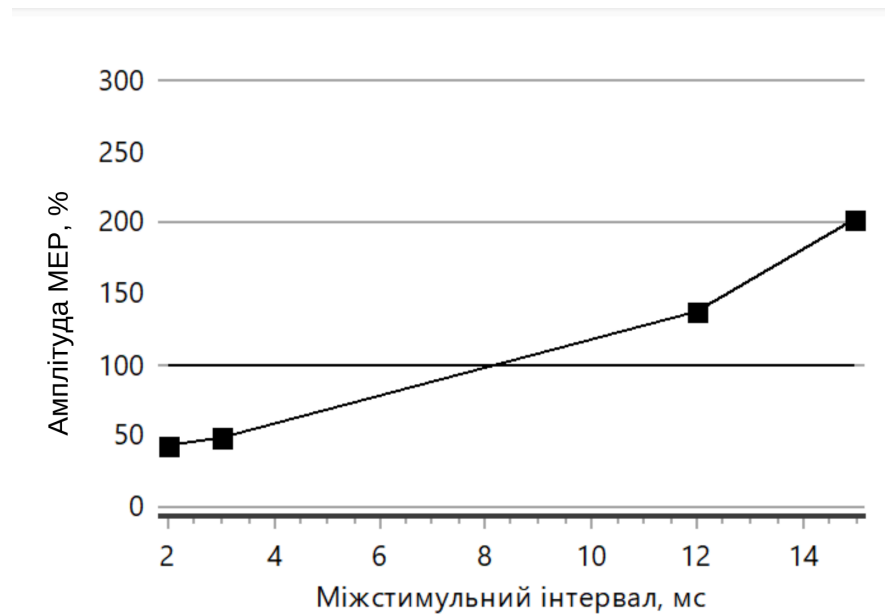
**Рис. 2.3** Режими транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) (Адаптовано з Zhou et al. 2022), де sTMS - одноімпульсна транскраніальна магнітна стимуляція, pTMS - парно-імпульсна транскраніальна магнітна стимуляція, rTMS - повторювана транскраніальна магнітна стимуляція

Спочатку відбувався пошук моторного порогу (MT) стимуляції, після чого подавали підпорогові (70% від MT) стимули, на кожен з яких отримували відтворювану відповідь. Моторні викликані потенціали (MEP) з найменшою затримкою і найбільшою амплітудою записувалися на 2-ій, 3-ій, 12-ій, 15-ій мілісекундах (мс) (рис. 2.2, 2.3).



**Рис. 2.4** Приклад графічного зображення запису парної транскраніальної магнітної стимуляції. Проведено 4 парних імпульсів, де 1 - пошук моторного

порогу (MT), 2 - запис моторних викликаних потенціалів (MEP) з міжстимульним інтервалом (ISI) 2 мс; 3 - запис MEP з ISI - 3 мс; 4 - запис MEP з ISI - 12 мс; 5 - запис MEP з ISI - 15 мс



**Рис. 2.5** Приклад графічного зображення змін амплітуди MEP впродовж парної стимуляції з різним міжстимульним інтервалом (ISI)

В нормі значення MEP, викликаного у м'язах руки, гальмується умовним підпороговим стимулом при коротких ISI від 1 до 5 мс (цей феномен є коротко-інтервальним внутрішньо-кортикальним гальмуванням/інгібуванням, SICI), в той час як при більш тривалих ISI 8-15 мс тестові відповіді полегшуються (коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація, SICF) (). Вважається, що SICI відображає активність підгрупи внутрішньокіркових ГАМК-ергічних інтернейронів, тоді як менш відомими є механізми, що лежать в основі SICF, яка також має кортикальне походження [91].

Отже, впродовж запису нейрофізіологічного обстеження оцінювалися наступні параметри: моторний поріг (MT) у спокої (%); базова амплітуда моторного викликаного потенціалу (AMEP) (мВ); MEP 1 (мВ) з ISI 2 мс; MEP 2 (мВ) з ISI 3 мс; MEP 3 (мВ) з ISI 12 мс; MEP 4 (мВ) з ISI 15 мс; SICI (%MEP 1) з ISI 2 мс; SICI (%MEP 2) з ISI 3 мс; SICF (%MEP 3) з ISI 12 мс; SICF (%MEP 4) з ISI 15 мс.

Для підрахунку SICF та SICI було використано математичну формулу:

$$SICF/SICI = \frac{MEP (ISIx) (mc)}{AMEP} \times 100\%,$$

де вище значення після підрахунку означало вищий рівень інгібування чи фасилітації [91]. Значення після підрахунку було представлено у протоколі обстеження ТМС як показник MEP(%).

Впродовж проведення парної ТМС не було виявлено побічних явищ серед обстежених пацієнтів. Також пацієнти не відмічали болісних відчуттів чи інший дискомфорт при проведенні процедури.

### **2.3.4 Статистична обробка отриманих даних**

Отримані первинні дані у процесі виконання наукового дослідження було опрацьовано та внесено у створені аналітичні таблиці за допомогою пакету програмного забезпечення Microsoft Excel 2012, SPSS, версія 26.0.0, з використанням методів дескриптивної статистики, аналізу порівняння, кореляційного та регресивного аналізів. Загальностатистичний аналіз отриманих кількісних даних включав обчислення середнього арифметичного (M) та його похибки (m). Для якісних показників було розраховано також величину стандартної похибки (m%). Для обчислення наявності достовірної різниці між правильному розподілі параметрів вибірки проводили з використанням критерію Стюдента, при неправильному розподілі – за допомогою U-критерія Манна-Уїтні. Відмінності вважались клінічно значущими та статистично достовірними при значенні показника  $p < 0,05$ . Рівномірність розподілу вибірки встановлювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Ступінь взаємозв'язку між парами ознак, виражених у кількісній шкалі, оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана, а наявність кореляційного зв'язку між параметричними величинами проводили за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). Оцінку відмінностей варіацій було оцінено в пакетах статистичної аналітичної системи R для Mac OS X FAQ, Версія 3.1.0 2014-04-10, R.app 1.64 на базі платформи Mac OS X 10.9, архітектура 64-bit Intel Core i7, а саме використано пакет «RSTAN»; для дослідження істотних відмінностей в динаміці було використано профільний аналіз [139].

### РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПЕРВИННОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ (ГБ) НА ПРОГРЕСУВАННЯ МНОЖИННОГО СКЛЕРОЗУ (МС)

У цьому розділі було проведено детальний аналіз структури первинного головного болю (ГБ) серед пацієнтів з МС. Проведено порівняння між різними видами первинного ГБ (мігрень та ГБН) та різними типами перебігу МС (рецидивуючо-ремітуючим, первинно- та вторинно-прогресивним), статтю та віком пацієнтів, тривалістю захворювання та часом його початку, тривалістю ГБ. Оцінено зміни у моторних 9НРТ, 25FWT, когнітивних показниках (SDMT) та шкалою інвалідності МС (EDSS) серед пацієнтів з та без коморбідного первинного ГБ. Показники ГБ (інтенсивність та ступінь втрати працездатності) було описано та проаналізовано для різних типів перебігу МС.

Шляхом опитування пацієнтів у відповідності до критеріїв первинного головного болю ICHD-3 було встановлено поширеність різних видів первинного головного болю

Загальна характеристика обстежених пацієнтів з та без первинного коморбідного ГБ представлена у таблиці 3.1

**Таблиця 3.1**

#### Порівняльна характеристика пацієнтів з МС з та без первинного коморбідного головного болю

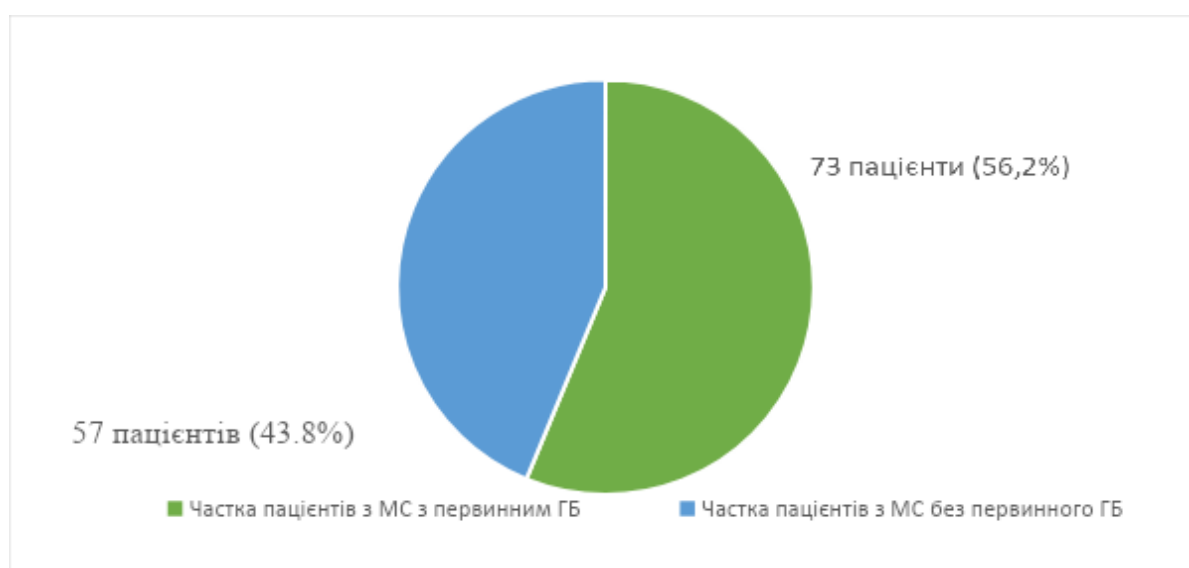
Характеристика	Пацієнти з МС та первинним коморбідним ГБ	Пацієнти з МС без коморбідного первинного ГБ
Чоловіки	38 % (n=18)	62 % (n=29)
Жінки	66,3 % (n=55)	33,7 % (n=28)
Вік пацієнтів	36,81 ± 9,9 років	35,28 ± 10,0 років
Вік початку основного захворювання	27,8 ± 7,96 років	27,3 ± 6,7 років

## Продовження таблиці 3.1

Тривалість основного захворювання МС	8,99 ± 7,4 роки	7,66 ± 7,6 років
Бал EDSS	4,0 ± 1,1	4,0 ± 1,4

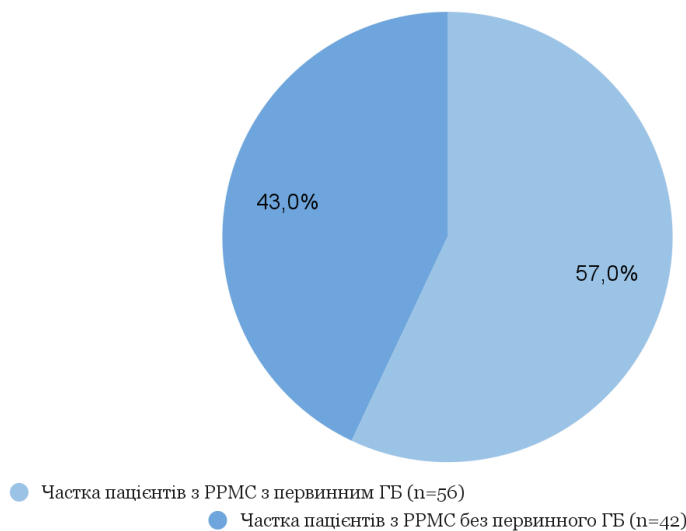
Згідно даних у таб. 3.1 виявлено, що групи порівняння пацієнтів з МС з присутністю та відсутністю коморбідного ГБ мають схожі характеристики. Середній вік обстежених з первинним коморбідним ГБ складав  $36,81 \pm 9,96$  років, що співпадає з віком пацієнтів без коморбідного ГБ –  $35,28 \pm 10,08$ . За гендерною поширеністю варто відмітити, що жінки переважають у групі пацієнтів з МС та коморбідним первинним ГБ ( $p < 0,001$ ). Медіана віку, коли було встановлено діагноз МС – 27 років. Тривалість захворювання серед обстежених від 0 до 35 років, медіана – 6,5 років. Середній бал згідно оцінки за шкалою EDSS –  $4,03 \pm 1,2$ . Достовірно виявлено, що чим довшою є тривалість МС, тим довшою є тривалість ГБ ( $p < 0,005$ ). Також варто відмітити ще одну закономірність - чим старшим є вік маніфестації МС, тим старшим є вік початку ГБ ( $p < 0,005$ ).

Поширеність коморбідного первинного ГБ серед досліджуваних пацієнтів з МС представлено на рисунку 3.1, а розподіл згідно типу перебігу МС та присутності первинного ГБ – на рисунку 3.2, 3.3.



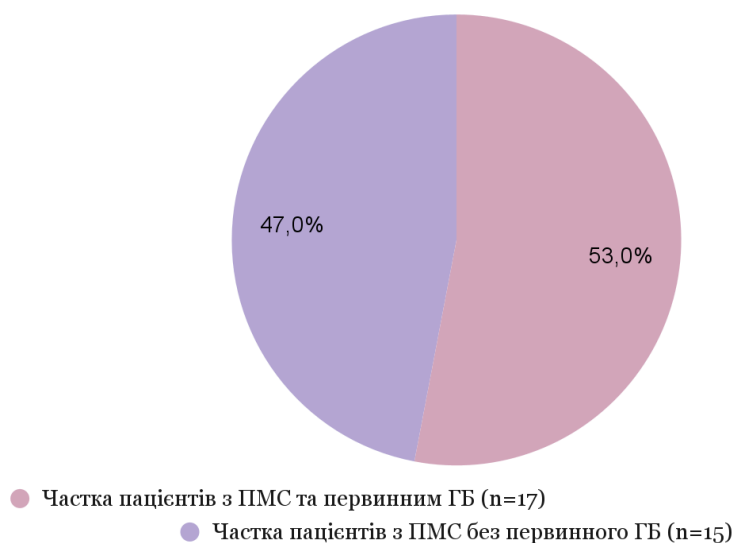
**Рис.3.1** Поширеність коморбідного головного болю серед пацієнтів з МС

Як видно на рис. 3.1 коморбідний первинний головний біль є частою скаргою серед пацієнтів з МС (56,2 %, n=73). Згідно даних вибірки (рис 3.2, 3.3) більше половини пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу МС скаржаться на головний біль (57 %, n=56), проте саме РРМС по релевантності переважає серед досліджуваних пацієнтів з МС ( $p < 0,001$ ). Серед прогресуючих форм перебігу МС (ППМС та ВПМС) коморбідний первинний ГБ зустрічається у 53 % (n=17).



**Рис.3.2 Поширеність коморбідного головного болю у пацієнтів з РРМС**

Примітка: РРМС - рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу; ГБ - головний біль.



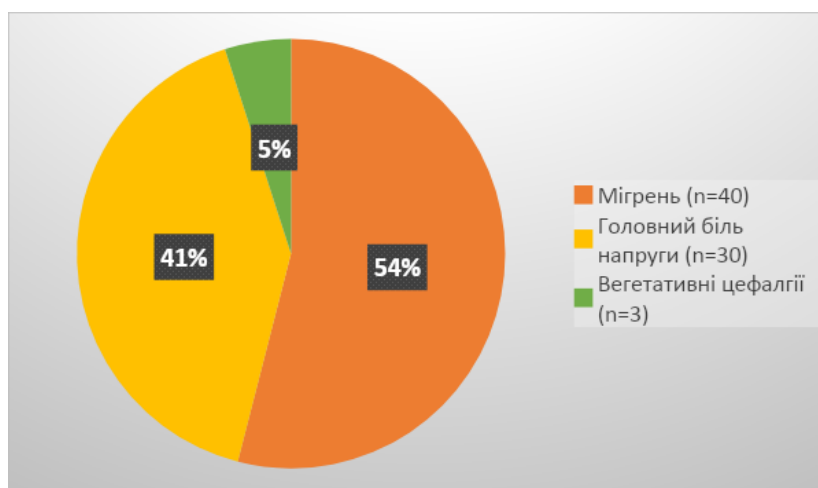
**Рис.3.3 Поширеність коморбідного головного болю у пацієнтів з ПМС**

Примітка: ПМС - прогресуючий тип перебігу; ГБ - головний біль.

### 3.1 Загальна характеристика видів коморбідного первинного головного болю серед пацієнтів з різними типами перебігу множинного склерозу

Відповідно до класифікації ICHD-3 серед обстежених пацієнтів було виявлено первинні головні болі, що відповідають критеріям мігрень, головного болю напруги та вегетативним цефалгіям. Структура первинного ГБ представлена на рис. 3.4.

Згідно отриманих даних виявлено, що серед пацієнтів з МС найпоширенішим видом первинного головного болю є мігрень ( $n=40$ ,  $p=0,015$ ), яка зустрічається переважно серед жінок (69 %,  $n=38$ ) у порівнянні з чоловіками (11 %,  $n=2$ ), ( $p=0,013$ ). Поширеність головного болю напруги по статі є практично рівним - 53% жінок ( $n=16$ ) та 47 % чоловіків ( $n=14$ ). Серед усіх пацієнтів з коморбідним первинним ГБ ГБН серед жінок складав 29 % ( $n=16$ ). Вегетативні цефалгії були представлені лише у трьох досліджуваних пацієнтів, у яких було виявлено кластерний головний біль. Варто відзначити, що у двох пацієнтів відмічалася невралгія трійчастого нерву, що належить до категорії нейропатій/лицевого болю та інших видів головного болю згідно класифікації ICHD-3. Дані розподілу різних видів первинного ГБ у відповідності до статі представлено на рис 3.5.

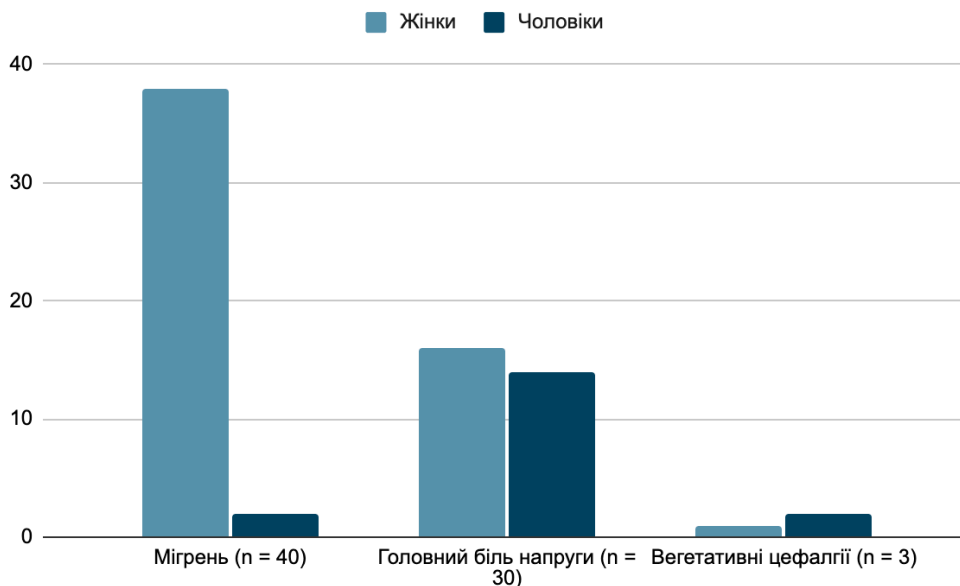


**Рис. 3.4** Структура первинного головного болю серед пацієнтів з МС

Було досліджено особливості розподілу коморбідного первинного ГБ серед різних типів перебігу МС. Через малу кількість респондентів з вегетативними цефалгіями,

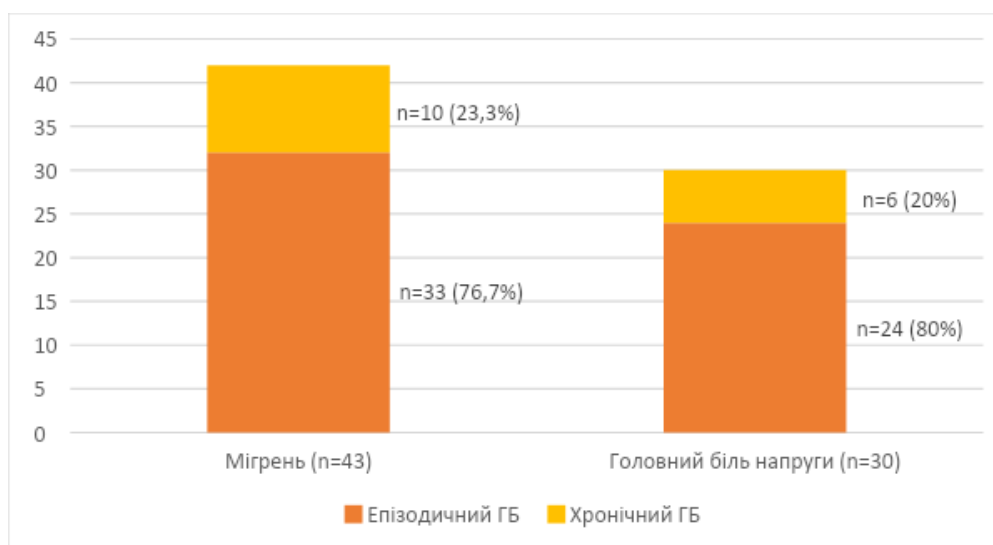


надалі структура первинного ГБ буде присвячена розподілу мігрені та головного болю напруги серед пацієнтів.



**Рис. 3.5** Розподіл первинного ГБ по статі

Серед усіх пацієнтів з коморбідним ГБ (n=73) було виділено пацієнтів як з епізодичним (78,1 %, n=57), так і з хронічним ГБ (21,9 %, n=16). Структуру епізодичного та хронічного коморбідного первинного ГБ видно на рис. 3.6. Згідно гендерного розподілу хронічний коморбідний ГБ переважав серед жінок (93 %, n=15).



**Рис. 3.6** Поділ коморбідного первинного ГБ відповідно до частоти нападів

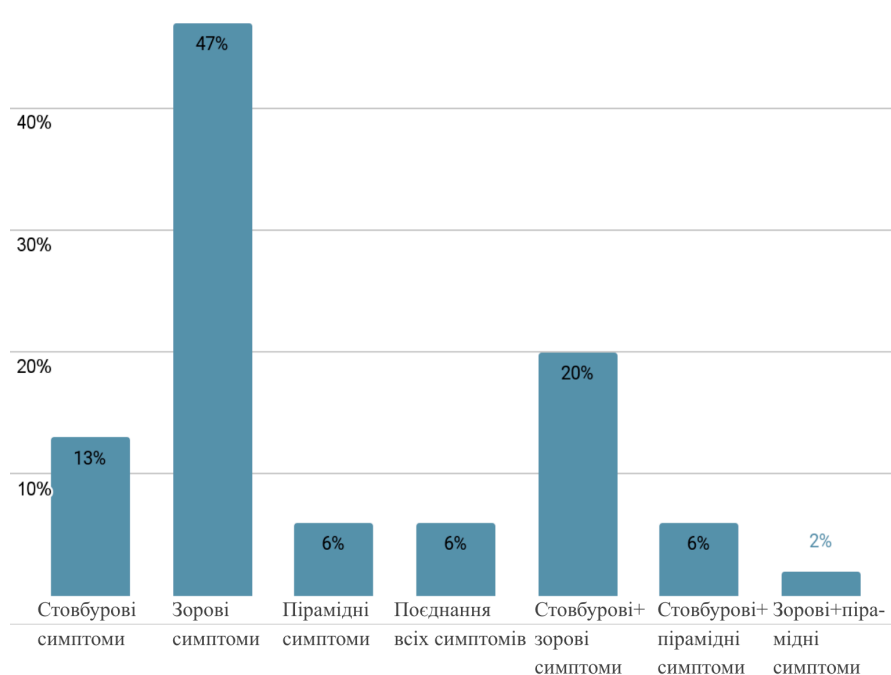
До категорії хронічного ГБ було віднесено пацієнтів, в яких ГБ виникав щонайменше 15 днів на місяць впродовж 3-х місяців поспіль. Порівнюючи кількість хронічних випадків ГБ виявлено, що у групі пацієнтів з мігренню їх більше, ніж серед пацієнтів з ГБН, різниця між показниками є клінічно-значимою ( $p < 0,05$ ).

Середня частота нападів на місяць серед пацієнтів з коморбідним ГБ складала  $4,65 \pm 6,61$  днів. В середньому пацієнти з епізодичним ГБ мали напади  $5,79 \pm 2,79$  днів на місяць, а хронічний ГБ зустрічався  $19,12 \pm 5,86$  днів на місяць. Було досліджено частоту нападів серед видів первинного ГБ. Пацієнти з мігренню страждали нападами в середньому  $8,88 \pm 7,08$  днів на місяць, пацієнти з ГБН –  $7,40 \pm 6,71$  днів на місяць. Середня тривалість одного нападу ГБ –  $7,34 \pm 6,76$  годин. У пацієнтів з коморбідною мігренню напад тривав  $7,72 \pm 6,63$  год, у пацієнтів з ГБН –  $6,97 \pm 6,90$  год.

Серед усіх пацієнтів з мігренню ( $n=43$ ) було виявлено 34 % ( $n=15$ ) пацієнтів з аурую, серед них 93 % жінок. Пацієнтів було опитано про тривалість та симптоми аури. В середньому аура тривала 11 хвилин (min – 5, max – 30), яка розпочиналася перед нападом ( у 66 % респондентів) або впродовж нападу ( у 44 % респондентів). Симптоми аури представлено на рисунку 3.7. На діаграмі зображено, що найчастішими проявами аури були зорові симптоми у вигляді мерехтіння, кольорових бликів чи втрати частини поля зору. Також пацієнти відмічали стовбурові симптоми у вигляді порушення мови, головокружіння та ін., або поєднання стовбурових та зорових ознак аури.

Оцінюючи типи перебігу МС, для РРМС було виявлено наступні закономірності:

- Мігрень зустрічалася найчастіше та складала 68% ( $n=38$ ) серед інших типів первинного ГБ ( $p < 0,018$ );
- Поширеність ГБН була дещо нижчою та складала 32% ( $n=18$ ) як один з типів первинного ГБ ( $p < 0,018$ );



**Рис. 3.7** Симптоми аури серед пацієнтів з множинним склерозом та коморбідною мігренню

Серед пацієнтів з прогресуючими формами МС (ППМС та ВПМС) відсоток первинного головного болю напруги (70 %, n=12) перевищував такий для мігрені (30 %, n=5),  $p < 0,018$ .

Середня тривалість первинного головного болю серед пацієнтів з МС складала  $4,9 \pm 6,44$  років (від 1 до 28 років). Медіана віку початку первинного головного болю – 18 років [12; 57]. У таблиці 3.2 проведено порівняння тривалості ГБ серед різних форм перебігу множинного склерозу. Було виявлено, що тривалість ГБ у пацієнтів з прогресуючими формами МС (ППМС та ВПМС) є довшою, а початок ГБ маніфестує у старшому віці в порівнянні з групою пацієнтів з РРМС.

**Таблиця 3.2**

**Порівняльна характеристика початку та тривалості коморбідного первинного головного болю серед різних типів перебігу множинного склерозу**

Тип перебігу МС	Тривалість ГБ (mean)	Вік початку ГБ (median)	p-value
РРМС	$4,64 \pm 6,1$ років	18 років	<0,05
ПМС	$5,69 \pm 7,4$ років	24 роки	

Для визначення залежності коморбідного первинного ГБ та виникнення загострень пацієнтів було розділено на дві групи у відповідності до частоти загострень. До першої групи (I) належали пацієнти, у яких частота загострень складала в середньому 1 або менше за рік, до другої групи (II) належали пацієнти з частотою загострень в середньому 2 і більше за рік. Характеристики двох груп у відношенні коморбідного ГБ представлено у таблиці 3.3.

Було виявлено наступні статистично-достовірні закономірності:

- У пацієнтів з коморбідною мігренню частота загострень вища (в середньому 2 і більше за рік), ніж у пацієнтів без коморбідності первинного ГБ. [CI: 0,1794; 0,1870]. Для пацієнтів з коморбідним ГБН такої залежності не виявлено, тобто присутність ГБН не пов'язана з частішою появою загострень МС [CI: - 0,0009; 0,00058].

- Тривалість коморбідного первинного ГБ пов'язана з частотою загострень пацієнтів з МС. При довшій тривалості коморбідного ГБ частота загострень була вищою (в середньому 2 і більше за рік) [CI: 0,035; 0,041].

- Ранній початок ГБ (у молодшому віці) відмічений у пацієнтів I групи [CI:-0,026; - 0,025].

- Згідно оцінки за шкалами інтенсивності болю ВАШ та Мак-Гілла I група відмічала менші показники за даними шкалами [CI: - 0,326; - 0,318].

- Показник за шкалою MIDAS, який показує ступінь інвалідизації та порушення працездатності при нападах головного болю, був вищим у пацієнтів II групи [CI: 0,067; 0,076]

### **Таблиця 3.3**

#### **Порівняльна характеристика I та II груп згідно початку та тривалості коморбідного первинного головного болю та показників оцінки больового синдрому**

Характеристики (M±SD)	I група	II група
Вік маніфестації МС, роки	26,25±7,35 років	29,08±7,27 років
Тривалість МС, роки	9,99±7,7* років	7,15±6,8* років

## Продовження таблиці 3.3

Вік маніфестації ГБ, роки	14,85±15,7* років	16,85±14,7* років
Тривалість ГБ, роки	4,66±6,33 років	5,16±6,69 років
ВАШ, бали	2,893±3,13*	3,22±2,97*
Шкала МакГілла, бали	11,40±13,48*	13,26±13,89*
MIDAS, дні	12,09±17,04	13,08±22,5

Примітка: \* - p-value < 0,05, порівнюючи між групами

Було проведено аналіз інтенсивності головного болю серед різних типів перебігу МС. Для оцінки інтенсивності пацієнтам було запропоновано заповнити опитувальник ВАШ, Мак-Гілла та MIDAS. Було отримано та проаналізовано відповіді від усіх 73 респондентів з коморбідним первинним головним болем. Середні значення для кожної зі шкал наведено у таблиці 3.4

**Таблиця 3.4**

**Середні значення показників інтенсивності головного болю серед пацієнтів з множинним склерозом**

Шкала	Середній бал у пацієнтів з МС та коморбідним ГБ	Середній бал у пацієнтів з РРМС	Середній бал у пацієнтів з ПМС
ВАШ, бали	3,01±3,04	3,29±3,19	2,29±2,46
Мак-Гілла, бали	12,06±13,47	13,65±14,35	8,09±10,38
MIDAS, дні	12,62±19,83	13,82±21,87	8,72±10,42

Отже, в середньому у вибірці пацієнтів з первинним коморбідним ГБ було виявлено середній ступінь втрати працездатності згідно оцінки за опитувальником MIDAS, легкий біль за опитувальником ВАШ та Мак-Гілла.

Для пацієнтів з РРМС та коморбідним первинним ГБ було виявлено такі ознаки:

- середній показник MIDAS у пацієнтів з РРМС складав  $13,82 \pm 21,87$  бали, що

згідно класифікації вказує на середню втрату працездатності пацієнтів через напади ГБ.

- Показники інтенсивності ГБ ВАШ та Мак-Гілла склали  $3,29 \pm 3,19$  балів та  $13,65 \pm 14,35$  балів відповідно, що відповідає легкому ступеню болю.

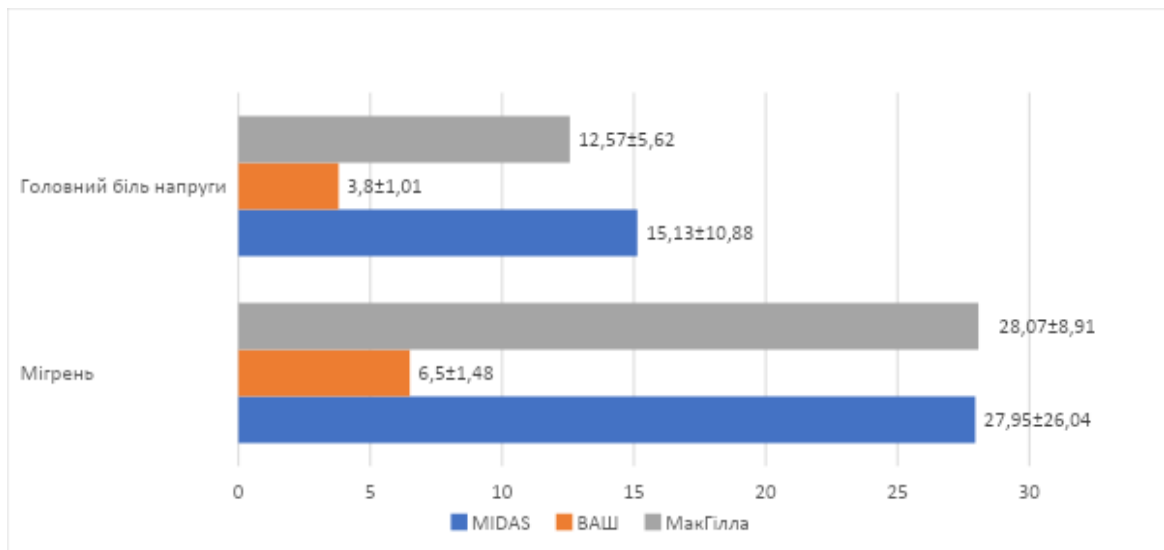
Для пацієнтів з ПМС (ППМС+ВПМС) було знайдено наступні показники:

- середній показник MIDAS у пацієнтів з ПМС склав  $8,72 \pm 10,42$  бали, що згідно класифікації вказує на легку втрату працездатності пацієнтів.

- Показники інтенсивності ГБ ВАШ та Мак-Гілла склали  $2,29 \pm 2,46$  балів та  $8,09 \pm 10,38$  балів відповідно, що відповідає легкому ступеню болю.

Така різниця у показниках інтенсивності та втрати працездатності серед пацієнтів з різними типами перебігу МС згідно шкал спричинена тим, що серед пацієнтів з РРМС саме мігрень була знайдена як основний тип коморбідного первинного ГБ, а серед ПМС – головний біль напруги. Як відомо, мігрень характеризується сильнішою інтенсивністю та призводить до втрати працездатності під час нападу в порівнянні з ГБН, для якого характерний ниючий довготривалий ГБ. Цю клінічну закономірність підтверджують отримані дані опитувальників у пацієнтів з коморбідною мігренню та ГБН, представлені на рис. 3.8.

Опираючись на відповіді респондентів, за шкалою MIDAS пацієнти з коморбідною мігренню відмітили важкий ступінь втрати працездатності через напади, а згідно опитувальників інтенсивності ВАШ та Мак-Гілла – середню інтенсивність болю. Пацієнти з коморбідним ГБН оцінили свій ступінь втрати працездатності за шкалою MIDAS як середній, а інтенсивність болю за опитувальниками ВАШ та Мак-Гілла як легкий. Ці дані доводять, що коморбідний головний біль, особливо мігрень, створює дискомфорт для пацієнтів та знижує їх рівень працездатності та адаптації у життєвій рутині.



**Рис. 3.8** Порівняльна характеристика шкал інтенсивності та втрати працездатності серед пацієнтів з множинним склерозом та коморбідним первинним ГБ ( $p = 0,004$ )

### 3.2 Аналіз впливу коморбідного первинного ГБ на прогресування множинного склерозу, моторну функцію та когнітивні властивості пацієнтів

Ми дослідили, чи має коморбідний первинний ГБ значення в оцінці прогнозу пацієнтів з МС. Для оцінки моторної функції було використано шкали 9НРТ та 25FWT. Середні значення шкал у пацієнтів з різними типами МС видно у таб. 3.5

**Таблиця 3.5**

#### Порівняння моторних шкал та балу EDSS у пацієнтів з різними типами перебігу МС

Шкала	Чоловіки	Жінки	МС загалом	РРМС	ПМС (ППМС+ВПМС)
9НРТ (с)	29,36±16,1*	24,48±8,49*	26,24±12,0	22,75±6,92**	36,93±17,12**
25FWT (с)	12,56±26,82	11,76±30,16	12,05±28,89	5,45±2,49**	32,26±53,81**
EDSS	4,05±1,3	4,02±1,21	4,035±1,27	3,5±0,85**	5,56±1,11**

Примітка: \* -  $p$ -value < 0,05 при порівнянні показника між статтю; \*\* -  $p$ -value < 0,05 при порівнянні показників між типами перебігу множинного склерозу (МС)

Як видно у таб. 3.5 середні показники моторних тестів серед пацієнтів з МС є подовженими, ніж очікувано у здорових чоловіків та жінок. Чоловіки з МС виконували моторні тести повільніше, ніж жінки (статистично-достовірною є оцінка за шкалою 9НРТ). Бал EDSS істотно не відрізнявся по статі (не виявлено статистично-достовірної різниці). Якщо порівнювати показники серед різних типів перебігу МС, стає помітно, що пацієнти з РРМС виконують моторне тестування набагато швидше, ніж пацієнти з ПМС ( $p < 0,05$ ). Особливу увагу варто звернути на тест 25FWT, в якому оцінюється швидкість ходьби. Як відомо, функція нижніх кінцівок є однією з характеристик, що уражається та прогресує найшвидше. У пацієнтів з ПМС швидкість цього тесту є набагато нижчою у порівнянні з пацієнтами з РРМС. Це підтверджує і середнє значення балу EDSS. Серед пацієнтів з РРМС він складає  $3,5 \pm 0,85$  балів, що відповідає повністю амбулаторному пацієнту, який ходить  $\geq 500$  м без відпочинку. Серед пацієнтів з ПМС він є вищим -  $5,56 \pm 1,11$  балів – та показує, що пацієнти ходять  $\geq 100$  м та менше 200 м без підтримки до першої зупинки (дана характеристика відповідає балу 5,5 згідно оцінки за шкалою EDSS). Порівнявши середні показники між групами пацієнтів з МС без та з коморбідним первинним ГБ не виявлено клінічно-значимої різниці (показники у групі пацієнтів з коморбідним первинним ГБ: 9НРТ –  $26,24 \pm 11,64$  с; 25FWT -  $12,25 \pm 32,19$  с).

Ми проаналізували показники серед пацієнтів з коморбідним первинним ГБ у таблиці 3.6.

**Таблиця 3.6**

**Порівняння моторних шкал та балу EDSS у пацієнтів з коморбідним первинним ГБ та МС**

Шкала	Мігрень	Головний біль напруги
9НРТ (с)	$22,85 \pm 5,13^*$	$31,14 \pm 16,02^*$
25FWT (с)	$5,77 \pm 2,49^*$	$21,52 \pm 49,12^*$
EDSS	$3,7 \pm 0,99^*$	$4,56 \pm 1,22^*$



## Продовження таблиці 3.6

Тривалість ГБ, роки	9,86±6,82	7,1±5,55
---------------------	-----------	----------

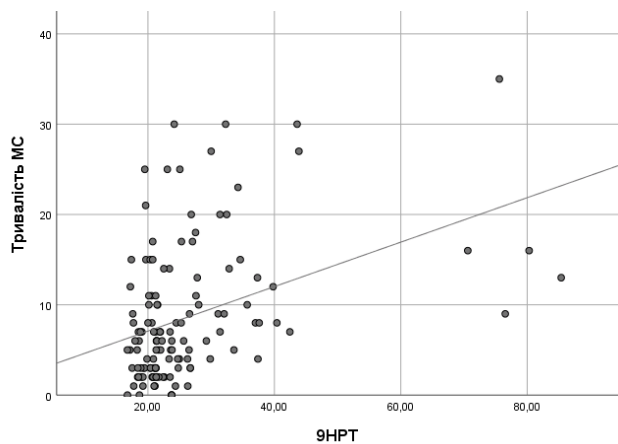
Примітка: \* - p-value < 0,05, порівнюючи між видами головного болю

Як видно у таб. 3.6, пацієнти з коморбідною мігренню мали кращі показники моторних шкал, ніж пацієнти з коморбідним ГБН. Це пов'язано з тим, що вибірка пацієнтів з РРМС здебільшого страждала на коморбідну мігрень, а пацієнти з ПМС – на ГБН, тому показники мають схоже співвідношення між собою, як і при порівнянні значень РРМС та ПМС. Оцінюючи показник EDSS, можна побачити, що пацієнти з коморбідним ГБ мають дещо вищий бал, ніж загальна вибірка пацієнтів з РРМС, проте нижчий, ніж пацієнти з ПМС.

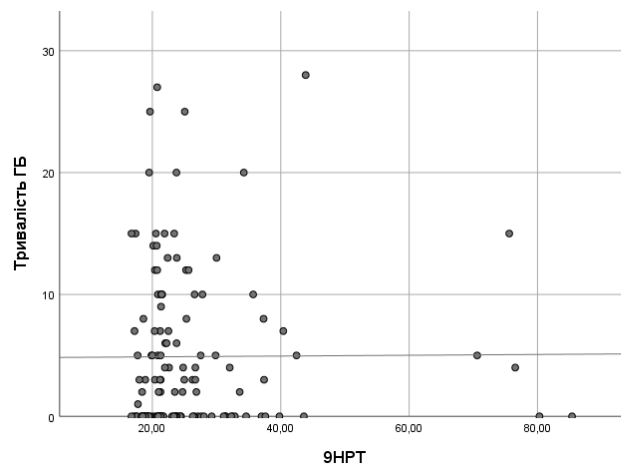
Було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між тривалістю МС, тривалістю ГБ та показниками 25FWT і 9НРТ (див. рисунок 3.9, 3.10). Між показниками тривалості ГБ та 9НРТ не було виявлено статистично-достовірного зв'язку. Таким чином проаналізовано, що при довшій тривалості МС показники 25FWT стають довшими, що свідчить про неврологічний дефіцит, а саме ураження пірамідної системи у вигляді спастичного парезу, що і, власне, впливає на функцію ходьби. Також таку ознаку було підтверджено, оцінюючи тривалість ГБ у пацієнтів з МС та показника 25FWT.

Оцінюючи показник 9НРТ, видно, що тривалість ГБ не має зв'язку з цим показником. Проте оцінка тривалості МС з значеннями 9НРТ показала середній достовірний кореляційний зв'язок, таким чином чим довше пацієнт хворіє на МС, показники 9НРТ ставатимуть повільнішими.

Було проаналізовано зв'язок між віком початку ГБ та показниками моторних шкал. Виявлено, що чим старшими були пацієнти у маніфестації симптомів коморбідного первинного ГБ, тим гіршими були показники моторних шкал (тривалість виконання тестів була довшою) [CI: 0,026; 0,030 у 9НРТ; CI: 0,026; 0,032 у 25FWT].

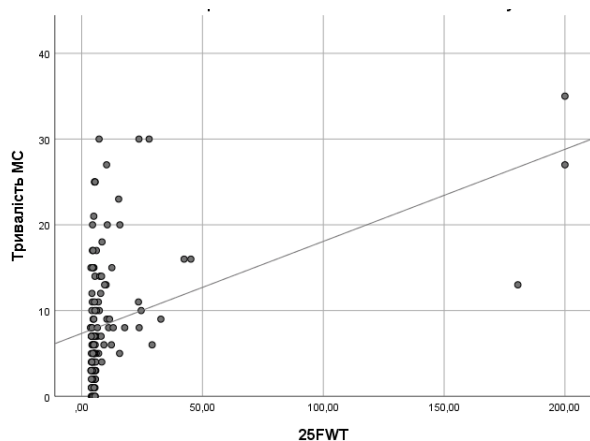


$$A) r=0,395, p<0,001$$

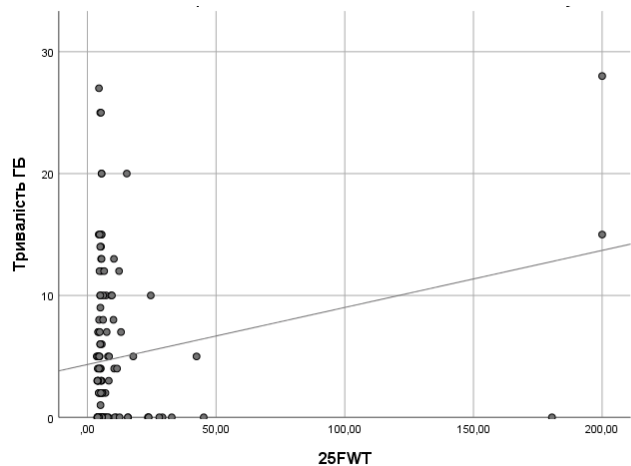


$$B) r=0,006, p=0,945$$

**Рис 3.9** Кореляційний зв'язок між тривалістю МС (А), тривалістю ГБ (Б) та показником 9НРТ



$$A) r=0,414, p<0,001$$



$$B) r=0,209, p=0,017$$

**Рис 3.10** Кореляційний зв'язок між тривалістю МС (А), тривалістю ГБ (Б) та показником 25FWT

Також було проаналізовано, як показник шкали EDSS корелює з показниками тривалості МС та ГБ. Позитивний кореляційний зв'язок між тривалістю МС та балом EDSS зображено на рис. 3.11. Помітно, що протягом хвороби бал EDSS зростає, що вказує на збільшення ступеню неврологічного дефіциту, що, в свою чергу, призводить до інвалідизації пацієнтів. Крім того було виявлено наступні статистично-достовірні закономірності:

- чим довша тривалістю ГБ, тим вищим був бал за шкалою EDSS [CI: 0,706; 0,711];

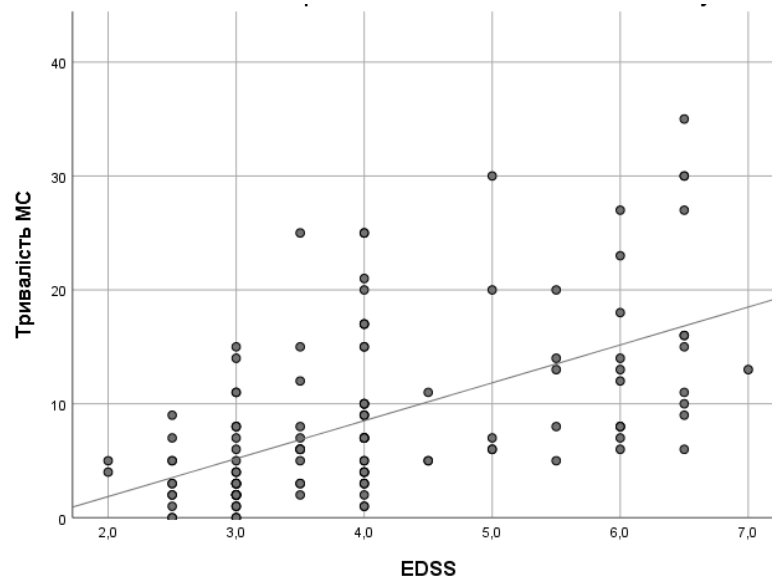
- чим старшим був вік початку ГБ, тим вищим був бал за шкалою EDSS [CI: 0,278; 0,285]
- присутність коморбідного первинного ГБ збільшувала бал EDSS (див. таб. 3.7), зокрема порівнюючи групи пацієнтів з мігренню та МС, а також з ГБН та МС з групою без первинного коморбідного ГБ.

**Таблиця 3.7**

**Значення довірчих інтервалів в оцінці зв'язку між присутністю коморбідного первинного ГБ серед пацієнтів з МС та балом EDSS**

Головний біль/EDSS	CI 0,025	CI 0,975
Мігрень	0,587	0,593
Головний біль напруги	0,595	0,604

Когнітивну функцію пацієнтів було оцінено за допомогою тесту Symbol Digital Modal Test (SDMT). Порівняльна характеристика груп пацієнтів по типу перебігу МС та виду коморбідного ГБ представлено у таб. 3.8



**Рис. 3.11** Кореляційний зв'язок між тривалістю МС та шкалою EDSS ( $r=0,567$ ,  $p<0,001$ )

**Таблиця 3.8 Середнє значення показника SDMT серед пацієнтів, поділених по типу первинного ГБ та типу перебігу МС**

Показник	РРМС	ПМС	Мігрень	ГБН
SDMT	52,97±11,39*	35,72±12,01*	52,4±12,39**	43,6±12,91**

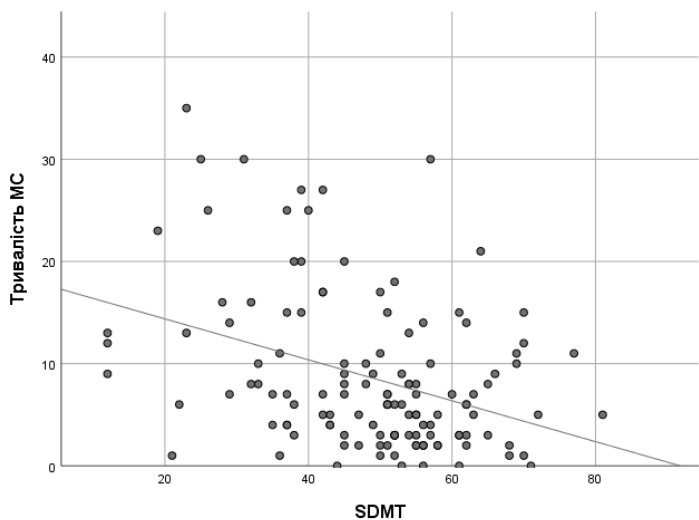
Примітка: \* - p-value < 0,05, порівнюючи між типами перебігу множинного склерозу; \*\* - p-value < 0,01, порівнюючи між видами головного болю

Загалом середній показник складання тесту SDMT серед усіх пацієнтів з МС становив  $48,72 \pm 13,71$ . Серед чоловіків з МС середнє значення балу SDMT складало  $46,47 \pm 14,33$ , серед жінок показник складав  $50,0 \pm 13,26$ , різниця між показниками не є статистично-значимою. Пацієнти з РРМС показали кращий результат на когнітивному тестуванні, ніж пацієнти з прогресуючими формами МС (див. таб. 3.8) Порівнюючи показники серед видів первинного ГБ, бачимо, що пацієнти з коморбідною мігренню виконували тестування краще, ніж пацієнти з коморбідним ГБН. Результати показали, що коморбідний первинний ГБ знижував показник SDMT серед пацієнтів з МС [CI: -0,198; -0,189]. Негативний кореляційний зв'язок було знайдено між тривалістю МС та показником когнітивної шкали (див. рис. 3.12)

Як видно на рис. 3.12, чим довшою була тривалість МС, тим гіршим був показник SDMT, що підтверджує клінічно нейродегенеративні зміни у пацієнтів з МС. Таку закономірність було також підтверджено, порівнюючи тривалість коморбідного первинного ГБ: чим довше тривав коморбідний ГБ, тим нижчим був показник SDMT [CI: - 0,472; - 0,467]. Такі дані, в свою чергу, демонструють негативний вплив первинного ГБ на когнітивну здатність пацієнтів з МС.

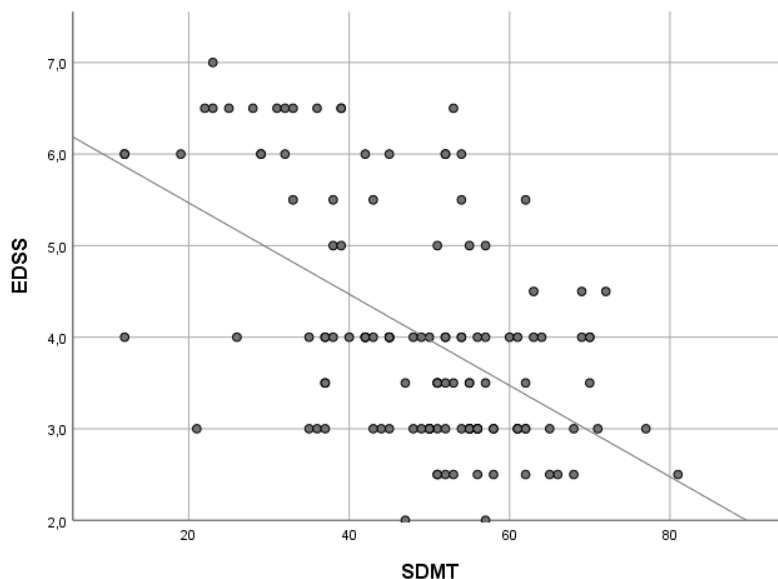
Було знайдено статистично-достовірний зв'язок між віком початку ГБ та показником SDMT. Було виявлено, що при пізнішому початку коморбідності з первинним ГБ показники когнітивної шкали SDMT були гіршими [CI: -0,272; -0,265]. Ймовірно, когнітивна функція погіршувалася з пізнішим початком коморбідного ГБ, бо компенсаторні механізми для запобігання прогресування нейродегенерації при МС стають слабшими з віком. Показник SDMT був гірший у пацієнтів з вищим балом шкали інвалідності EDSS та довшими показниками по

моторних шкалах 9НРТ і 25FWT, негативний кореляційний зв'язок продемонстровано на рис. 3.13, 3.14 відповідно.



**Рис. 3.12** Кореляційний зв'язок між тривалістю МС та шкалою SDMT ( $r=-0,367$ ,  $p=0,001$ )

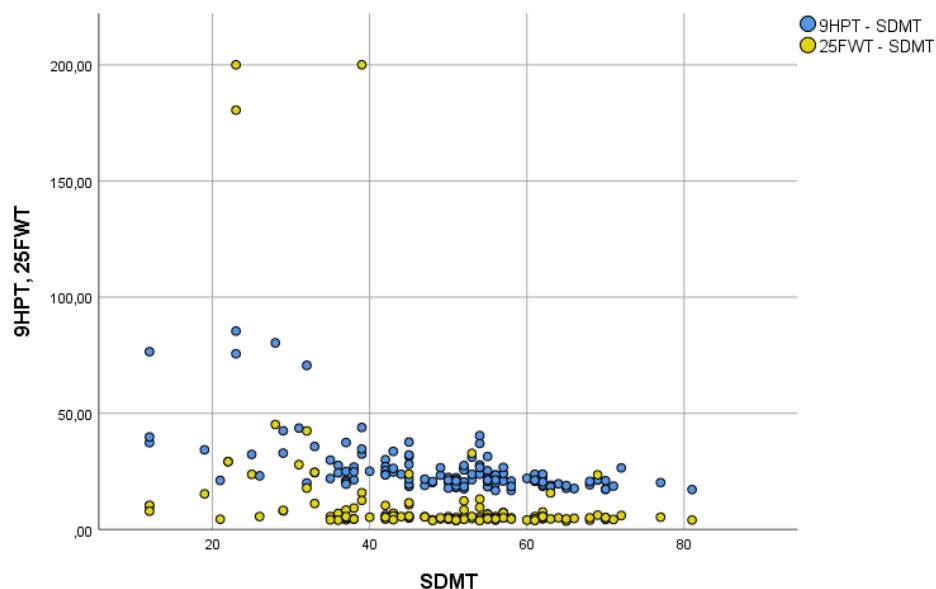
Показники моторних шкал 9НРТ, 25FWT, шкали інвалідності EDSS та когнітивної шкали SDMT було порівняно у відповідності до показників інтенсивності больового синдрому (див. таб. 3.9).



**Рис. 3.13** Кореляційний зв'язок між шкалою інвалідності EDSS та шкалою SDMT ( $r=-0,536$ ,  $p=0,001$ )

Було виявлено, що при меншій інтенсивності ГБ (згідно опитувальників ВАШ та МакГілла) та меншій кількості днів за шкалою MIDAS бал за шкалою EDSS був нижчим, що означає, що пацієнт з МС мав нижчий показник інвалідизації. Щодо порівняння з моторними шкалами 9HPT, 25FWT та когнітивним тестуванням, можна побачити, що при збільшенні балу за шкалою MIDAS відтворення моторних тестів у пацієнтів було довшим, а показник SDMT був нижчим. При меншій інтенсивності ГБ було відмічено, що відтворення моторних тестів було швидшим.

Серед усіх пацієнтів з коморбідним первинним ГБ було виділено групу пацієнтів, коли первинний ГБ розпочався або погіршився після постановки діагнозу МС. Така частка пацієнтів складала 41 % (n=30), серед яких у 83 % пацієнтів (n=25) була мігрень, а у 17 % – ГБН (n=5). Ця група пацієнтів становила особливий інтерес, оскільки було важливо зрозуміти, чи є ГБ у цієї групи істинно первинним коморбідним, чи мігреноподібним, проте у структурі основного захворювання. Те, що ГБ розпочався чи погіршився після дебюту МС за відміткою пацієнтів, підштовхнуло нас порівняти дані по двох утворених групах (див. таб. 3.10)



**Рис. 3.14** Кореляційний зв'язок між показниками 9HPT ( $r=-0,577$ ,  $p=0,0019$ ), 25FWT ( $r=-0,306$ ,  $p=0,001$ ) та шкалою SDMT

Таблиця 3.9

**Взаємозв'язок між показниками моторних шкал 9HPT, 25FWT, когнітивної шкали SDMT, шкали інвалідності EDSS**

	Інтенсивність ГБ		MIDAS	
	0,025	0,975	0,025	0,975
Довірчий інтервал (CI)	0,025	0,975	0,025	0,975
EDSS	- 0,131	- 0,125	- 0,029	- 0,024
9HPT2	- 0,330	- 0,323	0,194	0,203
25FWT	- 0,035	- 0,029	0,192	0,199
SDMT	0,402	0,409	- 0,142	- 0,136

Таблиця 3.10

**Порівняльна характеристика пацієнтів з ГБ та МС в залежності від початку ГБ**

Показник	Поява ГБ до дебюту МС (I група), n=53	Поява чи погіршення ГБ після дебюту МС (II група), n=30
Тривалість МС, роки	8,33±7,19*	9,57±6,47*
Тривалість ГБ, роки	10,39±7,39*	7,13±5,09*
Вік початку ГБ, роки	25,24±9,07	28,2±9,06
ВАШ, бали	5,42±2,21	5,5±1,90
МакГілла, бали	21,97±11,91	23,03±10,70
MIDAS, дні	20,48±11,93*	25,63±31,5*

Примітка: \* - p-value = 0,05, порівнюючи між групами

Оцінюючи отримані дані, ми виявили, що пацієнти II групи мали довшу тривалість МС та коротшу тривалість ГБ ( $p = 0,05$ ). По віку II група пацієнтів була дещо старшою за I-шу. По шкалах інтенсивності ВАШ та Мак-Гілла не було виявлено суттєвої різниці між групами, біль був помірним. Дані шкали МІДАС показали, що обидві групи мають IV ступінь градації – важку втрату працездатності

через ГБ. Проте виявлено, що більше непрацездатних днів було у II групи пацієнтів -  $25,63 \pm 31,5$ ,  $p=0,05$ .

Було порівняно показники моторних шкал 9НРТ, 25FWT, шкали інвалідності EDSS та когнітивної шкали SDMT серед 2-х груп. Для I групи показник EDSS складав  $4,03 \pm 1,26$  балів, для II групи –  $4,06 \pm 1,12$  балів, різниця між групами не є статистично-достовірною. Тривалість виконання тесту 9НРТ для I групи складала  $24,64 \pm 6,34$  с, для II групи –  $26,90 \pm 14,02$  с, різниця між групами не була статистично-достовірною ( $p=0,677$ ). Тест 25FWT виконувався I групою в середньому за  $12,53 \pm 33,90$  с, II групою – за  $7,12 \pm 6,97$  с, різниця між групами не була статистично-достовірною ( $p=0,554$ ). Тест SDMT у виконанні I групою складав  $51,82 \pm 12,48$  символів за 90 с, II групою –  $46,5 \pm 13,98$  символів за 90 с, різниця між групами не була статистично-достовірною ( $p=0,277$ ). Отже, ми не відмітили статистично-достовірних змін між групами пацієнтів, поділених в залежності від появи ГБ у характеристиках моторних та когнітивних показників, проте було відмічено, що згідно шкали MIDAS серед пацієнтів II групи було виявлено більше днів непрацездатності через ГБ в порівнянні з I групою.

**Резюме.** Отже, у даному розділі було проаналізовано поширеність коморбідного первинного ГБ серед пацієнтів з МС та його взаємозв'язок з такими моторними показниками прогресування хвороби та когнітивною здатністю. Було виявлено, що коморбідний первинний ГБ спостерігався у 56,2 % пацієнтів з МС ( $n=73$ ). Жінки переважали у групі з коморбідним первинним ГБ (66,3 %). Серед пацієнтів з РРМС у 57 % пацієнтів ( $n=56$ ) виявлено коморбідний первинний ГБ, серед пацієнтів з ПМС - у 53 % ( $n=17$ ). Найпоширенішим видом первинного головного болю є мігрень ( $p=0,015$ ), яка зустрічається переважно серед жінок ( $n=38$ ) у порівнянні з чоловіками ( $n=2$ ), ( $p=0,013$ ). 78,1 % пацієнтів ( $n=57$ ) мали епізодичний ГБ, серед 21,9 % пацієнтів ( $n=16$ ) ГБ був хронічним. У групі пацієнтів з мігренню пацієнтів з хронічний ГБ виявлено більше, ніж серед пацієнтів з ГБН ( $p<0,005$ ). 34 % пацієнтів з мігренню ( $n=15$ ) відмічали ауру, яка передуює нападу ГБ чи супроводжує його. У пацієнтів з РРМС найчастіше зустрічалася мігрень (68 %,  $n=38$ ), ГБН складав 32% ( $n=18$ ),  $p<0,018$ . Серед пацієнтів з ПМС переважав ГБН (70 %,  $n=12$ ) у



порівнянні з мігренню (30 %,  $n = 5$ ),  $p < 0,018$ . Тривалість коморбідного первинного ГБ серед ПМС була довшою, а початок ГБ має маніфест у старшому віці, порівнюючи з групою пацієнтів з РПМС,  $p < 0,05$ . Коморбідна мігрень була пов'язана з вищою частотою загострень у пацієнтів з МС у порівнянні з пацієнтами з МС без коморбідного первинного ГБ [СІ: 0,1794; 0,1870]. Інтенсивність коморбідного первинного Гб у пацієнтів з РПМС відповідала середньому степеню за ВАШ та шкалою МакГілла ( $3,29 \pm 3,19$  балів та  $13,65 \pm 14,35$  балів відповідно). Середній бал за MIDAS складав  $3,82 \pm 21,87$  бали, що вказує на середню втрату працездатності пацієнтів через напади ГБ. Провівши аналіз моторних шкал, було виявлено, що чоловіки з МС виконували моторне тестування (9НРТ та 25FWT) повільніше у порівнянні з жінками з МС ( $p < 0,05$ ). Пацієнти з РПМС виконували моторне тестування швидше, ніж пацієнти з ПМС ( $p < 0,05$ ). Пацієнти з коморбідною мігренню отримали кращі результати за 9НРТ ( $22,85 \pm 5,13$  с) ніж пацієнти з коморбідним ГБН ( $31,14 \pm 16,02$  с),  $p < 0,05$ , такі ж результати отримано при порівнянні даних тестування 25FWT ( $5,77 \pm 2,49$ с для РПМС та  $21,52 \pm 49,12$  с для ПМС). Прямий позитивний кореляційний зв'язок виявлено між тривалістю МС та тестом 25FWT ( $r = 0,414$ ,  $p < 0,001$ ), тривалістю ГБ та 25FWT ( $r = 0,209$ ,  $p = 0,017$ ), між тривалістю МС та показником 9НРТ ( $r = 0,395$ ,  $p < 0,001$ ). Виявлено, що маніфест коморбідного первинного ГБ у старшому віці погіршував показники моторних шкал [СІ: 0,026; 0,030 у 9НРТ; СІ: 0,026; 0,032 у 25FWT]. Довша тривалість ГБ статистично достовірно підвищувала бал за шкалою EDSS [СІ: 0,706; 0,711], а також вищим бал EDSS був серед пацієнтів з коморбідною мігренню чи ГБН у порівнянні з групою пацієнтів без коморбідного первинного ГБ,  $p < 0,05$ . Вищий бал за оцінкою тесту SDMT тримали пацієнти з РПМС, довша тривалість МС та коморбідного первинного погіршувала показник SDMT ( $p < 0,05$ ). Такі дані, в свою чергу, демонструють негативний вплив первинного ГБ на когнітивну здатність пацієнтів з МС.

**Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора: [32, 39, 140, 141, 142]**

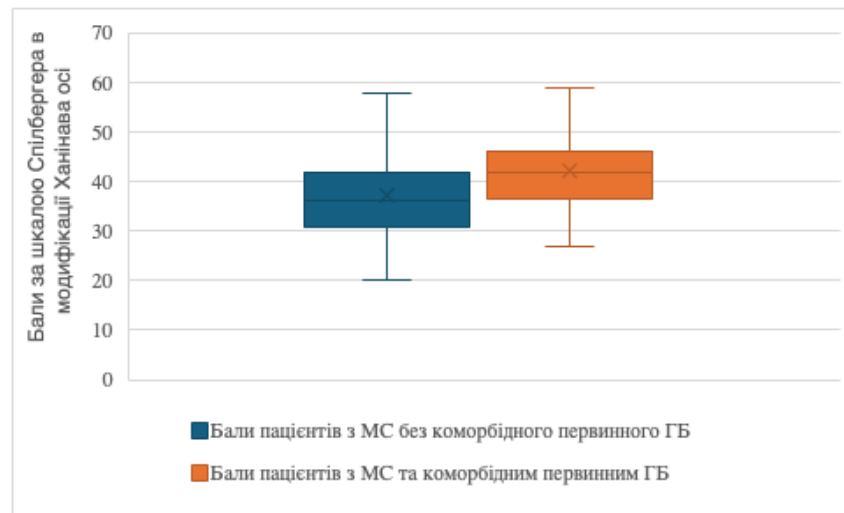
## **РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНИХ ТА СОЦІАЛЬНИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ПАЦІЄНТІВ З МНОЖИННИМ СКЛЕРОЗОМ ТА КОМОРБІДНИМ ПЕРВИННИМ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ**

Згідно з сучасними даними досліджень, близько третини пацієнтів з МС страждають на супутні тривожні чи депресивні розлади, що імовірно пов'язано з наявністю хронічного захворювання та відсутністю патогенетичного лікування [50,51,52]. Деякі дослідники вважають зв'язок між депресією та тривогою серед пацієнтів з МС достатньо контроверсійним [50,78]. Зрештою, на появу тривожно-депресивних симптомів може мати вплив багато факторів, таких як вік пацієнтів, тривалість захворювання, тип перебігу, соціальний статус, наявність роботи чи сімейний статус [50,83]. Втома є окремим симптомом МС та має окрему оцінку за балом у системі оцінювання за шкалою ступеню інвалідизації EDSS [84,85]. Пацієнти з МС часто скаржаться на відчуття втомленості навіть без ознак об'єктивного прогресування чи без наявних об'єктивних симптомів загострення. Та відчуття втоми має важливе значення в оцінці соціальної адаптації та якості життя пацієнтів з МС [84].

У цьому розділі ми проаналізували кореляційні зв'язки психоемоційних порушень та втоми серед пацієнтів з МС з та без коморбідного первинного ГБ.

### **4.1 Поширеність тривоги, депресії та втоми серед пацієнтів з МС та коморбідним первинним ГБ**

Оцінка рівня тривоги виконана за шкалою Спілбергера в модифікації Ханіна, де визначалася ситуативна тривожність. Характеристика рівня тривоги серед усіх обстежених пацієнтів з МС в залежності від наявності первинного ГБ представлена на рис. 4.1.

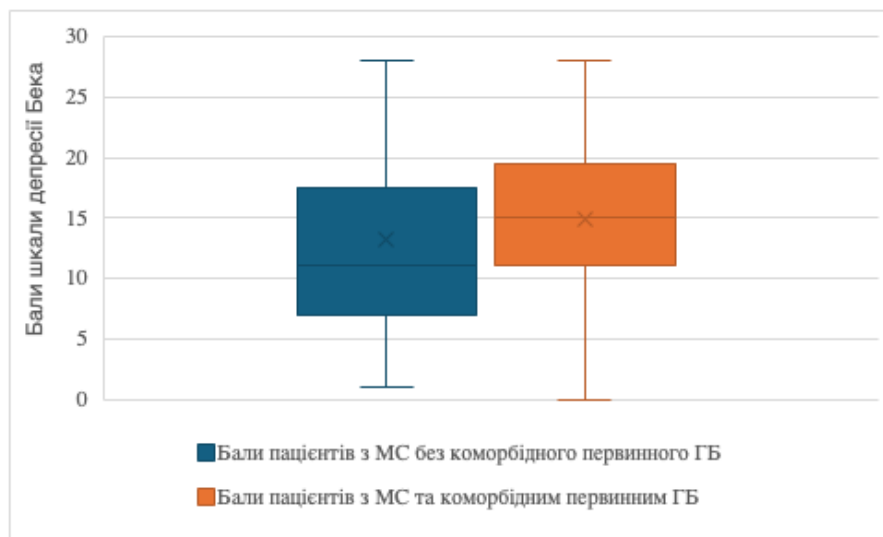


**Рис. 4.1** Рівень тривоги у пацієнтів з МС в залежності від наявності первинного ГБ

Середнє значення рівня ситуативної тривожності склало  $40.22 \pm 8.89$  балів. Такий показник згідно оцінки за шкалою Спілбергера-Ханіна відповідає середньому ступеню тривоги. Це є свідченням того, що велика частка обстежених пацієнтів з МС мала легкий та середній ступінь вираженості тривоги. Серед жінок рівень ситуативної тривоги був на рівні  $41.25 \pm 9.3$ , що вказує на помірний рівень тривоги. Серед чоловіків бал складав  $38.4 \pm 7.85$ , що відповідає теж помірному рівню тривоги. Таким чином результат ступеню тривожності між статтю показує, що жінки з МС показали дещо вищий рівень тривожності у порівнянні з чоловіками, проте різниця між групами не є статистично-значущою ( $p > 0,05$ ).

Було проведено порівняння рівня тривожності між групами з коморбідним первинним ГБ та без нього (див. Рис. 4.1). Було виявлено, що пацієнти з МС без коморбідного первинного ГБ отримали показник  $37.42 \pm 9.31$  балів, натомість пацієнти з МС з коморбідним первинним ГБ показали результат  $42.41 \pm 7.94$  балів, що відповідає помірному рівню тривожності. Варто відмітити, що пацієнти з первинним коморбідним ГБ отримали вищі показники тривожності, що при порівнянні груп виявилось статистично-значимим ( $p < 0,01$ ).

Оцінка рівня депресії виконана за шкалою Бека. Характеристика рівня депресії серед усіх обстежених пацієнтів з МС в залежності від наявності первинного ГБ представлена на рис. 4.2.

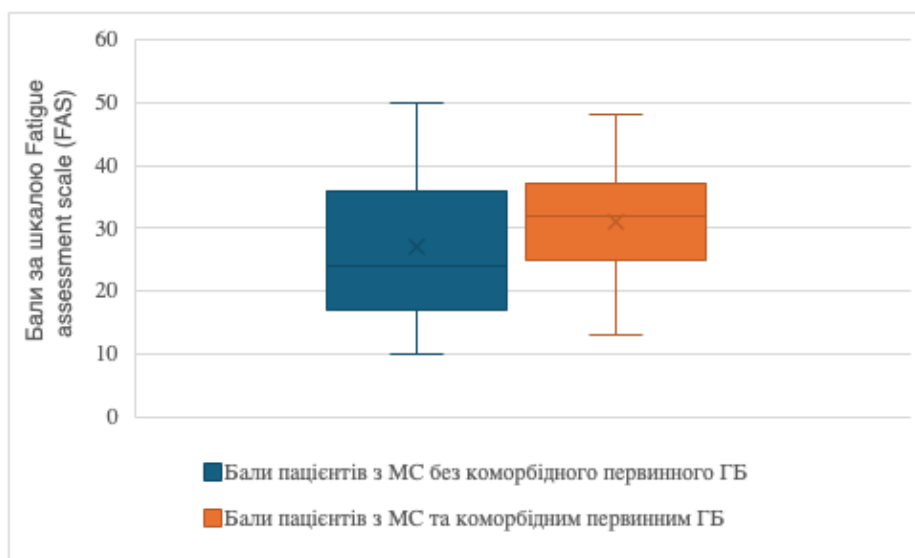


**Рис. 4.2** Рівень депресії у пацієнтів з МС в залежності від наявності первинного ГБ

Рівень депресії серед пацієнтів з МС склав  $14.15 \pm 7.58$  балів - такий показник згідно оцінки за шкалою Бека відповідає легкому ступеню депресії. Це є свідченням того, що у великої частки обстежених пацієнтів з МС депресія була або легкою у клінічній вираженості, або взагалі відсутня; проте частина пацієнтів показала помірний ступінь депресії (рис. 4.2). Серед жінок рівень депресії був на рівні  $14.94 \pm 7.94$  балів, що вказує на перехідний рівень між легким та середнім ступенем депресії. Серед чоловіків бал складав  $12.77 \pm 6.75$ , що відповідає легкому рівню депресії. Таким чином результат ступеню депресії між статтю показує, що жінки з МС показали вищий показник ступню депресії у порівнянні з чоловіками, що є схожим з даними, отриманими при аналізі тривоги, проте при порівнянні груп не виявлено статистично-достовірної різниці ( $p > 0,05$ ).

Було проведено порівняння рівня депресії між групами з коморбідним первинним ГБ та без нього (див. Рис. 4.2). Було виявлено, що група пацієнтів з МС та коморбідним первинним ГБ отримала  $14.95 \pm 6.80$  балів, а без коморбідного первинного ГБ -  $13.14 \pm 8.43$  балів, що відповідає легкому ступеню депресії. Незважаючи на те, що у групи з присутнім ГБ показник депресії дещо вищий і є на межі між легким та середнім ступенем, статистично порівняння між групами не показало достовірності ( $p > 0,05$ ).

Було проаналізовано рівень втоми серед пацієнтів з МС згідно оцінки за шкалою FAS (див. Рис. 4.3). Згідно отриманих даних, було виявлено, що пацієнти з МС показали рівень значної втоми -  $29.22 \pm 9.89$  балів. Серед жінок показник втоми складав  $30.04 \pm 8.86$  балів, серед чоловіків -  $27.81 \pm 11.41$  балів, що свідчить про значну втому. Такі результати вказують, що рівень втоми по балах є дещо вищим у порівнянні з чоловіками, проте не знайдено достовірної статистичної різниці між статтю. Також було проаналізовано групи пацієнтів з МС з та без коморбідного первинного ГБ. У пацієнтів з МС та коморбідним первинним ГБ рівень втоми склав  $30,97 \pm 8.53$  балів, у групи без коморбідного первинного ГБ втома була на рівні  $26.96 \pm 11.07$  балів, що відповідає рівню значної втоми. Було знайдено статистично достовірну різницю між групами ( $p=0,02$ ), адже згідно отриманих результатів можна припустити, що коморбідний первинний ГБ може мати вплив на посилення втоми серед пацієнтів з МС.



**Рис. 4.3** Рівень втоми у пацієнтів з МС

Середні значення отриманих оцінок згідно проаналізованих шкал було наведено у таблиці 4.1.

**Таблиця 4.1**

**Показники рівнів депресії, тривоги та втоми серед різних типів перебігу МС в залежності від присутності коморбідного первинного ГБ**

Тип перебігу МС	Тривога	Депресія	Втома
-----------------	---------	----------	-------

## Продовження таблиці 4.1

РРМС (n=98)	40.15±8.71	13,61±7.57	27.18±8.73**
- з коморбідним первинним ГБ (n=56)	42.2±7.30*	14.8±6.88	30.7±7.50*
- без коморбідного первинного ГБ (n=42)	37.4±9.73*	12.0±8.21	23.3±9.01*
ПМС (n=32)	40.44±9.55	15.81±7.49	35.34±10.73**
- з коморбідним первинним ГБ (n=17)	43.1±9.99;*	15.4±6.73	34.1±10.91
- без коморбідного первинного ГБ (n=15)	37.4±8.33*	16.33±8.49	36.73±10.73

Примітка: \* $p < 0,05$  між групами з коморбідним первинним Гб та без нього;  
\*\* $p < 0,01$  - між групами РРМС та ПМС.

Показники у пацієнтів з РРМС відповідали помірному рівню тривоги (40.15±8.71 балів), легкому рівню депресії (13,61±7.57 балів), значному рівню втоми (27.18±8.73 балів). У пацієнтів з ПМС середні значення по опитувальнику оцінки тривоги було схожими з РРМС: рівень тривоги був помірним (40.44±9.55 балів), проте рівень депресії виявився вищим - відповідає середньому ступеню депресії (15.81±7.49 балів); сильна втома (35.34±10.73 балів). Як видно з табл. 4.1, статистично-достовірною виявилася різниця між групами РРМС та ПМС у порівнянні значення втоми ( $p < 0,01$ ), де серед пацієнтів з ПМС рівень втоми перевищував такий серед пацієнтів з РРМС. Показники рівня тривоги та депресії при порівнянні не показали статистично-значущої різниці ( $p > 0,05$ ).

Оцінюючи групи пацієнтів з та без коморбідного первинного ГБ, можна побачити, що статистично-значущою виявилася різниця оцінки тривоги та втоми. У пацієнтів з РРМС рівень тривоги відповідав середньому, проте дещо вищими були показники у пацієнтів з ГБ. Рівень втоми серед пацієнтів з РРМС був в межах значної, проте достовірна різниця виявлена між групами з та без первинного коморбідного ГБ - серед пацієнтів з ГБ показник втоми був значно вищим ( $p < 0,01$ ). Оцінюючи дані груп з ГБ серед пацієнтів з ПМС виявлено, що статистично-достовірною є різниця показників тривоги, яка знаходиться на межі помірної у обох груп, та дещо перевищує значення у пацієнтів з присутнім ГБ

( $p < 0,05$ ). Цікавим виявилось спостереження серед пацієнтів з ПМС та коморбідним первинним ГБ, де показники депресії та втоми були дещо нижчими у порівнянні з групою без ГБ. Проте така відмінність не виявилася статистично-достовірною.

Було проаналізовано зв'язок таких характеристик як вік пацієнтів з МС, тривалість хвороби, вік початку та тривалість первинного ГБ з рівнями депресії, тривоги та втоми. Ці дані представлені в таблиці 4.2.

**Таблиця 4.2**

**Взаємозв'язок показників тривоги, депресії та втоми з основними характеристиками МС та коморбідного первинного ГБ**

Показники	Тривога		Депресія		Втома	
	r	p	r	p	r	p
Вік пацієнта, роки	0,02	0,78	0,14	0,09	0,38**	0,01**
Вік початку МС, роки	0,03	0,66	0,02	0,80	0,16	0,06
Тривалість МС, роки	-0,11	0,09	0,17*	0,05*	0,34**	0,01**
Вік початку ГБ, роки	0,26**	0,003**	0,15	0,07	0,28**	0,01**
Тривалість ГБ, роки	0,18*	0,04*	0,079	0,37	0,19*	0,02*

Примітка: \* - статистично-достовірна кореляція при  $p < 0,05$ ; \*\* - статистично-достовірна кореляція при  $p < 0,01$ .

Було проаналізовано дані з таблиці 4.2, де видно, що є прямий статистично достовірний взаємозв'язок рівня тривоги з віком початку коморбідного первинного ГБ ( $r=0,26$ ;  $p=0,003$ ) і тривалістю ГБ ( $r=0,18$ ;  $p=0,04$ ), а депресії із тривалістю МС ( $r=0,17$ ;  $p=0,05$ ). Щодо рівню втоми, то цей показник чітко корелював з віком пацієнтів ( $r=0,38$ ;  $p=0,01$ ), тривалістю основного захворювання ( $r=0,34$ ;  $p=0,01$ ), віком початку ГБ ( $r=0,28$ ;  $p=0,01$ ) та тривалістю ГБ ( $r=0,19$ ;  $p=0,02$ ).

Найбільшої сили прямий взаємозв'язок встановили між рівнем втоми та віком пацієнтів і тривалістю МС. Отримані результати свідчать про те, що рівні втоми зростають у зрілому віці та при довшій тривалості захворювання, що пов'язано і з прогресуванням МС. Рівень депресії також виявився вищим у пацієнтів з тривалим

перебігом МС. Рівень тривоги був пов'язаний прямим кореляційним зв'язком з присутністю ГБ. Виявлено, що пацієнти з пізнім початком ГБ та його довшою тривалістю виявляли вищі показники тривоги.

Було оцінено, як тривога, депресія та втома пов'язані з характеристиками інтенсивності коморбідного первинного ГБ. Дані зв'язку тривоги, депресії та втоми з характеристиками інтенсивності ГБ представлені в таблиці 4.3.

**Таблиця 4.3**

**Взаємозв'язок показників тривоги, депресії та втоми з характеристиками інтенсивності ГБ**

Показники	Тривога		Депресія		Втома	
	r	p	r	p	r	p
ВАШ	0,22**	0,01**	0,09	0,27	0,16	0,06
МакГілла	0,25**	0,004**	0,07	0,37	0,14	0,10
МІДАС	0,28**	0,001**	0,14	0,10	0,14	0,09

Примітка: \*\* - статистично-достовірна кореляція при  $p < 0,01$ .

Як видно з таблиці 4.3, порівняння рівня депресії та втоми з показниками інтенсивності коморбідного первинного ГБ не показало статистично-достовірного кореляційного зв'язку, хоча рівень втоми прямо корелює з показником інтенсивності ВАШ ( $r=0,16$ ;  $p=0,06$ ). Проте було статистично доведено прямий кореляційний взаємозв'язок з рівнем тривоги та усіма показниками інтенсивності ГБ: ВАШ ( $r=0,22$ ;  $p=0,01$ ), МакГілла ( $r=0,25$ ;  $p=0,004$ ) та МІДАС ( $r=0,28$ ;  $p=0,001$ ). Такі результати демонструють, що при інтенсивному відчутті ГБ рівень ситуативної тривоги зростає, а от рівень депресії може залежати від, власне, самого сприйняття та психоемоційного статусу пацієнта. Варто припустити, що підвищена інтенсивність ГБ таки може посилювати відчуття втоми.

Було проаналізовано дані пацієнтів з різними видами коморбідного первинного ГБ. Показники представлено у таблиці 4.4.



Таблиця 4.4

**Показники рівнів депресії, тривоги та втоми серед різних типів  
коморбідного первинного ГБ**

Показники	Тривога	Депресія	Втома
Мігрень	42.86±9.14*	14.91±6.53	30.0±7.60*
ГБН	41.77±5.91*	15.0±7.29	32.33±9.65*
Коморбідний первинний ГБ загалом	42.41±7.94	14,95±6.80	30.97±8.53

Примітка: \* -  $p < 0,05$  при порівняння показників між групами ГБ

Згідно отриманих даних рівень тривоги у пацієнтів з мігренню та ГБН відповідав помірному, та показник тривоги у пацієнтів з мігренню виявився статистично-достовірно вищим у порівнянні з групою пацієнтів з ГБН. Рівень депресії є практично однаковим серед пацієнтів з мігренню та ГБН, проте він є межовим між легким та помірним ступенем депресії. Щодо рівня втоми, то її показним є достовірно вищим у групі пацієнтів з ГБН у порівнянні з групою пацієнтів з мігренню, та відповідає рівню значної втоми.

Було проаналізовано зв'язок таких характеристик як бал EDSS, результати моторних шкал 9HPT, 25FWT та когнітивного тесту SDMT з рівнями депресії, тривоги та втоми. Ці дані представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

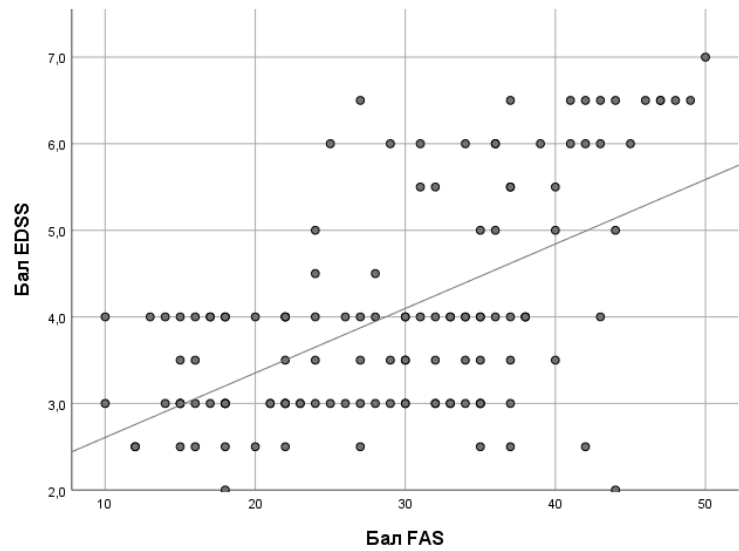
**Взаємозв'язок показників тривоги, депресії та втоми з моторними  
шкалами, балом EDSS та SDMT**

Показники	Тривога		Депресія		Втома	
	r	p	r	p	r	p
EDSS	0,12	0,15	0,29**	0,001**	0,57**	<0,001**
25FWT	0,01	0,84	0,20*	0,025*	0,34**	<0,001**
9HPT	0,02	0,76	0,23**	0,008**	0,43**	<0,001**
SDMT	0,06	0,45	-0,07	0,41	-0,28**	0,001**

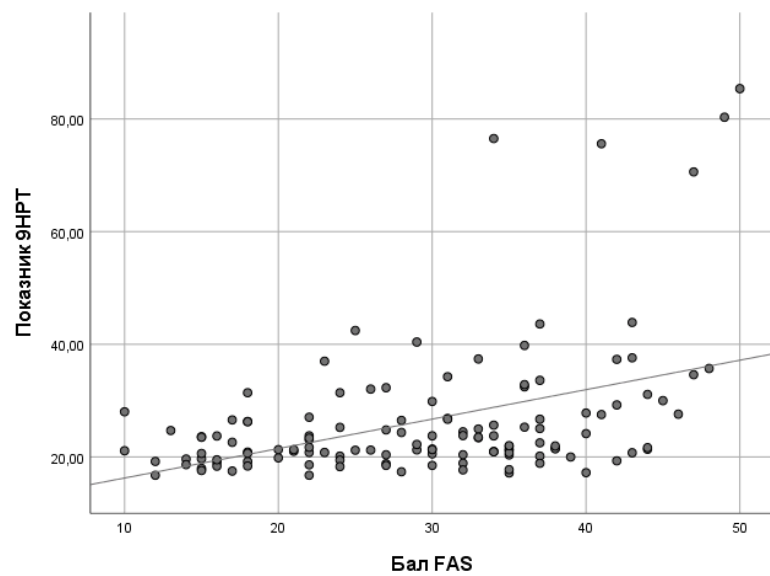
Примітка: \* - статистично-достовірна кореляція при  $p < 0,05$ ; \*\* - статистично-достовірна кореляція при  $p < 0,01$ .

Згідно представлених результатів у таблиці 4.5 статистично-достовірним є прямий кореляційний зв'язок між рівнем депресії та показниками 9НРТ ( $r=0,23$ ;  $p=0,001$ ), 25FWT ( $r=0,20$ ;  $p=0,025$ ) та балом EDSS ( $r=0,29$ ;  $p=0,001$ ). Встановлено, що чим вищим був бал EDSS, що вказує на ступінь інвалідизації пацієнта з МС, збільшувався ступінь вираженості депресії. Також при довшому виконанні моторних тестів 9НРТ та 25FWT, що є моніторинговими показниками для оцінки прогресування МС, бал депресії був вищим. Такі результати пояснюють, що ступінь інвалідизації та прогресування МС має неабиякий вплив на емоційно-вольову сферу пацієнтів з МС та при прогресуванні захворювання це може збільшити ризик появи депресії. При оцінці кореляційних зв'язків для показника тривоги не було знайдено статистично-значущої залежності.

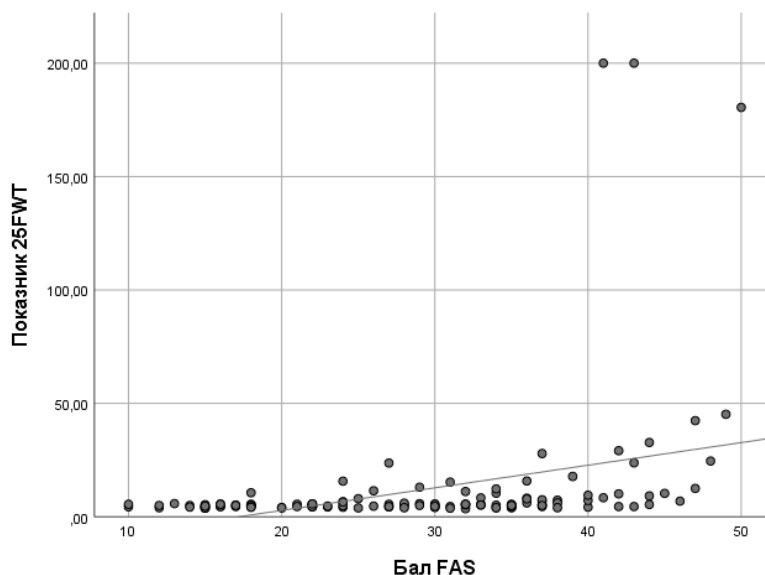
Рівень втоми за шкалою FAS статистично достовірно показав кореляційний зв'язок з усіма досліджуваними показниками. Було продемонстровано, що прямий кореляційний зв'язок середньої сили знайдено між балом втоми та балом EDSS ( $r=0,57$ ;  $p < 0,001$ ), а також показниками 9НРТ ( $r=0,43$ ;  $p < 0,001$ ) та 25FWT ( $r=0,34$ ;  $p=0,001$ ). Обернений кореляційний зв'язок описано між балом втоми та когнітивним тестом SDMT ( $r=-0,28$ ;  $p=0,001$ ). Такі дані свідчать про те, що вираженість втоми була залежною від ступеня інвалідизації та прогресування МС та збільшується при наростанні неврологічного дефіциту. Також виявлено, що зниження когнітивної оцінки за SDMT було відмічено у пацієнтів з вищим рівнем втоми. Тому втома може мати негативний вплив на результат когнітивного тестування у пацієнтів з МС. Візуалізація когнітивного зв'язку між втомою та показниками оцінки інвалідності, прогресування та когніції зображено на рисунках 4.4, 4.5, 4.6, 4.7.



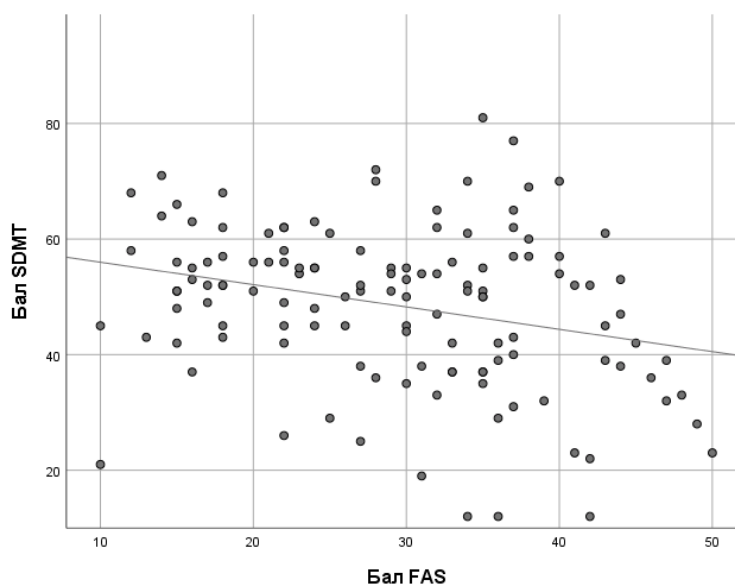
**Рис. 4.4** Кореляційний зв'язок між рівнем втоми за шкалою FAS та балом EDSS ( $r=0,57$ ;  $p<0,001$ ) у пацієнтів з МС



**Рис. 4.5** Кореляційний зв'язок між рівнем втоми за шкалою FAS та показником 9НРТ ( $r=0,43$ ;  $p<0,001$ ) у пацієнтів з МС



**Рис. 4.6** Кореляційний зв'язок між рівнем втоми за шкалою FAS та показником 25FWT ( $r=0,34$ ;  $p=0,001$ ) у пацієнтів з МС



**Рис. 4.7** Кореляційний зв'язок між рівнем втоми за шкалою FAS та балом SDMT ( $r=-0,28$ ;  $p=0,001$ ) у пацієнтів з МС

#### **4.2 Взаємозв'язок між соціальними факторами та рівнями тривоги, депресії та втоми серед пацієнтів з МС**

Продемонстрували основні соціальні фактори, які потенційно могли б мати важливе значення у формуванні відношення до коморбідного первинного ГБ та

структури якості життя. Один з факторів аналізу був рівень освіти. Пацієнтів було розділено на три групи, де 16.2 % (n=21) мали середньою освіту, 50.8 % (n=66) - неповну вищу і 33.1 % (n=43) - вищу освіту. Наступним фактором була наявність роботи у пацієнтів, де їх було розподілено на дві групи: де 53.8 % (n=68) були працевлаштовані, 47.7 % (n=62) - не працювали. Також ми проаналізували місце проживання пацієнтів. 73.8 % (n=96) пацієнтів з МС проживали у містах, а 26.2 % (n=34) проживали у селищах чи селах. Було оцінено сімейний статус пацієнтів з МС: 33.8 % (n=44) були самотні; 50.8 % (n=66) були одружені або у стосунках; 15.4% (n=20) були розлучені. Результати, отримані внаслідок аналізу описаних вище соціальних факторів та їх порівняння з рівнями тривоги, депресії та втоми серед пацієнтів з МС не показали статистично значущої відмінності серед груп. Медіанні значення по групах наведено нижче. Проте статистично достовірним виявлено обернений кореляційний зв'язок між рівнем втоми та працевлаштуванням пацієнтів з МС ( $r=-0.23$ ;  $p=0.01$ ). Пацієнти, які не працюють, мають вищий рівень втоми ( $31.54 \pm 10.57$  балів) у порівнянні з пацієнтами з МС, які працюють ( $27.1 \pm 8.83$  балів). Це може бути пов'язано з тим, що пацієнтам з високим рівнем втоми важче знайти роботу, тим більше вищий рівень втоми згідно аналізу був характерний для пацієнтів з ПМС.

Медіанний показник втоми був найвищим у пацієнтів, які одружені, - 32 бали [12; 50], найнижчі у пацієнтів без стосунків - 28 балів [10; 48]. Показники втоми серед пацієнтів, які проживають у містах чи селах\селищах, істотно не відрізнялися (Me - 30,0 балів і 31,5 балів відповідно) і теж відповідають рівню значної втоми. Серед груп по рівню освіти найвищий показник втоми був у пацієнтів з середньою освітою - 36 балів [13; 50] та відповідав сильній втомі, найнижчим був показник у групи з вищою освітою - 27.5 балів [12; 44]. Проте різниця між групами не була статистично-достовірною ( $p>0,05$ ).

Було проаналізовано показники тривоги. Медіанний показник тривоги був найнижчим у пацієнтів, які одружені, - 38 балів [30; 67], найвищі показники були у пацієнтів без стосунків - 42 бали [26; 66]. Дещо вищим був показник тривоги серед пацієнтів, що живуть у містах, - 40,5 балів [20; 67], у порівнянні з пацієнтами, які

проживають у селах чи селищах, - 38,5 балів [26; 63]. Серед груп по рівню освіти найвищий показник тривоги спостерігався у пацієнтів з вищою освітою - 40 балів [20; 65], найнижчий - у пацієнтів з середньою освітою - 37 балів [28; 49]. Рівень тривоги серед пацієнтів, які працюють та не працюють, істотно не відрізнявся (Me - 40 балів та 39 відповідно). Між групами не було виявлено статистично-достовірної різниці ( $p > 0,05$ ).

Було проаналізовано показники депресії. При порівнянні груп пацієнтів згідно їх сімейного статусу, місця проживання, наявності роботи та освіти рівень депресії був на медіанному рівні 14-15 балів (легкий ступінь депресії) без істотної різниці у показниках, відповідно без статистично-достовірної різниці ( $p > 0,05$ ).

**Резюме.** Отже, аналізуючи психологічні та соціальні фактори пацієнтів з МС, було визначено наступне:

- рівень тривоги серед пацієнтів з МС відповідав помірному ступеню, за присутності коморбідного первинного ГБ показники тривоги були вищими порівнянні з групою без ГБ ( $p < 0,01$ ). Пізніший початок ГБ та його довша тривалість були пов'язані з вищими показниками тривоги ( $p < 0,01$ ). Усі досліджувані показники інтенсивності ГБ прямо корелювали з показником рівня тривоги ( $p < 0,01$ ). Була встановлена різниця між мігренню та ГБН по ступеню тривоги, де пацієнти з мігренню мали вищий бал ( $p < 0,05$ ). Не знайдено кореляційного зв'язку між показниками оцінки моторної та когнітивної функцій пацієнтів з МС.

- рівень депресії серед пацієнтів з МС відповідав легкому ступеню без статистично достовірної різниці між групами з та без коморбідного первинного ГБ; встановлено зв'язок між тривалістю МС та рівнем депресії ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,05$ ). Встановлено, що рівень депресії залежав від показників 9НРТ ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,001$ ), 25FWT ( $r = 0,20$ ;  $p = 0,025$ ) та балу EDSS ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,001$ ).

- рівень втоми серед пацієнтів з МС був значним та вищим у групі з коморбідним первинним ГБ ( $p = 0,02$ ), серед пацієнтів з ПМС у порівнянні з РРМС ( $p < 0,01$ ), серед пацієнтів з ГБН у порівнянні з мігренню ( $p < 0,05$ ). Рівень втоми прямо корелював з віком пацієнтів ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,01$ ) та тривалістю МС ( $r = 0,34$ ;

$p=0,01$ ). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між втомою та балом EDSS ( $r=0,57$ ;  $p<0,001$ ), показниками 9HPT ( $r=0,43$ ;  $p<0,001$ ), 25FWT ( $r=0,34$ ;  $p=0,001$ ). Обернений кореляційний зв'язок описано між балом втоми та когнітивним тестом SDMT ( $r=-0,28$ ;  $p=0,001$ ).

- такі соціальні фактори як рівень освіти, наявність роботи, місце проживання чи сімейний статус не мали статистично значущого впливу на рівні тривоги та депресії. Було знайдено обернений кореляційний зв'язок між рівнем втоми та наявністю роботи у пацієнтів з МС ( $r=-0.23$ ;  $p=0.01$ ).

**Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора: [51,52]**

## **РОЗДІЛ 5. НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЗБУДЛИВОСТІ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПАЦІЄНТІВ З МНОЖИННИМ СКЛЕРОЗОМ ТА КОМОРБІДНИМ ПЕРВИННИМ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ**

У цьому розділі було проаналізовано показники інтракортикального інгібування та фасилітації між півкулями кори головного мозку у пацієнтів з МС та коморбідним первинним головним болем. Проведено порівняння показників збудливості кори між різними видами первинного ГБ (мігрень та ГБН) та різними типами перебігу МС (рецидивуючо-ремітуючим, первинно- та вторинно-прогресивним), статтю та віком пацієнтів, тривалістю захворювання та часом його початку, тривалістю ГБ. Виконано протокол парної транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС), детально описаний у розділі 2 “Методи та матеріали дослідження”.

### **5.1 Оцінка ефектів динаміки та паралелізму між показниками збудливості кори головного мозку серед пацієнтів з множинним склерозом**

Серед 130 пацієнтів з МС було отримано усну згоду на проведення обстеження згідно протоколу парної ТМС у 96 пацієнтів. Серед 96 пацієнтів, яким було проведено обстеження, пацієнти з РРМС склали 79 % (n=76), пацієнти з ПМС - 21 % (n=20), коморбідний первинний головний біль був присутній у 61 % пацієнтів (n=59).

Дані, отримані в ході обстеження парної ТМС, зображено у таблиці 5.1 та 5.2

**Таблиця 5.1**

**Огляд середніх значень отриманих показників збудливості кори шляхом парної транскраніальної магнітної стимуляції серед різних типів перебігу РС**

Показник	РРМС (n=76)	ПМС (n=20)	Усі пацієнти з РС (n=96)
MT, %	41.98±8.75	50.65±12.36	43.79±9.17
АМЕР, мВ	2.04±1.73	1.38±1.05	1.9±1.63



## Продовження таблиці 5.1

MEP1, мВ	1.17±1.16	0.64±0.73	1,06±1,10
MEP2, мВ	1.57±1.4	0.87±0.88	1.43±1.40
MEP3, мВ	3.35±2.41	2.18±1.95	3.10±2.36
MEP4, мВ	4.47±2.84	3.22±2.88	4.20±2.88
SICI 1, MEP1 %	66.62±49.24	46.52±34.21	46.10±48.89
SICI 2, MEP2 %	92.26±83.84	62.27±36.55	63.51±76.38
SICF 1, MEP3 %	209.47±203,22	153.63±60.70	146.1±180.43
SICF 2, MEP4 %	278.54±194.42	234.65±117.95	198.94±195.92

*Примітка:* МС - множинний склероз; МТ - моторний поріг у спокої; АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу; ISI - міжстимульний інтервал; MEP1 - моторний викликаний потенціал з ISI - 2 с; MEP2 - моторний викликаний потенціал з ISI - 3 с; MEP3 - моторний викликаний потенціал з ISI - 12 с; MEP4 - моторний викликаний потенціал з ISI - 15 с; SICI 1 - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с; SICI 2 - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с; SICF 1 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с; SICF 2 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с.

**Таблиця 5.2**

**Огляд середніх значень отриманих показників збудливості кори шляхом парної транскраніальної магнітної стимуляції серед пацієнтів з МС з коморбідним первинним головним болем та без нього**

Показник	МС без коморбідного первинного ГБ (n=37)	МС+коморбідний первинний ГБ (n=59)	
		Мігрень (n=38)	ГБН (n=21)

Продовження таблиці 5.2

MT, %	45.7±10.55	41.45±8.8	34.0±11.39
AMEP, мВ	1.23±0.74	2.30±1.73	1.65±1.05
MEP1, мВ	1.18±1.23	1.09±1.14	0.72±0.27
MEP2, мВ	1.6±1.55	1.47±1.40	1.13±0.96
MEP3, мВ	3.41±2.28	3.22±2.68	1.74±1.47
MEP4, мВ	4.43±2.81	4.38±2.99	1.44±2.86
SICI 1, %	69.27±41.77	66.88±58.07	42.34±24.43
SICI 2, %	93.49±65.89	91.0±100.31	63.79±35.22
SICF 1, %	209.94±101.74	217.57±269.94	140.81±54.56
SICF 2, %	294.42±201.27	277.59±187.55	210.46±116.45

*Примітка:* МС - множинний склероз; ГБ - головний біль; ГБН - головний біль напруги; MT - моторний поріг у спокої; АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу; ISI - міжстимульний інтервал; MEP1 - моторний викликаний потенціал з ISI - 2 с; MEP2 - моторний викликаний потенціал з ISI - 3 с; MEP3 - моторний викликаний потенціал з ISI - 12 с; MEP4 - моторний викликаний потенціал з ISI - 15 с; SICI 1 - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмуванням/інгібування з ISI - 2 с; SICI 2 - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмуванням/інгібування з ISI - 3 с; SICF 1 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с; SICF 2 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с.

Для визначення динаміки показників MEP з різними ISI та показників MEP у %, що відображають значення SICI та SICF було виконано профільний аналіз. Головною метою застосування профільного аналізу стало дослідження істотних відмінностей в динаміці амплітуди MEP у основних групах пацієнтів з РРМС та ПМС, з та без коморбідного первинного ГБ, в залежності від ступеня інвалідності

за шкалою EDSS, у порівнянні когнітивних функцій та ступеню втоми серед пацієнтів з МС.

Аналіз включав вивчення ефектів рівнів, тобто порівняння інтегрованих в часі рівнів МЕР у порівнюваних групах досліджуваних. Традиційна методологія клінічних висновків саме базується на ефектах рівнів. Проте за реальних характеристик хворих в умовах клінічної практики ситуація відрізняється. Важливою відмінністю є те, що різні групи пов'язані між собою, напр., пацієнти з коморбідним первинним ГБ можуть мати вищі значення на шкалах втоми і інвалідизації та нижчі значення на когнітивній шкалі. Це призводить до зміщення оцінок МЕР за ефектами рівнів. Тому ми включили аналіз ефектів динаміки і ефектів паралелізму, зважаючи на панельний характер організації даних.

Аналіз динаміки свідчить про незалежну від характеристик досліджуваних та змішувальних факторів зміну значень МЕР з часом. Відокремлення ефекту динаміки є надзвичайно важливим. Якщо ефект несуттєвий, можна говорити про резистентність значень МЕР до будь-яких впливів, спрямованих на їх нормалізацію. Ефекти паралелізму свідчать про особливості динаміки значень МЕР у різних групах досліджуваних, за різних схем ведення пацієнта і являються основними для ствердження достовірності відмінностей значень МЕР за різних характеристик досліджуваних та схем впливу.

Як аналітичний фрейм дослідження використаний профільний аналіз, розроблений в 2001 році американськими статистами (Barbara G. Tabachnick & Linda S. Fidell, 2001) як модифікація багатомірного коваріаційного аналізу з повторними вимірами.

Статистичні складові оцінки ефектів рівнів враховують міжгрупову суму квадратів **S<sub>bg</sub>** та суму квадратів помилки **S<sub>er</sub>**, відповідні усереднені суми квадратів (**ES<sub>bg</sub>**, **ES<sub>er</sub>**) та оцінку достовірності ефектів (**F**), які розраховані за формулами:

$$S_{bg} = n \sum_j (Y_j - \bar{Y})^2 \quad (1)$$

$$\text{Ser} = \sum_i \sum_j (\bar{Y}_{ij} - \bar{Y}_j)^2 \quad (2)$$

$\bar{Y}$  - середнє значення характеристики досліджуваного у вибірці;

$\bar{Y}_j$  - середнє значення характеристики у j-й групі досліджуваних;

$\bar{Y}_{ij}$  - середнє значення клінічної характеристики у i-го досліджуваного в j-й групі;

n-розмір вибірки;

**ESbg=Sbg/DF;**

**ESer= Ser/DF;**

**F=ESbg/ESer;**

**DF**-число ступенів свободи.

Статистичні складові оцінки ефектів динаміки враховують внутрішню групову матрицю суми квадратів/коваріаційних добутків  $S_{wg}$ , а також вектор середніх послідовних різниць значень динаміки клінічних характеристик  $\Delta M$  та оцінку достовірності ефектів (**F**). Матриця  $S_{wg}$  являється сумою n індивідуальних матриць виду:

$$(\Delta Y_i - \Delta M_j) \bullet (\Delta Y_i - \Delta M_j)' \quad (3)$$

$\Delta Y_i$  - вектор послідовних різниць значень динаміки значень МЕР i-го досліджуваного;

$\Delta M_j$  - вектор середніх послідовних різниць значень динаміки МЕР у j-й групі.

Тестова статистика достовірності ефектів **F** розрахована за формулою:

$$\frac{n - k - p + 2}{p - 1} n \bullet \Delta M' \bullet S_{wg}^{-1} \bullet \Delta M \quad (4)$$

n-розмір вибірки (130 у дослідженні);

k-кількість порівнюваних груп;

p-кількість повторних вимірів значень MEP, включена в аналіз (у нашому випадку - 5: AMEP, SICI1, SICI2, SICF1, SICF2).

DF (число ступенів свободи) дорівнювали відповідно  $n-k-p+2$  та  $p-1$ .

Статистичні складові оцінки ефектів паралелізму враховують міжгрупову та внутрішню групову матриці суми квадратів/коваріаційних добутків  $S_{bg}$  і  $S_{wg}$ , та оцінки достовірності ефектів ( $\Lambda$ ,  $F$ ).  $S_{wg}$  розраховується як сума індивідуальних матриць, що отримуються за формулою (3).  $S_{bg}$  розраховувалася як :

$$(\Delta M - \Delta M_j) \bullet (\Delta M - \Delta M_j)' \quad (5)$$

$\Delta M$  - вектор середніх послідовних різниць значень динаміки amplitude motor evoke potential

$\Delta M_j$  - вектор середніх послідовних різниць значень динаміки amplitude motor evoke potential в j-й групі.

Тестова статистика достовірності ефектів  $\Lambda$  (Wilks statistic in output) розраховувалася за формулою:

$$\frac{|S_{wg}|}{|S_{wg} + S_{bg}|}$$

Наведені значення  $F$  розраховані як апроксимація тестової статистики достовірності ефектів  $\Lambda$ .

Споріднені з Wilks'  $\Lambda$  є наступні задіяні статистики:

Pillai's (trace)  $V$  розраховувався за формулою:

$$V = trace(S_{bg} (S_{bg} + S_{wg})^{-1}) = \sum_{i=1}^s \frac{\lambda_i}{1 + \lambda_i}$$

$\lambda_i$  – i-й корінь матриці  $S_{bg} S_{wg}^{-1}$

Hotelling-Lawley (trace)  $H$  розраховувався за формулою:

$$H = trace(S_{bg} S_{wg}^{-1}) = \sum_{i=1}^s \lambda_i$$

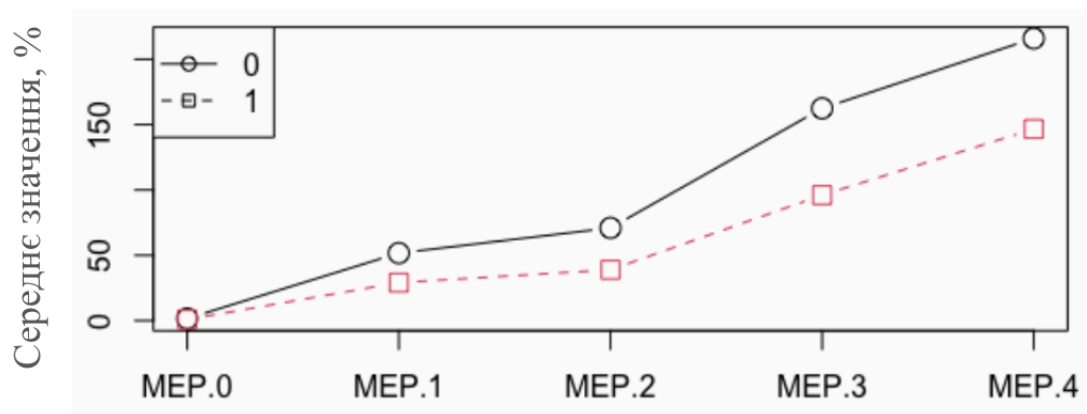
Roy's (largest root)  $R$  розраховувався за формулою:

$$R = \sum_{i=1}^s \frac{\lambda_{\max}}{1 + \lambda_{\max}}$$

$\lambda_{\max}$  – перший (найбільший) корінь матриці  $S_{bg}S_{wg}^{-1}$

Для детальнішого вивчення пов'язаних з динамікою ефектів (динаміки та паралелізму) ми розглядали як лінійний тренд, так і квадратичний, на основі поділу матриць суми квадратів/коваріаційних добутків на незалежні, що вихоплюють лінійні та квадратичні зміни за аналізом контрастів (Barbara G. Tabachnick & Linda S. Fidell, 2001). Причиною стала можливість як лінійного, так і більш складного ступеневого ефекту впливів на динаміку значень МЕР.

Оцінивши показники АМЕР та МЕР у пацієнтів з РРМС (n=76) та ПМС (n=20), було виявлено статистично значущу різницю у динаміці показників при обстеженні парної ТМС (див. Рис. 5.1). Варто відмітити, що динаміка показників МЕР була залежною від типу перебігу МС, а саме пацієнти з прогресуючими формами МС мали значно нижчі показники міжкортикального інгібування (МЕР.1, МЕР.2) та фасилітації (МЕР.3, МЕР.4) у порівнянні з групою пацієнтів з РРМС (p=0,036). Такий результат може свідчити про паралельні процеси нейродегенеративного ураження при МС, що є у перевазі серед пацієнтів з ПМС.

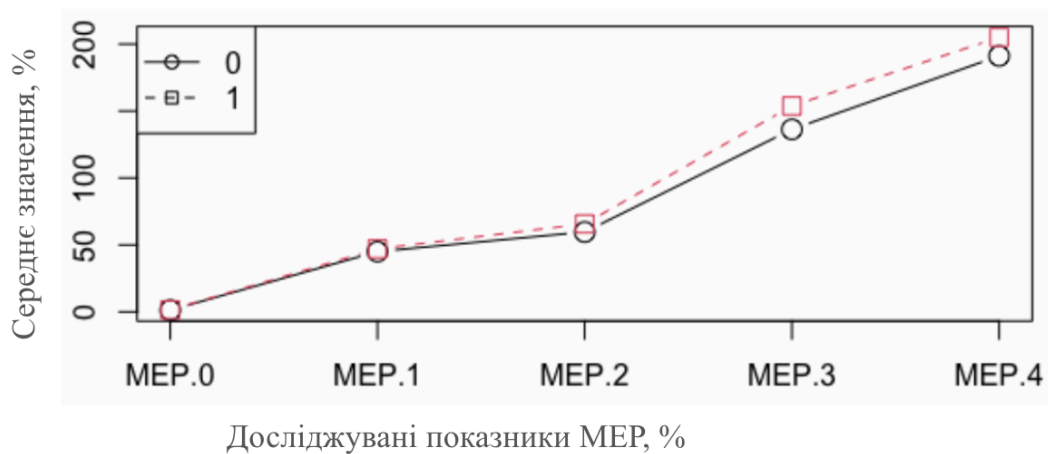


Досліджувані показники МЕР, %

**Рис. 5.1** Профільний аналіз моторних викликаних потенціалів серед двох досліджуваних груп, де 0 - група показників обстежуваних з рецидивуючо-реміючим множинним склерозом; 1 - група показників обстежуваних

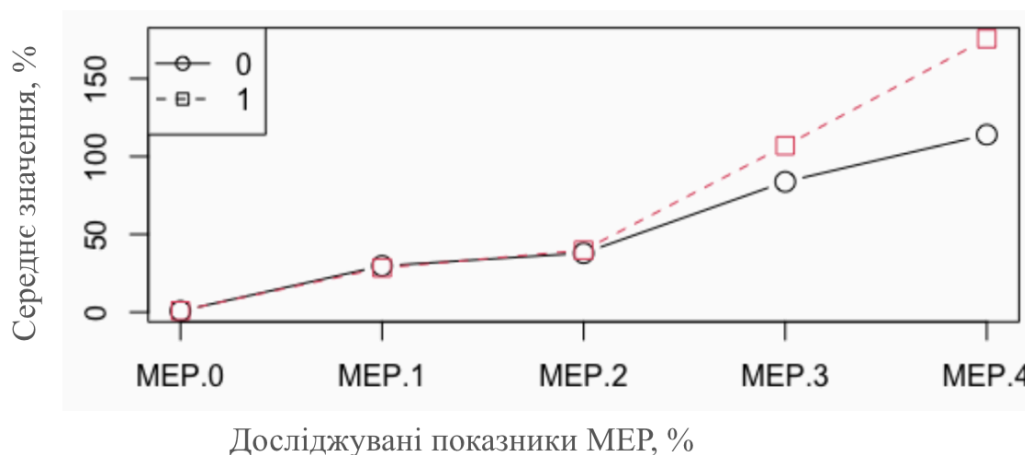
з прогресуючим множинним склерозом; МЕР.0 = АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу; МЕР.1 (%) - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с; МЕР.2 - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с; МЕР.3 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с; МЕР.4 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с.

Проте, порівнявши групи пацієнтів з (n=59) та без коморбідного первинного ГБ та МС (n=37), у пацієнтів з первинним коморбідним ГБ показники збудливості кори головного мозку були дещо нижчими, ніж у групи без ГБ, проте ефекти динаміки та паралелізму не були підтвержені (див. Рис. 5.2). Тому присутність первинного коморбідного ГБ не мала впливу на ефекти рівнів (динаміки та паралелізму) показників міжкортикального інгібування та фасилітації серед пацієнтів з МС ( $p>0,05$ ).



**Рис. 5.2** Профільний аналіз моторних викликаних потенціалів серед двох досліджуваних груп, де 0 - група показників обстежуваних з МС без коморбідного первинного ГБ; 1 - група показників обстежуваних з МС з первинним коморбідним ГБ; МЕР.0 = АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу; МЕР.1 (%) - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с; МЕР.2 - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с; МЕР.3 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с; МЕР.4 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с.

Враховавши такі результати, було проаналізовано вибірку обстежуваних в залежності від типу перебігу МС та наявності коморбідного первинного ГБ. Таким чином порівнювалася група пацієнтів з ПМС з коморбідним ГБ (n=13) та без коморбідності (n=7), а також група пацієнтів з РРМС та коморбідним первинним ГБ (n=46) і без нього (n=30). Було отримано цікаві дані у групі з ПМС, де ефект динаміки виявився статистично незначущим ( $p>0,05$ ), проте ефект паралелізму показав статистично-достовірне значення ( $p<0,01$ ). На рис. 5.3 видно, що у групі пацієнтів з ПМС показники інтракортикальної фасилітації були залежними від присутності коморбідного первинного ГБ. Парна стимуляція показала, що рівень збудливості кори у пацієнтів з ПМС та коморбідним первинним ГБ на стимуляції з довшим ISI показав статистично-значущий вищий патерн розвитку міжпівкульної фасилітації у порівнянні з пацієнтами з ПМС без коморбідного первинного ГБ. Серед груп з РРМС з та без коморбідного первинного ГБ не було виявлено ефектів рівнів динаміки чи паралелізму ( $p>0,05$ ), що продемонстровано на рис. 5.4. Таким чином, присутність коморбідного первинного ГБ не мала впливу на патерн збудливості кори при парній стимуляції серед обстежуваних з РРМС.

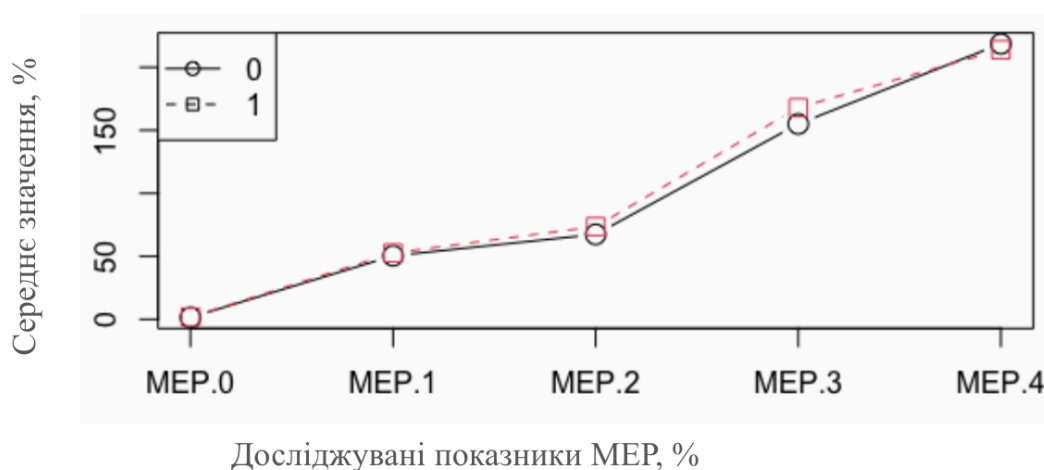


**Рис. 5.3** Профільний аналіз моторних викликаних потенціалів серед двох досліджуваних груп, де 0 - група показників обстежуваних з ПМС без коморбідного первинного ГБ; 1 - група показників обстежуваних з ПМС з первинним коморбідним ГБ; МЕР.0 = АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу; МЕР.1 (%) - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне

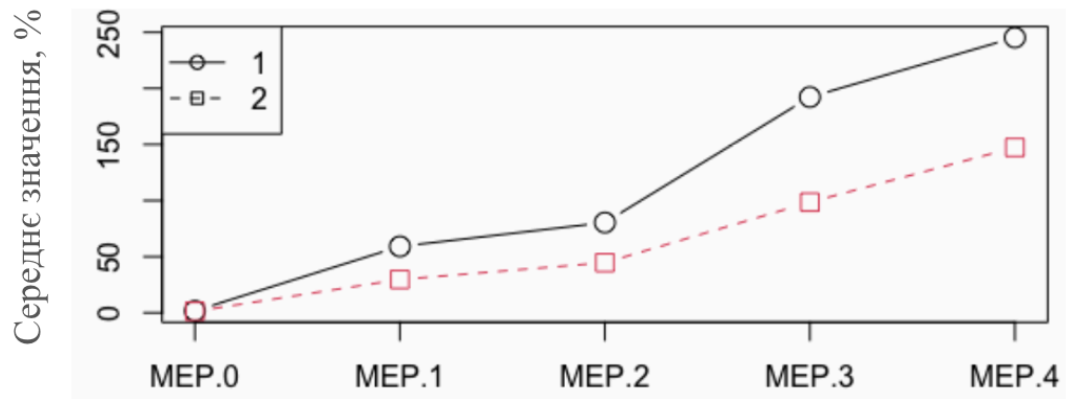


гальмування/інгібування з ISI - 2 с; МЕР.2 - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с; МЕР.3 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с; МЕР.4 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с.

Було проаналізовано пацієнтів з МС та коморбідним первинним ГБ, виділивши дві основні групи первинного ГБ: мігрень (n=38) та ГБН (n=21), було чітко визначено ефект динаміки між цими групами (p=0,02). Таким чином було показано, що вид первинного ГБ мав вплив на значення показників МЕР: пацієнти з коморбідною мігренню показали вищі, а отже кращі, значення показників збудливості кори у порівнянні з групою пацієнтів з коморбідним ГБН (див. Рис. 5.5). Вочевидь, це пов'язано з поширеністю ГБН у вибірці серед пацієнтів з ПМС, а мігрени - серед пацієнтів з РРМС.



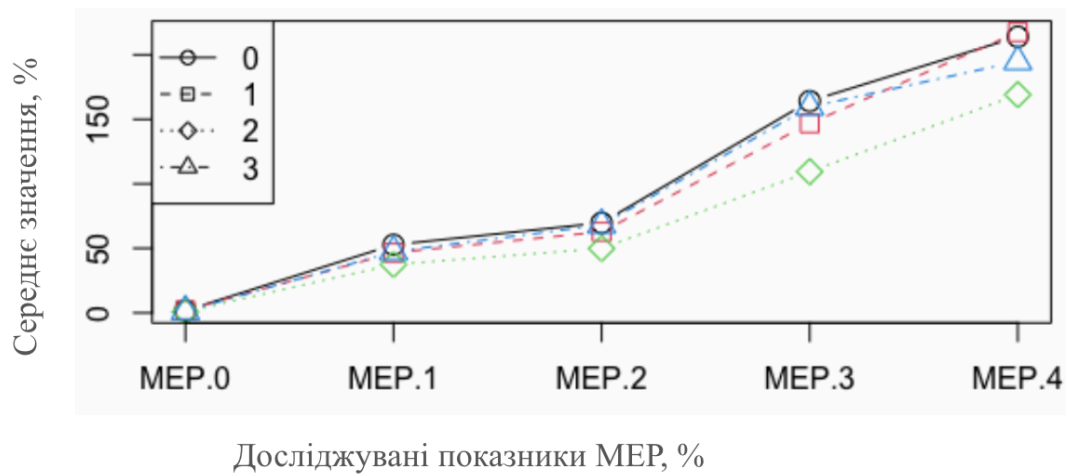
**Рис. 5.4** Профільний аналіз моторних викликаних потенціалів серед двох досліджуваних груп, де 0 - група показників обстежуваних з РРМС без коморбідного первинного ГБ; 1 - група показників обстежуваних з РРМС з первинним коморбідним ГБ; МЕР.0 = АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу; МЕР.1 (%) - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с; МЕР.2 - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с; МЕР.3 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с; МЕР.4 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с.



Досліджувані показники MEP, %

**Рис. 5.5** Профільний аналіз моторних викликаних потенціалів серед двох досліджуваних груп, де 1 - група показників обстежуваних з МС та мігренню; 2 - група показників обстежуваних з МС та головним болем напруги (ГБН); MEP.0 = АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу; MEP.1 (%) - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с; MEP.2 - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с; MEP.3 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с; MEP.4 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с.

Було проаналізовано дані збудливості кори в залежності від балу шкали EDSS серед 4 груп пацієнтів. Група I складала пацієнтів з МС з балом EDSS від 0 до 4.0 без коморбідного первинного ГБ (n=29); група II складала пацієнтів з МС з коморбідним первинним ГБ та балом EDSS від 0 до 4.0 (n=46); група III складала пацієнтів з МС без коморбідного первинного ГБ та балом EDSS > 4.0 (n=8); група IV складала пацієнтів з МС з коморбідним первинним ГБ та балом EDSS > 4.0 (n=13). На рис. 5.6 видно, що група 3 та 4 мали найнижчі показники міжкортикального інгібування та фасилітації, проте при профільному аналізі не виявлено статистично-значущого результату ( $p > 0,05$ ).

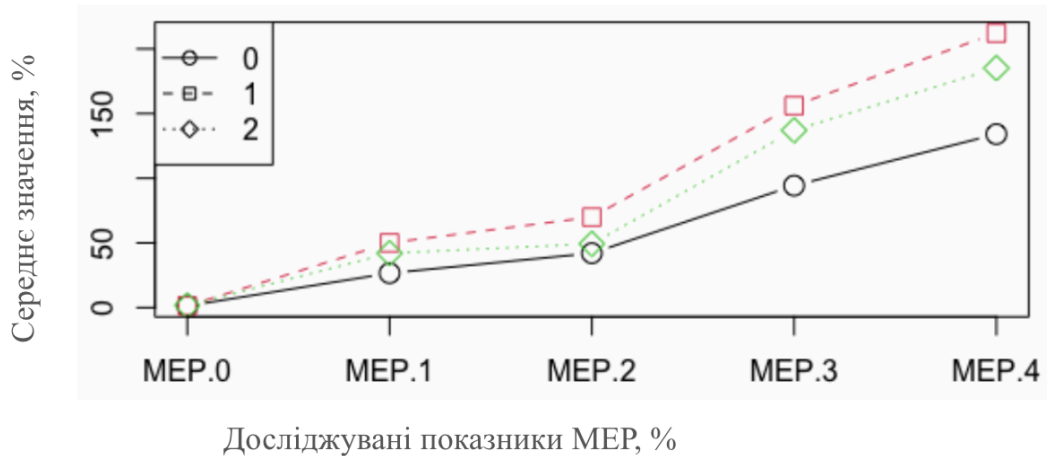


**Рис. 5.6** Профільний аналіз моторних викликаних потенціалів серед чотирьох досліджуваних груп, де 0 - I група; 1 - II група; 2 - III група; 3 - IV група; MEP.0 = АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу; MEP.1(%) - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с; MEP.2 - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с; MEP.3 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с; MEP.4 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с.

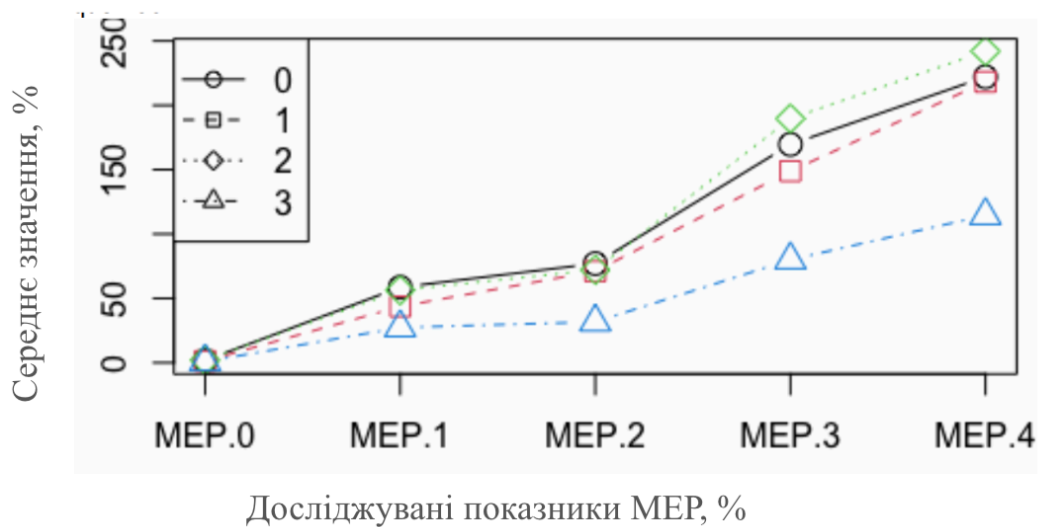
Для аналізу когнітивних функцій серед пацієнтів з МС та їх впливу на показники збудливості кори пацієнтів було поділено на три підгрупи в залежності від набраних балів при оцінці за шкалою SDMT: I підгрупа -  $\leq 30$  балів ( $n=6$ ); II підгрупа - 31-60 балів ( $n=70$ ); III підгрупа -  $> 61$  балів ( $n=20$ ). Було виявлено, що пацієнти з I підгрупи показали найнижчі показники міжкортикального інгібування та фасилітації (рис. 5.7), проте таке спостереження не було статистично підтверджено ( $p>0,05$ ).

Аналізуючи показники втоми за шкалою FAS та даними парної ТМС, пацієнтів було розділено на 4 підгрупи в залежності від отриманих балів: I підгрупа -  $<22$  балів ( $n=25$ ); II підгрупа - 22-30 балів ( $n=28$ ); III підгрупа - 31-36 ( $n=27$ ); IV підгрупа -  $>36$  балів ( $n=16$ ). Статистично-достовірно було підтверджено ефект динаміки між підгрупами, де пацієнти з низьким рівнем втоми мають вищі показники міжкортикальної збудливості та фасилітації у порівнянні з пацієнтами, які відмічають високий рівень втоми згідно FAS ( $p=0,02$ ) (рис. 5.8). Таким чином

втома мала вплив на нейрофізіологічне збудження та інгібування між півкулями головного мозку у пацієнтів з МС та її посилення погіршувало показники збудливості, що безпосередньо вплинуло на виконання моторних функцій у пацієнтів.



**Рис. 5.7** Профільний аналіз моторних викликаних потенціалів серед трьох досліджуваних груп, де 0 - I підгрупа; 1 - II підгрупа; 2 - III підгрупа; МЕР.0 = АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу; МЕР.1 (%) - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с; МЕР.2 - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с; МЕР.3 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с; МЕР.4 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с.



**Рис. 5.8** Профільний аналіз моторних викликаних потенціалів серед чотирьох досліджуваних груп, де 0 - I група; 1 - II група; 2 - III група; 3 - IV група; МЕР.0 =

АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу; МЕР.1(%) - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с; МЕР.2 - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с; МЕР.3 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с; МЕР.4 - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с.

## **5.2 Оцінка відмінності варіацій між показниками збудливості кори головного мозку серед пацієнтів з множинним склерозом**

Для розуміння варіативності показників, отриманих в результаті парної ТМС було використано метод оцінки відмінності варіацій. Варіація ознаки визначається через суму відхилень від середньої арифметичної. Серед усіх мір варіації найбільш спроможною і загальнозживаною мірою є середньоквадратичне відхилення (часто зживають дефініцію сигми) і його квадрат, статистика відома як дисперсія.

Загальнозживаним методом порівняння дисперсій ознаки в різних сукупностях є критерій відношення дисперсій Фішера. Критерій оснований на тому, що співвідношення дисперсій ознаки у різних сукупностях наслідують розподіл Фішера з ступенями свободи, що відповідають зменшеним на одиницю розмірам сукупностей. Фактично розподіл Фішера ґрунтується на співвідношенні двох статистик (випадкових величин), які мають гамма розподіли. Дисперсії на великих гомогенних вибірках мають саме гамма розподіл.

Широке застосування тесту, однак, має суттєві вади, як то внутрішні гетерогенності сукупностей, малий розмір вибірок, що призводить до відхилення розподілів порівнюваних дисперсій від гамма розподілу, що звичайно обмежує застосування критерію Фішера.

Наступним важливим моментом є неспівставність порівнюваних вибірок за змішувальними та основними ознаками, що, таким чином, призводить до зміщення ефектів і тестів.

Ще однією менш розвинутою в теорії статистики обставиною є оцінки порівнюваних ефектів в рамках однієї концептуальної моделі, з огляду на те, що оцінювання ефектів краще проводити інтегровано з оцінками інших ефектів, що можуть вплинути на оцінку ефектів, які нас цікавлять, в нашому випадку дисперсій.

### Структура моделі оцінки дисперсій

Загальне визначення моделі - це лінійна багатofакторна авторегресія першого порядку (AR1) з гетероскедастичною дисперсією.

Загальна структура моделі наступна:

$$Y_{ti} \sim N\left(\alpha_t + \sum_{k=1}^K \beta_k X_{kti} + \phi_i Y_{(t-1)i}, \sigma_{jt}^2\right) \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \alpha_t &\sim N(0, 200); \\ y_0 &\sim N(0, 200); \\ \beta_k &\sim N(0, 20); \\ \phi_i &\sim N(0, 10); \\ \sigma_{jt}^2 &\sim \text{Gamma}(0.1, 0.01); \end{aligned} \quad (2)$$

t – час (моменти спостереження 1,2,...,5)

i – № пацієнта (1,2,...,130)

$\alpha_t$  – константа часова (1,2,...,5)

$\beta_k$  – коефіцієнт регресії k-го фактора

$\phi_i$  – коефіцієнт авторегресії i-го профілю

$\sigma_{jt}^2$  – дисперсія j-ї групи на моменті спостереження t

$X_{kti}$  – значення k-го фактора i-го пацієнта на момент t

$Y_{ti}$  – значення показника (MEP% або MEP, mV)

$\sim N(\cdot)$  – семплінг з нормального розподілу

$\sim \text{Gamma}(\cdot)$  – семплінг з гамма розподілу

$\sim U(\cdot)$  – семплінг з уніформного розподілу

Важливими для включення в модель факторами вимірюваної гетерогенності порівнюваних сукупностей стали:

1. X1 - Тип перебігу МС
  - 0 - рецидивуючо-ремітуючий,
  - 1 - прогресуючий,
2. X2 - Головний біль - Присутність головного болю
  - 0 - ні,
  - 1 - так,
3. X3 - Вид первинного головного болю
  - 0 - немає
  - 1 - мігрень
  - 2 - головний біль напруги
4. X4 - EDSS - шкала інвалідності

5. X5 - Cognitive scale - бал за шкалою SDMT
6. X6 - Fatigue score - бал за шкалою FAS

Слід пояснити термін і необхідність включення в модель факторів вимірюваної гетерогенності порівнюваних сукупностей. Справа у тому, що дисперсія показників, вочевидь, буде відрізнятися у розрізі окремих градацій вказаних факторів, а особливо на їх різних комбінацій. Наприклад, при порівнянні дисперсій значень МЕР при ремітуючому та прогресуючому перебігу структура градацій інших факторів ( $X_1, X_2, \dots, X_6$ ) у масиві досліджуваних з ремітуючим та прогресуючим перебігом може значно відрізнятися, так як процес, який вивчається, має певний паттерн. Термін “вимірювана гетерогенність” вжитий для розрізнення з не вимірюваною, яка може обумовлюватися сполученням інших факторів, які не увійшли в дослідження, і ряд з них є дійсно безпосередньо не вимірюваними, напр., індивідуальна спроможність чи схильність генерувати МЕР за однакових умов. Невимірювана гетерогенність оцінювалась і відсіювалась через індивідуальні профілі авторегресії, оцінені індивідуальними коефіцієнтами  $\phi_i$ .

Загальна структура моделі складається з рівнянь системи (1) і (2), причому (1) складає функцію правдоподібності, а (2) - апіорні розподіли параметрів. МСМС (Markov Chain Monte Carlo) алгоритми об'єднують ці складові і на їх основі розраховуються апостеріорні розподіли параметрів моделі з їх характеристиками. Апіорні розподіли нами підбрані так, щоб в комбінації з (1) вони не змінювали свого виду розподілу, тобто були кон'югантними (conjugate sampling) з (1), що значно збільшує ефективність семплінгу значень параметрів моделі. Наприклад, апостеріорний розподіл коефіцієнтів регресії  $\beta_k$  буде теж нормальний, як і апіорного розподілу за функції правдоподібності утвореної (1) нормальним законом розподілу, фактично результируючий апостеріорний розподіл є комбінацією двох зважених нормальних розподілів, вагами є обернені стандартні відхилення (сигми). Апостеріорний розподіл коефіцієнтів авто регресії  $\phi_i$  теж нормальний і отримується як кон'югантний з нормальних розподілів (1) і (2). Те ж стосується і часових констант  $\alpha_i$ .

Апостеріорний розподіл дисперсій теж кон'югантний з апіорним, (комбінація гамма розподілу з нормальним дає гамма розподіл), тобто описується гамма розподілом.

*МСМС оцінювачі (семплери).*

Зважаючи на кон'югантний характер апостеріорних розподілів використаний блоковий семплер Гіббса (block Gibbs sampler). Загальна концепція класичного оцінщика полягає в максимізації функції правдоподібності  $f(y|\theta, x)$  шляхом знаходження похідних першого порядку за вектором шуканих параметрів  $\theta$  і оцінки останніх знаходяться з системи диференціальних рівнянь:

$$\frac{\partial f(y|\theta, x)}{\partial \theta} = 0$$

Одна з переваг МСМС оцінщиків в тому, що вони використовують на додаток до функції правдоподібності також інформацію про параметри  $\theta$  з попередніх досліджень у вигляді розподілів параметрів  $f(\theta)$  у вигляді

$$f(\theta | y, x) \propto f(y | \theta, x) \cdot f(\theta)$$

тобто оцінює апостеріорний розподіл параметрів  $\theta$  на основі узагальнення апіорної інформації  $f(\theta)$  і даних дослідження  $f(y|\theta, x)$ . Саме тому що функція  $f(y|\theta, x) \cdot f(\theta)$ , як правило, не має закритого виразу, і, отже, недиференційована, застосовують семплери МСМС. Ми використали найбільш вживаний семплер Гіббса (Gibbs sampler).

Семплер Гіббса оснований на повному умовному постеріорному розподілу  $f(\theta_j | \theta_{\setminus j}, y)$ , де  $\theta_{\setminus j} = (\theta_1, \dots, \theta_{j-1}, \theta_{j+1}, \dots, \theta_d)$ . Згенеровані у такий спосіб нові значення параметрів  $\theta$  завжди приймаються алгоритмом. Зручність ще й у тому, що нові значення генеруються з однорозмірних розподілів. Так, на кроці  $t$  алгоритму значення параметрів  $\theta_1^{(t)}, \dots, \theta_p^{(t)}$  генеруються як послідовність :



$$\begin{aligned}
\theta_1^{(t)} &\sim f(\theta_1 | \theta_2^{(t-1)}, \theta_3^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\
\theta_2^{(t)} &\sim f(\theta_2 | \theta_1^{(t)}, \theta_3^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\
\theta_3^{(t)} &\sim f(\theta_3 | \theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \theta_4^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\
&\vdots \\
\theta_j^{(t)} &\sim f(\theta_j | \theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \dots, \theta_{j-1}^{(t)}, \theta_{j+1}^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\
&\vdots \\
\theta_p^{(t)} &\sim f(\theta_p | \theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \dots, \theta_{p-1}^{(t)}, \mathbf{y}).
\end{aligned}$$

Алгоритм семплера Гіббса має два кроки:

1. Вводяться початкові значення параметрів  $\theta^{(0)}$
2. На кроках  $t = 1, \dots, T$ :
  - а. встановлюють  $\theta = \theta^{(t-1)}$
  - б. для  $j = 1, \dots, d$  генерують нові значення  $\theta'_j$  з пропозиційного розподілу  $f(\theta_j | \theta_{\setminus j}, \mathbf{y})$
  - в. оновлюють  $\theta^{(t)} = \theta'$

Як початкові значення для МСМС оцінщика семипараметричної фрейлті моделі на першому кроку семплера ми використали оцінки класичного PL оцінщика семипараметричної РН моделі.

### **Реалізація оцінювачів в програмному середовищі статистичної аналітичної системи R**

Ми проводили аналіз моделі (1), (2) в пакетах статистичної аналітичної системи R для Mac OS X FAQ, версія 3.1.0 2014-04-10, R.app 1.64 на базі платформи Mac OS X 10.9, архітектура 64-bit Intel Core i7, а саме - використаний пакет «RSTAN».

Аналітичний програмний модуль для аналізу моделі написано мовою stan, як різновиди WinBUGS, що є аббревіатурою виразу Bayesian inference using Gibbs (software). Розрахунок параметрів моделей здійснювався з використанням семплера Гіббса. Для діагностики конвергенції використані тести Гюке (Geweke's Z) та Хейделберга-Велча (Heidelberg - Welch halfwidth test, H-W).

Попередня підготовка даних, а також дослідження конвергенції в ланцюгах Маркова здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 3.1.0 на основі пакету «CODA». Усі наведені нижче у розділі графічні зображення теж створені в середовищі R (пакети «GRAPHICS» та «GGPLOT2»). Тексти програмних модулів разом з деталізацією застосування наведений в Додатку Г. Він працює в середовищі R. Для цього його слід скопіювати у новостворений файл скрипту. З середовища R частина коду обробляється процесором RSTAN, який активується з передачею даних через функції *stan\_model()*, безпосередній семплінг параметрів здійснюється функцією *sampling()* пакету «RSTAN» системи R. Результати симуляцій повертаються в середовище R у вигляді об'єкта спеціального класу RSTAN (в тексті програмного модулю об'єкт позначено як «fitAR»).

### **Тестування відмінності варіацій**

Тестування відмінності варіацій здійснено базуючись на апостеріорних розподілах їх оцінок. Це більш потужний, валідний і робастний тест порівняно з класичним тестом Фішера. Справа у тому, що апостеріорний розподіл дисперсій реальних вимірів відрізняється від ідеального параметричного, скажімо,  $\chi^2$ -квадрат чи гамма  $\Gamma$ , як правило, значно складніший. Перевага МСМС моделювання у тому, що ми маємо не оцінки параметрів певного розподілу, а реальний розподіл статистики. Тому порівняння здійснювалося непараметрично за центилями апостеріорного розподілу дисперсії. Дисперсії є достовірно відмінними, коли їх 95%. Для зручності ми використали класичну форму графічного зображення розподілів бокс-віскер діаграми (Box&Whisker Plot).

### **Загальні результати аналізу**

З таблиць оцінок параметрів моделі (представлений опис їх апостеріорних розподілів на класичних центилях 0.025, 0.25, 0.5 (медіана), 0.75, 0.975. Якщо проміжки центилів 0.025 – 0.975 виключають нуль, регресійний ефект є достовірним. Таке тлумачення достовірності більш валідне і робастне порівняно з класичними  $Z$  чи  $t$  критеріями.

Про ефективність семплінгу оцінок параметрів свідчать значення останнього стовпчика таблиці (*n\_eff*), яка вказує на конвергенцію і ергодичність МСМС

ланцюга. Значення, що не перевищують 10000, вказують на гарне змішування і конвергенцію. За аналітикою моделі при виражених за модулем ефектах досягається уніформна геометрична конвергенція ланцюгів, згенерованих семплером Гіббса. Зважаючи на це, високі значення в останній колонці свідчать про неспроможність моделі до рафінованої генерації апостеріорного розподілу відповідного параметру моделі. Як вказувалося вище, ці значення підтримуються тестами Гюке (Geweke's Z) та Хейделберга-Велча (Heidelberg - Welch halfwidth test, H-W).

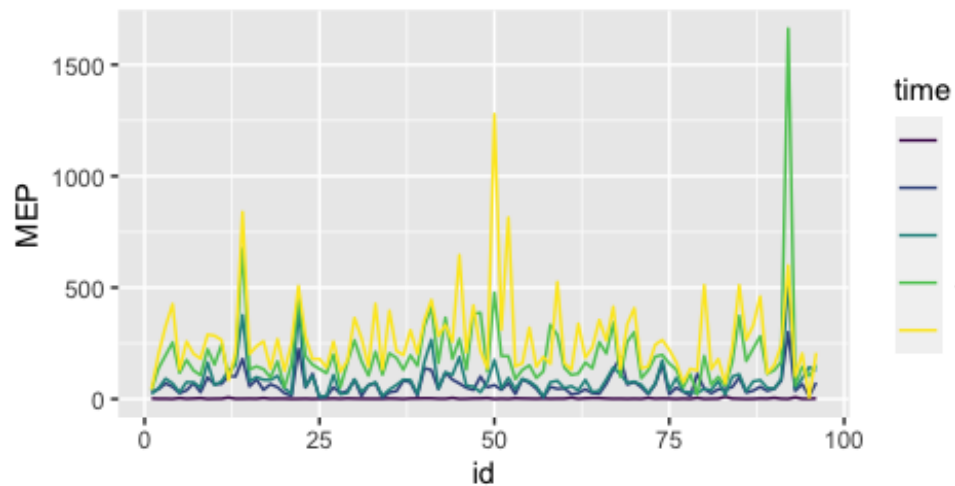
Важливим висновком з перегляду результатів моделювання є те, що фактично всі оцінки дисперсій (позначені  $\sigma_{[,]}$  чи  $\sigma_{[,]}$ ) зважаючи на розмірність масиву, гарно змішені в ланцюгах, ергодичні, тобто надійно оцінені моделлю.

Також очевидний ефект гетерогенності більшості факторів, ефекти яких виявилися достовірними.

Коефіцієнти авторегресії в переважній більшості є достовірними, що вказує на присутність неявної гетерогенності і доцільність врахування її в моделі. Для значень МЕР% авторегресія позитивна, тобто вищі значення попереднього в часі показника супроводжуються вищими значеннями наступного, тоді як для МЕР, mV, спостерігається обернена закономірність, тобто негативна авторегресія, а саме - вищі значення попереднього в часі показника супроводжуються нижчим послідовним значенням.

Загальний розподіл показників МЕР%, що відображають механізми інтракортикального інгібування та фасилітації в залежності від ISI, зображено на рис. 5.9.

Загалом варіативність показників АМЕР, МЕР1, %, МЕР 2, %, що відповідають SIC11 та SIC12 відповідно, є статистично-достовірною (див. Таб. 5.3), що показує збереження патерну інтракортикального гальмування кори серед пацієнтів з МС (див. Рис. 5.10), а що стосується МЕР3, %, МЕР 4, %, що відповідають SICF1 та SICF2 відповідно, варіативність цих даних не була статистично достовірною.



**Рис. 5.9** Загальний розподіл показнику MEP % серед обстежених пацієнтів (n=96)

**Таблиця 5.3**

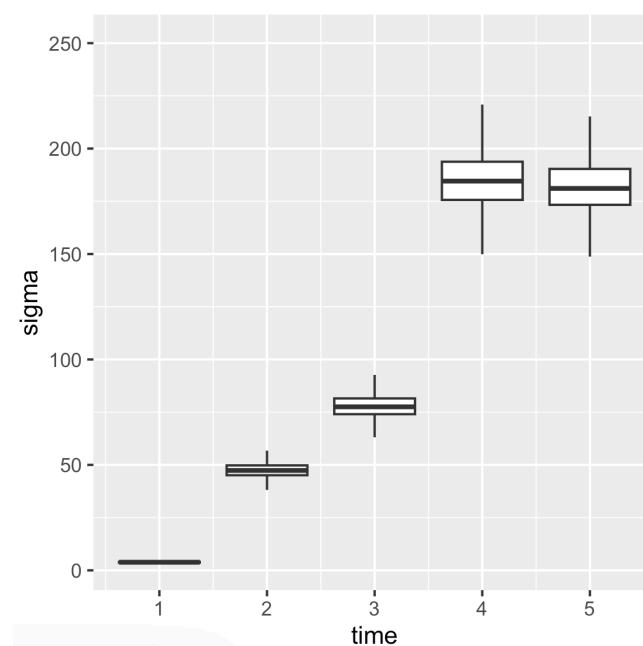
**Показники параметрів sigma статистичної моделі для визначення достовірності варіативності значень MEP, %**

	mean	se_mean	0,025	0,975	n_eff	Rhat
<b>sigma[1]</b>	3,860	0,005	<b>3,358*</b>	<b>4,471*</b>	2954,208	1,001
<b>sigma[2]</b>	47,487	0,068	<b>40,985*</b>	<b>54,653*</b>	2646,134	1,001
<b>sigma[3]</b>	77,968	0,105	<b>68,191*</b>	<b>89,877*</b>	2908,146	1,000
<b>sigma[4]</b>	185,099	0,269	<b>160,818*</b>	<b>213,660*</b>	2481,917	1,000
<b>sigma[5]</b>	182,221	0,234	159,025	209,346	3058,979	1,000

*Примітка:* \* -  $p < 0,05$ ; MEP, % - моторний викликаний потенціал; sigma [1] - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу; sigma [2] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с; sigma [3] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с; sigma [4] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с; sigma [5] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с.

Для оцінки впливу ступеню інвалідизації серед пацієнтів з МС на показники інтракортикального інгібування та фасилітації їх було розподілено на дві групи: 1

група - пацієнти з балом EDSS до 4 балів (n=75), 2 група - пацієнти з балом EDSS більше 4 балів (n=21). Не було виявлено статистично-достовірних змін варіативності між групами серед показників SICI1, SICI2, SICF2 (див. Таб. 5.4), проте зміна в часі показників SICF1 та АМЕР є достовірною [СІ:93,266;139,071; СІ:191,721; 286,023] серед двох порівнюваних груп, що показує початкову різницю амплітуд, які є значного нижчими у пацієнтів 2 групи, та різницю ступеня збудливості на початку оцінки загального показника міжкортикальної фасилітації (див. Рис. 5.11).



**Рис. 5.10** Зображення дисперсії (sigma), що відображає моторний викликаний потенціал (МЕР, %) у часі (time) при проведенні парної транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС), серед обстежених пацієнтів з МС (n=96).

Для визначення достовірності зміни показників збудливості кори при різних типах перебігу МС та присутності первинного коморбідного ГБ пацієнтів було розділено спочатку на 4 групи, де група 1 - пацієнти з РРМС без первинного коморбідного ГБ (n=30); група 2 - пацієнти з РРМС з первинним коморбідним ГБ (n=46); група 3 - пацієнти з ПМС без первинного коморбідного ГБ (n=7); група 4 - пацієнти з ПМС з первинним коморбідним ГБ (n=13) ( див. Рис. 5.12).

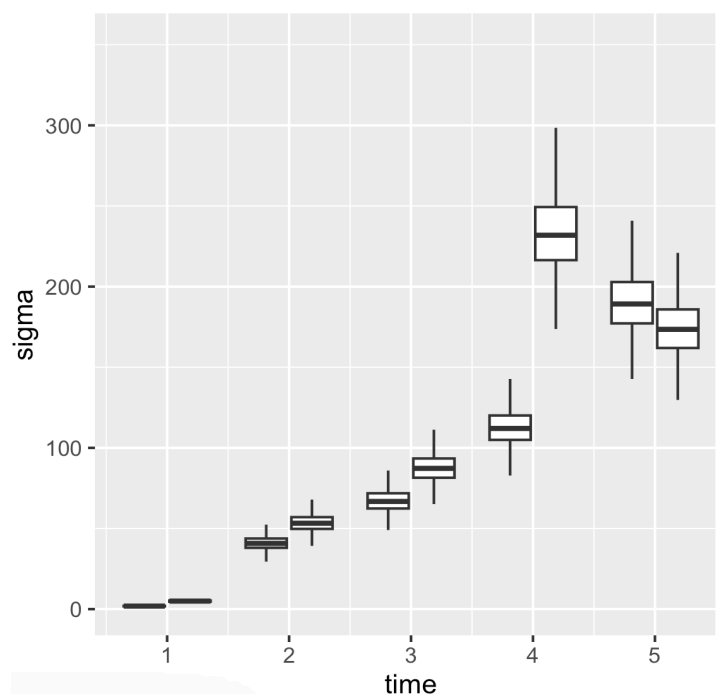
Таблиця 5.4

**Показники параметрів sigma статистичної моделі для визначення  
достовірності варіативності значень МЕР, % серед двох досліджуваних груп  
пацієнтів з МС**

	mean	se_mean	0,025	0,975	n_eff
<b>sigma[1,1]</b>	1,884	0,004	<b>1,524*</b>	<b>2,341*</b>	3556,080
<b>sigma[1,2]</b>	5,012	0,008	<b>4,156*</b>	<b>6,083*</b>	4478,191
<b>sigma[2,1]</b>	41,090	0,065	33,708	50,186	4286,826
<b>sigma[2,2]</b>	53,681	0,077	43,826	66,401	5429,882
<b>sigma[3,1]</b>	67,437	0,099	55,217	83,219	5165,651
<b>sigma[3,2]</b>	87,850	0,128	72,214	107,769	5044,948
<b>sigma[4,1]</b>	113,049	0,156	<b>93,266*</b>	<b>139,071*</b>	5495,299
<b>sigma[4,2]</b>	233,775	0,372	<b>191,721*</b>	<b>286,023*</b>	4202,061
<b>sigma[5,1]</b>	190,509	0,285	156,231	231,618	4499,539
<b>sigma[5,2]</b>	174,713	0,279	143,268	214,273	4259,019

*Примітка:* \* -  $p < 0,05$ ; МЕР, % - моторний викликаний потенціал; sigma [1,1] - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 1; sigma [1,2] - - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 2; sigma [2,1] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 1; sigma [2,2] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 2; sigma [3,1] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 1; sigma [3,2] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 2; sigma [4,1] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 1; sigma [4,2] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 2; sigma [5,1] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 1; sigma [5,2] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 2.

Аналізуючи отримані дані, для груп 1 і 2, що включають пацієнтів з РРМС з та без коморбідного первинного ГБ, було виявлено, що варіативність показників АМЕР, SICF1 та SICF2 є статистично-достовірною ( $p < 0,05$ ). Проте цікавим є той факт, що варіативність показників АМЕР та SICF1 у кількісному співвідношенні є вищою, а показник SICF2 варіативно є нижчим серед групи 2 у порівнянні з групою 1 (див. Таб. 5.5). Це свідчить про особливість міжкортикальної фасилітації серед пацієнтів з РРМС та первинним коморбідним ГБ при записі у різних часових проміжках, де амплітуда та початок SICF демонструє кращі показники провідності, проте з часом показник фасилітації (SICF2) падає.



**Рис. 5.11** Зображення розподілу показнику sigma, що відображає моторний викликаний потенціал (МЕР, %) у часі при проведенні парної транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС), серед обстежених з балом EDSS вище/нижче 4.0.

Для груп 3 та 4, де порівнювалася група пацієнтів з ПМС з та без коморбідного первинного ГБ, варіативність таких показників як АМЕР, SIC11, SIC12, SICF1 була статистично-достовірною (див. Таб. 5.5). Варіативність АМЕР та показників SIC1 є кількісно значно нижчою у групі 4 у порівнянні з групою 3 ( $p < 0,05$ ), а показник SICF1 варіативно підвищується у групі 4 на відміну від групи 3 ( $p < 0,05$ ). Можна

зробити висновок, що у відношенні інтракортикальної фасилітації зберігається тенденція до підвищення провідності у пацієнтів з первинним коморбідним ГБ, проте серед пацієнтів з ПМС видно погіршення у кількісних показниках варіативності інтракортикального інгібування серед пацієнтів з первинним коморбідним ГБ, що може свідчити про переважання процесу нейродегенеративного ураження.

Таблиця 5.5

**Показники параметрів  $\sigma$  статистичної моделі для визначення достовірності варіативності значень МЕР, % серед чотирьох досліджуваних груп пацієнтів з МС**

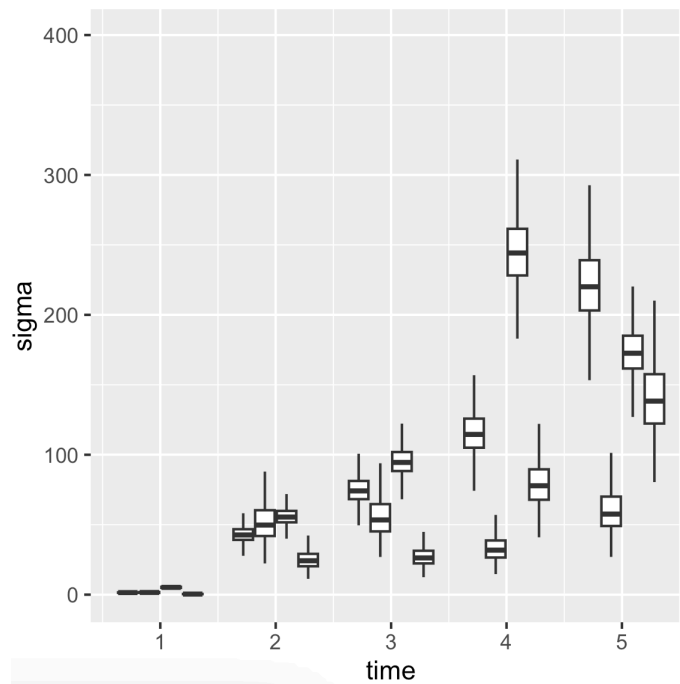
	mean	se_mean	0,025	0,975	n_eff
<b>sigma[1,1]</b>	1,493	0,003	<b>1,150*</b>	<b>1,950*</b>	5328,066
<b>sigma[1,2]</b>	5,255	0,007	<b>4,272*</b>	<b>6,510*</b>	7141,802
<b>sigma[1,3]</b>	1,679	0,010	<b>0,944*</b>	<b>3,140*</b>	3597,853
<b>sigma[1,4]</b>	0,434	0,002	<b>0,271*</b>	<b>0,722*</b>	2971,243
<b>sigma[2,1]</b>	43,339	0,077	33,530	56,572	5959,924
<b>sigma[2,2]</b>	56,007	0,079	45,855	69,044	5723,058
<b>sigma[2,3]</b>	52,920	0,248	<b>31,823*</b>	<b>91,171*</b>	4173,536
<b>sigma[2,4]</b>	25,262	0,099	<b>14,813*</b>	<b>42,021*</b>	4870,019
<b>sigma[3,1]</b>	75,256	0,120	58,684	97,144	6804,969
<b>sigma[3,2]</b>	95,560	0,117	77,995	118,124	7673,440
<b>sigma[3,3]</b>	56,890	0,252	<b>34,056*</b>	<b>99,199*</b>	4594,041
<b>sigma[3,4]</b>	27,560	0,116	<b>16,742*</b>	<b>45,480*</b>	4123,714
<b>sigma[4,1]</b>	116,344	0,186	<b>90,021*</b>	<b>151,657*</b>	7136,436
<b>sigma[4,2]</b>	245,864	0,286	<b>203,641*</b>	<b>298,812*</b>	7376,921
<b>sigma[4,3]</b>	34,026	0,168	<b>19,983*</b>	<b>63,028*</b>	4299,240
<b>sigma[4,4]</b>	80,249	0,231	<b>54,356*</b>	<b>120,064*</b>	5460,872
<b>sigma[5,1]</b>	223,099	0,345	<b>175,333*</b>	<b>290,133*</b>	6974,183



## Продовження таблиці 5.5

<b>sigma[5,2]</b>	174,187	0,190	<b>142,664*</b>	<b>214,885*</b>	9538,096
<b>sigma[5,3]</b>	61,457	0,267	36,777	109,489	4666,943
<b>sigma[5,4]</b>	142,136	0,369	100,307	208,225	5573,579

Примітка: \* -  $p < 0,05$ ; МЕР, % - моторний викликаний потенціал; sigma [1,1] - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 1; sigma [1,2] - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 2; sigma [1,3] - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 3; sigma [1,4] - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 4; sigma [2,1] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 1; sigma [2,2] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 2; sigma [2,3] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 3; sigma [2,4] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 1; sigma [3,1] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 1; sigma [3,2] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 2; sigma [3,3] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 3; sigma [3,4] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 4; sigma [4,1] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 1; sigma [4,2] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 2; sigma [4,3] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 3; sigma [4,4] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 4; sigma [5,1] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 1; sigma [5,2] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 2; sigma [5,3] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 3; sigma [5,4] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 4.



**Рис. 5.12** Зображення дисперсії ( $\sigma$ ), що відображає моторний викликаний потенціал (MEP, %) у часі (time) при проведенні парної транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС), серед типів перебігу МС та присутності первинного коморбідного ГБ.

Було проаналізовано взаємозв'язок між варіативністю SIC1 та SICF у пацієнтів з різним балом EDSS та присутністю первинного коморбідного ГБ. Таким чином, пацієнтів було розподілено на 4 групи: 1 група - пацієнти без первинного коморбідного ГБ з балом EDSS  $\leq 4.0$  (n=29); 2 група - пацієнти без первинного коморбідного ГБ з балом EDSS  $> 4.0$  (n=8); 3 група - пацієнти з первинним коморбідним ГБ з балом EDSS  $\leq 4.0$  (n=46); 4 група - пацієнти з первинним коморбідним ГБ з балом EDSS  $> 4.0$  (n=13) (див. Рис. 5.13). Було виявлено наступні закономірності:

- для груп 1 та 2 варіативність виявилася статистично достовірною ( $p < 0.05$ ) для показників SICF1 та SICF2 - серед групи 2 варіативність виявилася значно нижчою, що показує значення ступеня інвалідності на процес міжкортикальної фасилітації (див. Таб. 5.6);
- серед груп 3 та 4 варіативність усіх показників MEP, %, включаючи як початкову амплітуду, так і усі значення SIC1 та SICF, виявилася

статистично-достовірною. Порівнявши особливості міжкортикального проведення, вдалося виявити, що показники міжкортикального збудження та інгібування показували високі значення варіативності саме у групі 4, де пацієнти мали вищий бал EDSS разом з первинним коморбідним ГБ (див. Таб. 5.6).

Таблиця 5.6

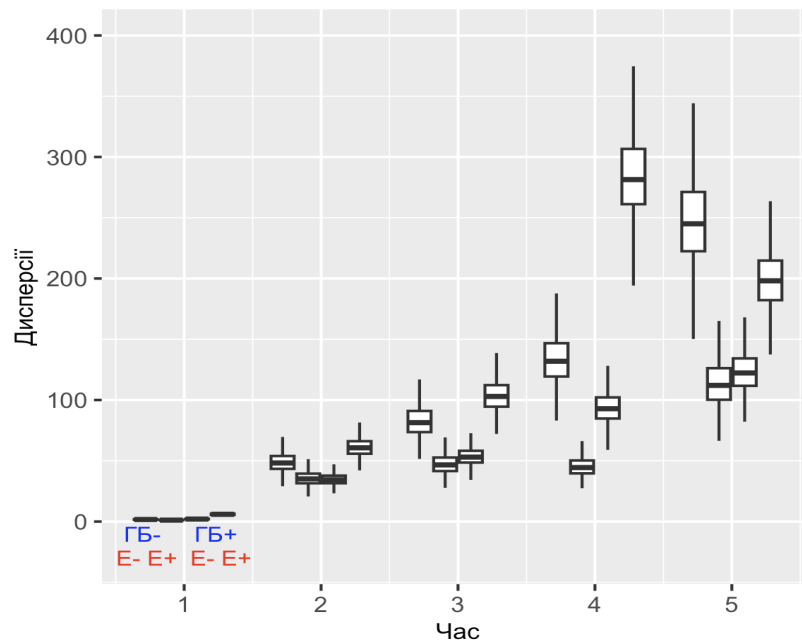
**Показники параметрів sigma статистичної моделі для визначення достовірності варіативності значень MEP, % серед чотирьох досліджуваних груп пацієнтів з МС**

	mean	se_mean	0,025	0,975	n_eff
<b>sigma[1,1]</b>	1,719	0,005	1,258	2,414	3723,299
<b>sigma[1,2]</b>	2,060	0,004	1,578	2,726	4578,570
<b>sigma[1,3]</b>	1,218	0,004	<b>0,852*</b>	<b>1,798*</b>	4100,008
<b>sigma[1,4]</b>	6,000	0,012	<b>4,762*</b>	<b>7,608*</b>	3454,983
<b>sigma[2,1]</b>	49,290	0,142	36,180	68,123	3347,621
<b>sigma[2,2]</b>	34,954	0,074	26,944	45,876	4191,400
<b>sigma[2,3]</b>	35,973	0,105	<b>26,058*</b>	<b>51,403*</b>	3871,713
<b>sigma[2,4]</b>	61,459	0,125	<b>48,504*</b>	<b>79,233*</b>	4022,399
<b>sigma[3,1]</b>	83,155	0,202	61,726	114,178	4435,459
<b>sigma[3,2]</b>	53,807	0,112	41,302	71,179	4524,165
<b>sigma[3,3]</b>	47,734	0,131	<b>34,267*</b>	<b>67,837*</b>	4381,541
<b>sigma[3,4]</b>	104,180	0,227	<b>81,634*</b>	<b>134,690*</b>	3544,503
<b>sigma[4,1]</b>	134,528	0,346	<b>99,549*</b>	<b>185,940*</b>	3955,068
<b>sigma[4,2]</b>	94,141	0,215	<b>72,472*</b>	<b>123,110*</b>	3815,819
<b>sigma[4,3]</b>	45,600	0,125	<b>32,938*</b>	<b>65,388*</b>	4366,674
<b>sigma[4,4]</b>	285,250	0,561	<b>224,973*</b>	<b>362,133*</b>	3832,085
<b>sigma[5,1]</b>	249,439	0,609	<b>189,018*</b>	<b>333,959*</b>	3920,633

## Продовження таблиці 5.6

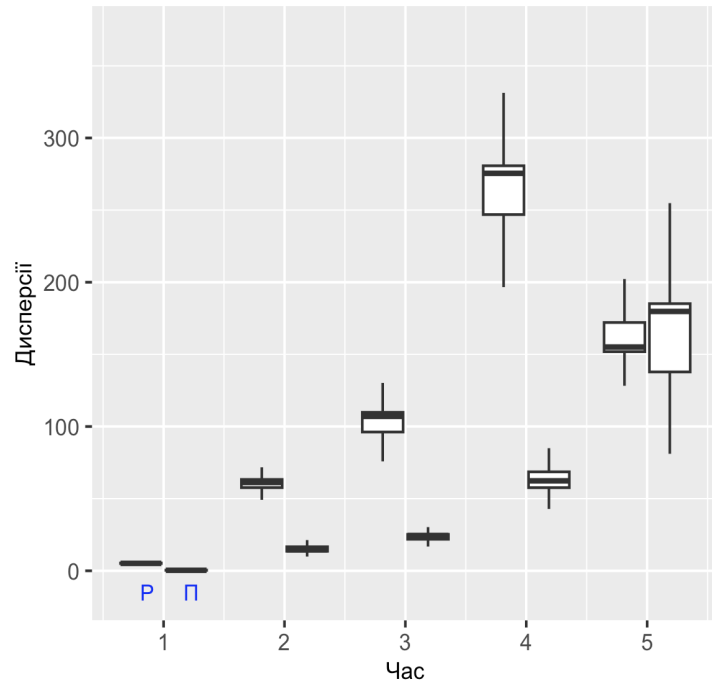
<b>sigma[5,2]</b>	124,162	0,257	<b>94,663*</b>	<b>164,394*</b>	4698,044
<b>sigma[5,3]</b>	114,513	0,325	<b>83,208*</b>	<b>162,290*</b>	3858,522
<b>sigma[5,4]</b>	200,624	0,450	<b>156,893*</b>	<b>261,834*</b>	3392,252

Примітка: \* -  $p < 0,05$ ; МЕР, % - моторний викликаний потенціал; sigma [1,1] - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 1; sigma [1,2] - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 2; sigma [1,3] - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 3; sigma [1,4] - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 4; sigma [2,1] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 1; sigma [2,2] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 2; sigma [2,3] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 3; sigma [2,4] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 1; sigma [3,1] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 1; sigma [3,2] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 2; sigma [3,3] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 3; sigma [3,4] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 4; sigma [4,1] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 1; sigma [4,2] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 2; sigma [4,3] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 3; sigma [4,4] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 4; sigma [5,1] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 1; sigma [5,2] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 2; sigma [5,3] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 3; sigma [5,4] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 4.



**Рис. 5.13** Зображення дисперсії (sigma), що відображає моторний викликаний потенціал (MEP, %) у часі (time) при проведенні парної транскраніальної магнітної стимуляції (TMS), за наявності головного болю (ГБ+; ГБ-) та балу EDSS вище (E+)/нижче 4.0(E-).

Наступним кроком у аналізі варіативності показників міжкортикального збудження стало порівняння групи пацієнтів з коморбідним первинним ГБ (n=59) серед різних типів перебігу МС. Було створено наступні групи порівняння: група 1 - пацієнти з РРМС та коморбідним первинним ГБ (n=46); група 2 - пацієнти з ПМС коморбідним первинним ГБ (n=13). Серед обчислюваних показників, статистично значущими варто відмітити наступні: АМЕР, SICI1, SICI2, SICF1 (див. Таб. 5.7). Варто відмітити патерн знижених показників варіативності у пацієнтів 2 групи у порівнянні з групою 1 (див. Рис 5.14), що підтверджує таку знахідку у загальному порівнянні MEP, % досліджуваних пацієнтів з РРМС та ПМС (див. Рис. 5.1).



**Рис. 5.14** Зображення дисперсії (sigma), що відображає моторний викликаний потенціал (MEP, %) у часі (time) при проведенні парної транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС), за наявності головного болю у пацієнтів з різними типами перебігу МС (P - PPMC; П - ПМС).

**Таблиця 5.7**

**Показники параметрів sigma статистичної моделі для визначення достовірності варіативності значень MEP, % серед двох досліджуваних груп пацієнтів з МС**

	mean	se_mean	0,025	0,975	n_eff
<b>sigma[1,1]</b>	5,248	0,038	<b>4,522*</b>	<b>6,341*</b>	120,757
<b>sigma[1,2]</b>	0,407	0,035	<b>0,306*</b>	<b>0,713*</b>	10,509
<b>sigma[2,1]</b>	60,121	1,039	<b>48,911*</b>	<b>69,493*</b>	22,947
<b>sigma[2,2]</b>	15,810	1,065	<b>12,032*</b>	<b>26,787*</b>	11,669
<b>sigma[3,1]</b>	103,009	3,703	<b>81,326*</b>	<b>116,681*</b>	7,160
<b>sigma[3,2]</b>	23,846	0,531	<b>15,799*</b>	<b>31,791*</b>	52,867
<b>sigma[4,1]</b>	264,018	9,751	<b>203,147*</b>	<b>297,793*</b>	6,688

<b>sigma[4,2]</b>	65,826	2,859	<b>52,199*</b>	<b>100,498*</b>	20,474
<b>sigma[5,1]</b>	163,285	6,934	147,572	206,335	6,051
<b>sigma[5,2]</b>	162,934	13,468	104,725	190,314	4,629

*Примітка:* \* -  $p < 0,05$ ; МЕР, % - моторний викликаний потенціал; sigma [1,1] - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 1; sigma [1,2] - - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 2; sigma [2,1] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 1; sigma [2,2] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 2; sigma [3,1] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 1; sigma [3,2] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 2; sigma [4,1] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 1; sigma [4,2] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 2; sigma [5,1] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 1; sigma [5,2] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 2.

Також вдалося проаналізувати між собою групи пацієнтів з мігренню (група 1;  $n=37$ ) та ГБН (група 2;  $n=22$ ). Варіативність спостерігалася статистично достовірною серед таких показників як АМЕР, SIC11, SIC12, SICF1 (див. Таб. 5.8). Помітно, що пацієнти з ГБН отримали нижчу варіативність показників міжкортикального збудження, окрім показника SICF2 (див. Рис. 5.15), який не показав статистичної достовірності у зміні свого значення в залежності від часу. Такі дані мають схожість з порівнянням груп пацієнтів з коморбідним первинним ГБ та різними типами перебігу МС, це може бути пов'язано з поширеністю ГБН переважно серед пацієнтів з прогресуючими формами МС.

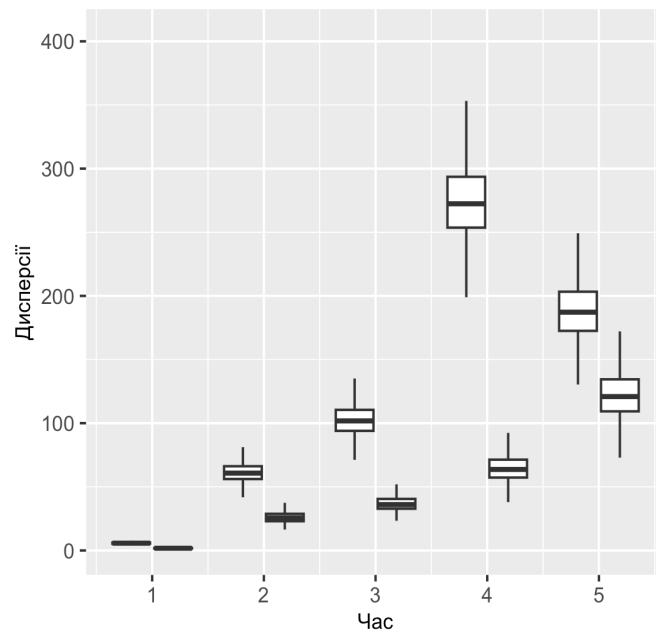
Таблиця 5.7

**Показники параметрів sigma статистичної моделі для визначення  
достовірності варіативності значень МЕР, % серед двох досліджуваних груп  
пацієнтів з МС**

	mean	se_mean	0,025	0,975	n_eff
<b>sigma[1,1]</b>	5,796	0,010	<b>4,623*</b>	<b>7,377*</b>	5054,201
<b>sigma[1,2]</b>	1,769	0,005	<b>1,274*</b>	<b>2,554*</b>	3755,897
<b>sigma[2,1]</b>	61,482	0,106	<b>49,281*</b>	<b>77,859*</b>	5097,468
<b>sigma[2,2]</b>	26,174	0,063	<b>19,137*</b>	<b>36,264*</b>	5000,010
<b>sigma[3,1]</b>	102,815	0,161	<b>81,855*</b>	<b>129,717*</b>	5897,671
<b>sigma[3,2]</b>	36,978	0,092	<b>27,335*</b>	<b>51,222*</b>	4478,323
<b>sigma[4,1]</b>	274,918	0,383	<b>222,532*</b>	<b>341,344*</b>	6352,621
<b>sigma[4,2]</b>	65,089	0,153	<b>48,066*</b>	<b>90,731*</b>	5122,892
<b>sigma[5,1]</b>	189,456	0,356	150,911	241,550	4317,611
<b>sigma[5,2]</b>	123,377	0,272	91,514	170,408	5397,575

*Примітка:* \* -  $p < 0,05$ ; МЕР, % - моторний викликаний потенціал; sigma [1,1] - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 1; sigma [1,2] - АМЕР - базова амплітуда моторного викликаного потенціалу у групи 2; sigma [2,1] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 1; sigma [2,2] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 2 с у групи 2; sigma [3,1] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 1; sigma [3,2] - коротко-інтервальне внутрішньо-кортикальне гальмування/інгібування з ISI - 3 с у групи 2; sigma [4,1] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 1; sigma [4,2] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 12 с у групи 2; sigma [5,1] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 1; sigma [5,2] - коротко-інтервальна внутрішньо-кортикальна фасилітація з ISI - 15 с у групи 2.





**Рис. 5.15** Зображення дисперсії ( $\sigma$ ), що відображає моторний викликаний потенціал (MEP, %) у часі (time) при проведенні парної транскраніальної магнітної стимуляції (TMS), за наявності мігрені та головного болю напруги.

**Резюме.** Отже, у даному розділі представлено аналіз параметрів збудливості кори серед пацієнтів з МС та коморбідним первинним ГБ чи без нього. Було виявлено наступні закономірності за використання профільного аналізу:

- виявлено статистично достовірну різницю між показниками MEP серед пацієнтами з РРМС та ПМС ( $p=0,036$ ). Пацієнти з ПМС показали значно нижчі показники міжкортикального інгібування та фасилітації у порівнянні з групою пацієнтів з МС.
- Не було виявлено статистично-достовірної різниці у показниках динаміки чи паралелізму MEP серед групи пацієнтів з та без коморбідного первинного ГБ ( $p>0,05$ ).
- Порівнюючи групу з РРМС та ПМС та присутністю коморбідного первинного ГБ, було виявлено статистично достовірний ефект паралелізму серед пацієнтів з ПМС по показниках інтракортикальної фасилітації, які змінювалися в залежності від присутності коморбідного ГБ ( $p<0,01$ ).
- Пацієнти з коморбідною мігренню показали вищі, а отже кращі, значення показників збудливості кори у порівнянні з групою пацієнтів з коморбідним ГБН ( $p=0,02$ ).

- Порівнюючи групи пацієнтів в залежності від присутності коморбідного ГБ та балом EDSS, не було виявлено ефекту рівнів (динаміки чи паралелізму) ( $p > 0,05$ ).
- Порівняння результатів когнітивного тестування за SDMT та їх впливу на показники збудливості кори пацієнтів не показало статистично-достовірної відмінності ( $p > 0,05$ ).
- Пацієнти з нижчим рівнем втоми за FAS мали кращі показники збудливості кори у порівнянні з пацієнтами з MC та вираженою втомою ( $p = 0,02$ ).

Згідно статистичної оцінки відмінностей варіацій проаналізовано наступні дані:

- Варіативність таких показників рТМС серед обстежених пацієнтів з MC як АМЕР, МЕР1, %, МЕР 2, %, що відповідають SIC1 та SIC2 відповідно, є статистично-достовірною ( $p < 0,05$ ).
- У пацієнтів з балом EDSS більше 4 балів статистично достовірною є різниця амплітуди АМЕР та SICF1 у порівнянні з пацієнтами з балом EDSS менше 4 балів [CI:93,266;139,071; CI:191,721; 286,023].
- Серед пацієнтів з РРМС виявлено достовірною варіативність показників АМЕР, SICF1 та SICF2 ( $p < 0,05$ ), де показник АМЕР та SICF1 показував вищі показники збудливості у пацієнтів з коморбідним первинним ГБ, а SICF2 був нижчим у цієї групи.
- У групи пацієнтів з ПМС показники SIC1, SIC2 статистично достовірно нижчі у групи з коморбідним первинним ГБ, проте показник SICF1 був вищим.
- Для груп без коморбідного первинного ГБ та балом EDSS  $\leq 4.0$  або  $> 4.0$  варіативність виявилася статистично достовірною ( $p < 0.05$ ) для показників SICF1 та SICF2 - серед групи з балом EDSS  $> 4.0$  варіативність виявилася значно нижчою, що показує значення ступеня інвалідності на процес міжкортикальної фасилітації.
- Порівнюючи групи з коморбідним первинним ГБ та балом EDSS  $\leq 4.0$  або  $> 4.0$  варіативність усіх показників МЕР, %, включаючи як початкову амплітуду, так і усі значення SIC1 та SICF, виявилася статистично-достовірною.

- Порівнявши особливості міжкортикального проведення, вдалося виявити, що показники міжкортикального збудження та інгібування показували високі достовірні значення варіативності саме у групі 4, де пацієнти мали вищий бал EDSS разом з первинним коморбідним ГБ.
- Показники рТМС були значно нижчими у пацієнтів з ПМС та коморбідним первинним ГБ у порівнянні з РРМС та первинним ГБ ( $p < 0,05$ ).
- Порівнюючи групу пацієнтів з мігренню та ГБН, такі показники як АМЕР, SICI1, SICI2, SICF1 були варіативно нижчими серед групи ГБН.

**Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора: [102, 140]**

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми демієлінізуючих захворювань серед молодого дорослого населення має важливе медико-соціальне значення. У структурі аутоімунних захворювань ЦНС множинний склероз займає провідне місце. Варто відмітити, що тенденція до виявлення МС у світі зросла за останні 10 років [1,2].

Згідно даних Browne та співавт. понад 2 млн людей у всьому світі страждають від МС. В Україні поширеність захворювання є дещо нижчою у порівнянні з сусідніми країнами Європи та США (станом на 2020 рік 48 випадків на 100 тис. населення, 131 випадок на 100 тис. населення, 111 випадків на 100 тис. населення відповідно) [2]. Виявлено, що 90% пацієнтів з МС мають рецидивуючий тип перебігу, як лише 10% - первинно-прогресуючий [2].

Коморбідні стани при МС породжують науковий інтерес серед дослідників, адже їх присутність може мати вплив на затримку діагностики або прогресування основного захворювання [140-144]. Багато останніх досліджень засвідчили, що присутність коморбідної патології при МС підвищувала кількість рецидивів, пришвидшувала прогресування та значно знижувала як когнітивну функцію, так і якість життя пацієнтів з МС. [140-149] Масштабне клінічне дослідження у Великобританії Datalink при дослідженні коморбідних станів серед пацієнтів з МС виявило, що коморбідність була виявлена у пацієнтів вже на момент маніфесту МС, а ризик появи нового коморбідного захворювання після постановки діагнозу МС не відрізнявся від контрольної групи [150].

В клінічній практиці достатньо важко відокремити коморбідний стан від симптому, що є в структурі самого МС. Особливу складність складають такі стани як депресія, тривога та втома. Важливим у клінічній практиці є включати в опитування пацієнтів з МС та їх консультиванні запитання з приводу можливих коморбідних симптомів. [151]

Частою коморбідністю з МС відзначається больовий синдром. Згідно пошуку сучасних досліджень на науковій платформі PubMed виявлено 21 дослідження, які описують поширеність та структуру больового синдрому серед пацієнтів з МС

[140]. Повідомлялося, що поширеністю болю серед пацієнтів з МС варіює від 29% до 86%, а частина обстежених пацієнтів вказує біль як перший симптом МС [140, 150,151]. Та слід зазначити, що біль може виникати на різних стадіях перебігу МС [140, 152]

Частою коморбідністю серед пацієнтів з МС є первинний ГБ: мігрень, ГБН, вегетативні цефалгії, а саме кластерний головний біль [36,38,153]. Поширеність головного болю у пацієнтів з МС варіює від 20 до 80 % [153, 154]. Дослідники описують [152,153,154] особливий зв'язок між мігренню та МС, хоча є і контрверсійні дані згідно дослідження Gustavsen та ін. при аналізі когорти пацієнтів з МС та ГБ у Норвегії [153]. Згідно даних останнього найбільшого мета-аналізу, присвяченого епідеміології первинного ГБ у пацієнтів з МС, виявлено статистично-достовірний зв'язок мігрені та МС ( $p < 0,05$ ), однак не було знайдено достовірності зв'язку між МС та ГБН [155]. Також відзначалося, що пацієнти з МС мають вдвічі більший ризик хворіти на мігрень, ніж здорова популяція, однак такої кореляції не знайдено відповідно до ГБН [155].

Дослідження коморбідності МС з первинним головним болем та можливість прогнозування впливу коморбідності на важкість перебігу основного захворювання є важливим медико-соціальним завданням сучасної неврології, адже отримані результати таких досліджень дозволять позитивно вплинути на економічні показники, покращивши якість життя молодого населення з МС.

У дисертаційній роботі проаналізовано епідеміологію та нейрофізіологію коморбідного первинного головного болю серед пацієнтів з МС з залученням парної ТМС та оцінкою показників збудливості кори, а також розкриті концепти щодо впливу первинного головного болю на моторну та когнітивну функцію пацієнтів з МС, психоемоційну сферу та втому.

Робота була виконана на кафедрі нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та на базі медичного центру Товариства з обмеженою відповідальністю “Медичний центр “Салютем” впродовж 2020-2024 рр. на базі кафедри нервових хвороб перебувало під спостереженням 130 пацієнтів зі встановленим діагнозом множинного склерозу віком від 18 до 66 років. варто

відмітити, що коморбідний первинний ГБ було діагностовано у 56,2 % (n=73) пацієнтів з МС, що практично співпадає з результатами Rościszewska-Żukowska I. [10] та Wang L. [12]. Також отримані дані щодо гендерного розподілу та поширеності ГБ переважно серед жінок співпадають з дослідженнями науковців [10,12,154]

Відповідно до сформованого дизайну дослідження серед 130 пацієнтів з МС, які перебували під спостереженням, нами було сформовано та обстежено групу пацієнтів з коморбідним первинним ГБ та МС (n=73) та без коморбідного первинного ГБ (n=57).

Усі обстежені пацієнти, які були включені у дослідження, відповідали таким критеріям включення та не знаходили критеріїв виключення.

#### **Критерії включення в дослідження:**

- множинний склероз, підтверджений відповідно до критеріїв Макдональда 2017 року [3], фаза ремісії
- Вік пацієнтів від 18 років
- підписана форма інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Присутність первинного головного болю серед пацієнтів з МС визначалася згідно критеріїв Міжнародної класифікації головного болю, версія 3 (ICHD, v.3) [33]

#### **Критерії виключення з дослідження:**

- Інші захворювання нервової системи зі спектру демієлінізуючих (гострий розсіяний енцефаломієліт, оптикомієліт Девіка та ін.)
- інші неврологічні захворювання в анамнезі, окрім первинного ГБ,
- вторинний головний біль згідно Міжнародної класифікації головного болю, версія 3 (ICHD, v.3) [33]
- Наявність абсолютних та відносних протипоказань до проведення нейрофізіологічного обстеження, зокрема відсутність металевих предметів в голові (осколки, засоби кліпування судин, електричні стимулятори мозку, пірсинг тощо); анамнез наявності судом різної етіології.

Дизайн та методологія наукового дослідження не суперечить біоетичним нормам.

В процесі виконання наукової роботи було проведено ретельний огляд та вивчення перебігу МС, з'ясовані особливості коморбідного ГБ, його поширеність та клінічні особливості, було визначено рівні тривоги за шкалою Спілбергера-Ханіна, депресії за опитувальником Бека та втомі по шкалі FAS, проведено інструментальне нейрофізіологічне обстеження - парну ТМС.

Проаналізовано особливості поширеності первинного ГБ серед різних типів перебігу МС. Зокрема було виявлено, що у пацієнтів з РРМС коморбідний первинний ГБ спостерігався у 57 % (n=56), серед пацієнтів з ПМС - у 53 % (n=17). Отримані результати доповнюють дані у дослідженнях українських науковців [156-162].

У процесі наукового дослідження проведено характеристику первинного ГБ серед пацієнтів з МС. Було виявлено, що найпоширенішим видом ГБ була мігрень (p=0,015), що частіше зустрічалася серед жінок, ніж серед чоловіків (p=0,013). Отриманий результат підтверджується у сучасних закордонних працях, де виявлено, що мігрень вдвічі частіше виникає у популяції пацієнтів з МС у порівнянні з контролем практично здорових людей [8,151,153]. У пацієнтів з РРМС найчастіше зустрічалася мігрень (68 %, n = 38), ГБН складав 32 % (n=18) (p<0,018), що підтверджено у працях Beckmann та ін., де висвітлено зв'язок між виникнення мігрени у пацієнтів з РРМС при порівнянні з ПМС [48]. Багато дослідників (Wang et al., 2021; La Mantia and Prone, 2015) підтверджують, що первинний ГБ є частим коморбідним станом серед пацієнтів з МС, особливо з ремітуючим типом перебігу, з середньою поширеністю 57%, що практично співпадає з нашими результатами, з переважанням простої мігрени та ГБН. [159-166] Інші види первинного ГБ, зокрема кластерний ГБ, є вкрай рідкісним. [36,167] Систематичний огляд, виконаний Yusuf FLA та ін. показав, що мігреноподібний ГБ є частою рисою серед пацієнтів з МС у продромальній фазі захворювання [167,170]. 78,1 % пацієнтів (n=57) мали епізодичний ГБ, серед 21,9 % пацієнтів (n=16) ГБ був хронічним. У групі пацієнтів з мігренню пацієнтів з хронічний ГБ виявлено більше, ніж серед пацієнтів з ГБН (p<0,005). Особливий інтерес становило дослідити початок появи первинного ГБ в залежності від маніфесту МС. Було виявлено, що група пацієнтів з коморбідним

первинним ГБ, який розпочався до появи МС, відмітила меншу кількість балів за шкалою MIDAS у порівнянні з групою, де первинний ГБ з'явився чи погіршився після постановки діагнозу МС.

Середній бал EDSS у групи пацієнтів з МС з первинним ГБ складав  $4,0 \pm 1,1$  балів, у пацієнтів з МС без первинного ГБ -  $4,0 \pm 1,4$  бали, не було виявлено статистично-значущої різниці між показниками, проте встановлено кореляційний зв'язок між тривалістю МС та первинного ГБ з моторним тестуванням та балом EDSS. Такі дані співпадають з закордонними дослідженнями, які порівнювали вплив первинного ГБ на прогресування хвороби за шкалою EDSS [25,163]. Було проаналізовано, що довша тривалість ГБ статистично достовірно підвищувала бал за шкалою EDSS [CI: 0,706;0,711], а також вищим бал EDSS був серед пацієнтів з коморбідною мігренью чи ГБН у порівнянні з групою пацієнтів без коморбідного первинного ГБ ( $p < 0,05$ ).

Було виявлено, що коморбідна мігрень пов'язана з вищою частотою загострень у пацієнтів з МС в порівнянні з групою без первинного ГБ [CI: 0,1794;0,1870]. Схожі результати підтверджено у закордонних публікаціях [25, 162]. Одна з теорій стверджує, що активні лімфоцити у пацієнтів з МС потенційно можуть підвищувати рівень пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (calcitonin gene-related peptide — CGRP) [155]. Це може частково пояснити підвищену частоту нападів мігрені під час загострень МС у порівнянні з фазою ремісії, а також чому серед пацієнтів з РРМС мігрень превалює на відміну від прогресуючих форм МС [155]. Хоча деякі дослідники не відзначають різниці між поширеністю різних типів ГБ серед пацієнтів з МС [153,164,165], наші результати продемонстрували, що пацієнти з прогресуючими формами МС були більш схильними до виникнення саме ГБН (70 %,  $n = 12$ ) у порівнянні з мігренью (30 %,  $n = 5$ ), ( $p < 0,018$ ). Також було проаналізовано, що у порівнянні з групою РРМС тривалість коморбідного первинного ГБ серед ПМС була довшою, а початок ГБ маніфестував у старшому віці ( $p < 0,05$ ).

Інтенсивність ГБ за шкалою ВАШ та МакГілла відповідала середньому ступеню ( $3,29 \pm 3,19$  балів та  $13,65 \pm 14,35$  балів відповідно). Порівнюючи



інтенсивністю по видах первинного ГБ було доведено, що пацієнти з мігренню відмічали важкий ступінь втрати працездатності за шкалою MIDAS, бали за ВАШ та МакГілла залишалися на рівні середнього ступеню. Проте у пацієнтів з коморбідним ГБН ступінь втрати працездатності за шкалою MIDAS - середній, та легка інтенсивність нападу за шкалами ВАШ та МакГілла. Отримані дані є схожими до міжнародних досліджень коморбідного первинного ГБ при МС [164-167]

Первинний ГБ у пацієнтів з МС має вплив не лише на якість життя, проте може мати значення і у оцінці прогнозування пацієнта з МС. Очевидно, що больові синдроми часто не враховуються при оцінці моторної та когнітивної функції у динаміці. Контroversійним є питання, чи дійсно первинний головний біль може погіршувати функцію руху та мати вплив на прогресування МС. У нарративному огляді Sirbu та ін. описано непряму кореляцію активності МС та присутності первинного ГБ, проте все ж визнано погіршення неврологічної функції в моменти частих нападів, особливо мігрени [162,168,169]. У нашому дослідженні, порівнявши середні показники між групами пацієнтів з МС без та з коморбідним первинним ГБ не було виявлено клінічно-значимої різниці (показники у групі пацієнтів з коморбідним первинним ГБ: 9НРТ –  $26,24 \pm 11,64$  с; 25FWT -  $12,25 \pm 32,19$  с), що є схожим до результатів, висвітлених у нарративному огляді досліджень з 2005 по 2023 роки [169]. Ми проаналізували групу пацієнтів з коморбідним первинним ГБ окремо та виявили, що пацієнти з коморбідною мігренню отримали кращі результати за тестуванням 9НРТ ( $22,85 \pm 5,13$  с) ніж пацієнти з коморбідним ГБН ( $31,14 \pm 16,02$  с),  $p < 0,05$ . Такі ж результати отримано при порівнянні даних тестування 25FWT ( $5,77 \pm 2,49$  с для РРМС та  $21,52 \pm 49,12$  с для ПМС).

Було проаналізовано вплив тривалості МС та ГБ на виконання моторних тестів. Знайдено прямий позитивний кореляційний зв'язок між тривалістю МС та тестом 25FWT ( $r=0,414$ ,  $p < 0,001$ ), тривалістю ГБ та 25FWT ( $r=0,209$ ,  $p=0,017$ ), тривалістю МС та показником 9НРТ ( $r=0,395$ ,  $p < 0,001$ ). Виявлено, що маніфест коморбідного первинного ГБ у старшому віці погіршував показники моторних

шкал [CI: 0,026; 0,030 у 9HPT; CI: 0,026; 0,032 у 25FWT]. Такі дані співпадають з дослідженнями тривалості МС та її впливу на перебіг хвороби [160-169].

Було проаналізовано когнітивну функцію серед пацієнтів з МС. Дослідження показують, що когнітивна дисфункція зустрічається у близько 10% пацієнтів з МС, навіть при відсутності неврологічного дефіциту, на початковій стадії хвороби та зростає впродовж захворювання [170-173]. Усне тестування SDMT є золотим стандартом оцінки когнітивної функції пацієнтів з МС [171,172]. Відомо, що зниження когнітивної функції серед пацієнтів з МС пов'язано з нейродегенеративним процесом [171]. Це підтверджується результатами нашого дослідження, де вищий бал за оцінкою тесту SDMT отримали пацієнти з РРМС, при чому довша тривалість МС погіршувала показник SDMT ( $p < 0,05$ ). Зокрема, довша тривалість коморбідного первинного ГБ також корелювала з гіршим результатом SDMT ( $p < 0,05$ ). Такі дані, в свою чергу, демонструють негативний вплив первинного ГБ на когнітивну здатність пацієнтів з МС.

Було проаналізовано вплив коморбідного первинного ГБ на психоемоційні порушення пацієнтів з МС. Відомо, що пацієнти з МС є більш схильними до розвитку депресивних та тривожних розладів, ніж загальна популяція. [145]. У нашому дослідженні було виявлено, що рівень тривоги серед пацієнтів з МС відповідав помірному ступеню ( $40.22 \pm 8.89$  балів), а за присутності коморбідного первинного ГБ показники тривоги були вищими ( $42.41 \pm 7.94$ ) у порівнянні з групою без ГБ ( $37.42 \pm 9.31$ ) ( $p < 0,01$ ). У групі з первинним ГБ вищі показники тривоги були пов'язані з пізнішим початком ГБ та його довшою тривалістю ( $p < 0,01$ ). Такі показники інтенсивності ГБ як ВАШ, МакГілла та MIDAS прямо корелювали з показником рівня тривоги ( $p < 0,01$ ), що вказує на підвищення ситуативної тривожності у моменті інтенсивного нападу ГБ. Було виявлено, що у пацієнтів з мігренню ступінь тривоги згідно оцінки був вищим ( $42.86 \pm 9.14$  балів), ніж у пацієнтів з ГБН ( $41.77 \pm 5.91$  балів) ( $p < 0,05$ ). Проте не знайдено кореляційного зв'язку між показниками оцінки моторної та когнітивної функцій пацієнтів з МС, що співпадає з результатами закордонних досліджень [145]. Ми не виявили статистично-значущої різниці між рівнями тривоги по статі, проте показник серед

жінок був вищим ( $41.25 \pm 9.3$  балів), ніж у чоловіків ( $38.4 \pm 7.85$  балів). Такі дані схожі з дослідженням МакКау, де такі результати показали статистичну значущість [174].

При оцінці рівня депресії серед пацієнтів з МС було виявлено легкий ступінь без статистично достовірної різниці між групами з та без коморбідного первинного ГБ. Було встановлено прямий кореляційний зв'язок між тривалістю МС та рівнем депресії ( $r=0,17$ ;  $p=0,05$ ). Також встановлено, що рівень депресії прямо пропорційно корелював з моторними показниками 9НРТ ( $r=0,23$ ;  $p=0,001$ ), 25FWT ( $r=0,20$ ;  $p=0,025$ ) та балом EDSS ( $r=0,29$ ;  $p=0,001$ ). Проте дані про довготермінові ефекти депресії у пацієнтів з МС поки обмежені, тому важко сказати, який механізм впливу депресії на прогресування МС [174]. Було проведено 9 досліджень серед закордонних науковців для вивчення зв'язку психоемоційних порушень та ступеню прогресування МС [174-176]. 6 з 9-ти досліджень виявило позитивний кореляційний зв'язок, а у 3-х дослідженнях зв'язку не було підтверджено [174-176]. Однак підвищені показники при шкальній оцінці депресії можуть бути короткотривалими, визначеними ситуативно та не завжди свідчать про психічний розлад [174].

Було проаналізовано рівень втоми серед пацієнтів з МС. Виявлено, що втома була значною ( $29.22 \pm 9.89$  балів). Такі показники співпадають з останніми оглядами на тему втоми при МС, де цей симптом є одним з найбільш частих суб'єктивних скарг пацієнтів з МС та не повинен ігноруватися [84,87,177]. В нашому дослідженні було виявлено, що рівень втоми серед жінок ( $30.04 \pm 8.86$  балів) був дещо вищим в порівнянні з чоловіками ( $27.81 \pm 11.41$  балів), проте без статистично-значущої різниці. Такі результати співпадають з масштабним дослідженням втоми у реєстрі пацієнтів з МС у Сполученому королівстві [178], однак у дослідженні Broch та ін. таку закономірність було підтверджено [179]. Варто відмітити, що показники втоми були вищими у групі з коморбідним первинним ГБ ( $30,97 \pm 8.53$ ) в порівнянні з групою без ГБ ( $26.96 \pm 11.07$  балів,  $p=0,02$ ). Рівень втоми прямо корелював з віком пацієнтів ( $r=0,38$ ;  $p=0,01$ ) та тривалістю МС ( $r=0,34$ ;  $p=0,01$ ). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між

втомою та балом EDSS ( $r=0,57$ ;  $p<0,001$ ), показниками 9HPT ( $r=0,43$ ;  $p<0,001$ ), 25FWT ( $r=0,34$ ;  $p=0,001$ ). Такі асоціації було знайдено у дослідженнях Мооге та ін. [178], Номородеан та ін. [180]. Це вказує на те, що ступінь важкості МС може бути предиктором втоми у пацієнтів. Порівнюючи різні типи перебігу МС, втома переважала серед пацієнтів з ПМС ( $35.34\pm 10.73$  балів) у порівнянні з РРМС ( $27.18\pm 8.73$  балів,  $p<0,01$ ). Такі дані було також отримано після аналізу міжнародного онлайн опитувальник а серед пацієнтів з МС, де було чітко показано залежність втоми від прогресуючих форм МС [181]. У дослідженні втоми у реєстрі пацієнтів з МС у Сполученому Королівстві ВПМС було визнано предиктором втоми завдяки застосування логістичної регресії [182]. Таким чином, у клінічній практиці варто проактивно звертати увагу на втому серед пацієнтів з довшою тривалістю МС, вторинно-прогресуючим типом перебігу, вищим балом за шкалою EDSS [178]. Аналізуючи види первинного ГБ, було виявлено, що втома переважає серед пацієнтів з ГБН ( $32.33\pm 9.65$  балів) у порівнянні з мігренню ( $30.0\pm 7.60$ ,  $p<0,05$ ). Це може бути пов'язано з тим, що ГБН був більш поширеним серед пацієнтів з ПМС у досліджуваній популяції пацієнтів з МС.

Було проаналізовано такі соціальні фактори як рівень освіти, наявність роботи, місце проживання чи сімейний статус та їх вплив на рівень тривоги, депресії та втоми. Ми не знайшли статистично значущого впливу вищенаведених факторів на рівні тривоги та депресії. Однак, було знайдено обернений кореляційний зв'язок між рівнем втоми та наявністю роботи у пацієнтів з МС ( $r=-0.23$ ;  $p=0.01$ ). У дослідженні Schiavolin та ін. було знайдено, що втома була ключовою причиною раннього виходу на пенсію серед пацієнтів з МС [178].

У нашому дослідженні вперше було використано методику парної ТМС для оцінки показників збудливості кори серед пацієнтів з МС. На сьогодні існує обмежена кількість літературних даних по застосуванню діагностичної рТМС в оцінці прогресування та прогнозу МС. Для цього було використано показники МЕР, а також відсоткові співвідношення короткотривалого інтракортикального інгібування та фасилітації. Використовуючи профільний аналіз, було виявлено, що показники МЕР серед пацієнтів з ПМС достовірно знижені у порівнянні з групою з

PPMC ( $p=0,036$ ). Однак, не було виявлено статистично-достовірної різниці у показниках динаміки чи паралелізму MEP серед групи пацієнтів з та без коморбідного первинного ГБ ( $p>0,05$ ). Проаналізувавши показники короткого інтракортикального інгібування та фасилітації серед різних груп перебігу МС, було виявлено, що у пацієнтів з ПМС процеси збудливості кори (SICI1 -  $66.62\pm 49.24$  %, SICI2 -  $92.26\pm 83.84$  %, SICF1 -  $209.47\pm 203.22$  %, SICF2 -  $278.54\pm 194.42$  %) значно повільніші у порівнянні з групою PPMC (SICI1 -  $46.52\pm 34.21$  %, SICI2 -  $62.27\pm 36.55$  %, SICF1 -  $153.63\pm 60.70$  %, SICF2 -  $234.65\pm 117.95$  %). Проведено порівняльну оцінку між різними типами перебігу МС та присутністю коморбідного первинного ГБ. Знайдено статистично достовірний ефект паралелізму серед пацієнтів з ПМС по показниках інтракортикальної фасилітації, які змінювалися в залежності від присутності коморбідного ГБ ( $p<0,01$ ). Це свідчить про прямий вплив присутності ГБ на процеси фасилітації у корі головного мозку серед пацієнтів з ПМС. Цікавим виявилось порівняння між показниками різних видів первинного ГБ. Пацієнти з коморбідною мігренню показали кращі значення показників збудливості кори у порівнянні з групою пацієнтів з коморбідним ГБН ( $p=0,02$ ). Однак, при порівнянні груп пацієнтів в залежності від присутності коморбідного ГБ та балом EDSS, не було виявлено ефекту рівнів (динаміки чи паралелізму) ( $p>0,05$ ). Так само не було виявлено впливу показників когнітивної оцінки SDMT на збудливість кори головного мозку у пацієнтів з МС. Проте, порівнюючи оцінку втоми за шкалою FAS, було знайдено, що показники збудливості кори були швидшими у пацієнтів з нижчим рівнем втоми ( $p=0,02$ ).

Було проведено оцінку варіативності показників AMEP, SICI1, SICI2, SICF1, SICF2 серед обстежуваних пацієнтів з МС. Оцінюючи вплив збудливості кори на можливе прогресування МС було проведено аналіз між групами пацієнтів в залежності від балу EDSS ( $\leq 4.0$  балів та  $> 4.0$  балів). Лише варіативність деяких показників виявилася статистично значущою у групі з балом EDSS  $> 4.0$ , а саме AMEP та SICF1 [CI:93,266;139,071; CI:191,721; 286,023]. У дослідженні Mori та ін. було використано схожий протокол рTMS та теж підтверджено залежність показника SICF від балу за шкалою EDSS та не виявлено зв'язку між показниками

інтракортикального інгібування та балом EDSS [106]. Наступним кроком було проведення аналізу серед окремих видів МС. Розпочавши оцінку з РРМС, було показано, що достовірною виявилася варіативність показників АМЕР, SICF1 та SICF2 ( $p < 0,05$ ), де показники АМЕР та SICF1 показували вищі показники фасилітації у пацієнтів з коморбідним первинним ГБ в порівнянні з SICF2, що був нижчим у цієї групи. Щодо групи пацієнтів з ПМС, то показники SICI1, SICI2 статистично достовірно нижчі у групи з коморбідним первинним ГБ, проте показник SICF1 був вищим. Таким чином помітна закономірність швидких процесів фасилітації у пацієнтів з коморбідним первинним ГБ з різними типами перебігу МС, а от показники інтракортикального інгібування залишалися достовірно низькими (у ПРС) або не показали достовірної варіативності (РРМС). Варіативність показників рТМС була значно нижчою у пацієнтів з ПМС та коморбідним первинним ГБ у порівнянні з РРМС та ГБ ( $p < 0,05$ ), а порівнюючи групу пацієнтів з мігренню та ГБН, такі показники як АМЕР, SICI1, SICI2, SICF1 були варіативно нижчими серед групи ГБН.

Таким чином показники амплітуди МЕР, збудливості кори у вигляді інтракортикального інгібування та фасилітації, які можливо виміряти шляхом діагностичної рТМС, можуть стати корисними додатковими інструментами у подальшій клінічній оцінці та прогнозуванні МС. Враховуючи елементи патогенезу МС, де ураження білої та сірої речовини виникає задовго до клінічної маніфестації хвороби [107], рТМС могла б стати надійним предиктором порушень у збудливості кори як одним з перших сигналів демієлінізації у ЦНС. Додатково, цей метод може стати засобом для диференційної діагностики між ремітуючою формою МС та прогресуючими типами МС або у періоді переходу РРМС до ВПМС, а також допомогти визначити вплив коморбідності на процеси збудливості кори.

Отже, наведені дані демонструють, що коморбідний первинний ГБ серед пацієнтів з МС має свої особливості та поширеність серед різних типів хвороби. Присутність первинного ГБ може мати вплив на прогресування та прогноз захворювання, мати негативні наслідки в подальшій оцінці когнітивних здібностей та ступеню втоми, негативно відображатися на психоемоційному стані пацієнтів.

Метод рТМС є перспективний інструментом оцінки процесів збудливості кори серед пацієнтів з МС з метою диференційної діагностики між ремітуючими та прогресуючими формами захворювання. Як було наведено вище, показники інтракортикального інгібування та фасилітації реагували на присутній коморбідний первинний ГБ серед пацієнтів з МС, що також може допомогти у розумінні впливу коморбідної патології на подальший прогноз основного захворювання.

## ВИСНОВКИ

1. Поширеність коморбідного первинного ГБ серед пацієнтів з МС складала 54 % (n=73), переважали жінки (66,3 %). Найчастіше серед пацієнтів з МС зустрічалася мігрень (54,7 %, n=40), ГБН виявлено у 41 % обстежених (n=40) та у 5% знайдено кластерний ГБ. Перебіг ГБ мав епізодичний характер у 78,1 % пацієнтів (n=57), серед 21,9 % пацієнтів (n=16). У решти пацієнтів з МС ГБ був хронічним, де переважали пацієнти з мігренню, ніж з ГБН ( $p < 0,005$ ). Третина пацієнтів з мігренню відмічала ауру перед нападом ГБ чи під час нього. Інтенсивність коморбідного первинного ГБ у пацієнтів з РРМС становила  $3,29 \pm 3,19$  балів за ВАШ та  $13,65 \pm 14,35$  балів за шкалою МакГілла, що відповідають середньому ступеню інтенсивності. Середній бал за MIDAS складав  $3,82 \pm 21,87$  бали, що вказує на середню втрату працездатності пацієнтів через напади ГБ. Було виявлено, що у пацієнтів з ПМС маніфест ГБ настав у старшому віці в порівнянні з РРМС,  $p < 0,05$ .

2. Серед пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючою формою МС поширеність первинного ГБ становила 57 % (n=56) у порівнянні з прогресуючими формами МС - 53 % (n=17). Пацієнти з РРМС у більшості скаржилися на мігрень (68 %, n = 38), ГБН складав 32 % (n = 18),  $p < 0,018$ . Щодо пацієнтів з ПМС, то тут переважав ГБН (70 %, n = 12) у порівнянні з мігренню (30 %, n = 5),  $p < 0,018$ . Присутність та тривалість коморбідного первинного ГБ продемонстрували негативний вплив на прогресування захворювання та когнітивну функцію пацієнтів з МС. Довша тривалість ГБ підвищувала бал за шкалою EDSS [95 % CI: 0,706; 0,711], а також вищим бал EDSS був серед пацієнтів з коморбідною мігренню чи ГБН у порівнянні з групою пацієнтів без коморбідного первинного ГБ,  $p < 0,05$ .

3. Аналізуючи можливий вплив наявності первинного ГБ на частоту загострень МС, виявлено, що у пацієнтів з коморбідною мігренню частота загострень вища (в середньому 2 і більше за рік), ніж у пацієнтів без первинного ГБ. [95 % CI: 0,1794; 0,1870]. Для пацієнтів з коморбідним ГБН такої залежності не виявлено [CI: - 0,0009; 0,00058]. Варто відзначити, що при довшій тривалості коморбідного



первинного ГБ частота загострень була вищою [CI: 0,035; 0,041]. Ранній початок ГБ (у молодшому віці) відмічений у групі пацієнтів з частотою загострень й або менше за рік [CI:-0,026; - 0,025]. Згідно оцінки за шкалами інтенсивності болю ВАШ та Мак-Гілла ц цієї групи відмічалися менші показники [CI: -0,326; -0,318].

4. Психоемоційні порушення, такі як тривога та депресія, супроводжують пацієнтів з МС впродовж всього захворювання та часто мають ситуаційний характер. Було виявлено, що серед обстежуваних пацієнтів з МС рівень тривоги відповідав помірному ступеню, а рівень депресії був легким. Показники тривоги були вищими у групі пацієнтів з первинним ГБ та МС ( $p < 0,01$ ). Пряму кореляцію було встановлено між рівнем тривоги та початком коморбідного первинного ГБ у старшому віці та при довшій його тривалості ( $p < 0,01$ ). Серед пацієнтів з мігренню рівень тривоги був вищим ( $p < 0,05$ ). Аналізуючи показники депресії, не було виявлено статистично достовірної різниці у показниках між групами з та без коморбідного первинного ГБ, однак, прямий кореляційний зв'язок знайдено у порівнянні з показниками моторної функції 9НРТ ( $r=0,23$ ;  $p=0,001$ ), 25FWT ( $r=0,20$ ;  $p=0,025$ ) та балу EDSS ( $r=0,29$ ;  $p=0,001$ ). Втома є поширеним явищем серед пацієнтів з МС. Серед обстежених виявлено значний рівень втоми, зокрема вищий у групі пацієнтів з коморбідним первинним ГБ та МС ( $p=0,02$ ) та у групі з ПМС ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів з ГБН показник втоми був достовірно вищим, ніж у групі з мігренню ( $p < 0,05$ ). Виявлено, що рівень втоми залежав від віку пацієнта ( $r=0,38$ ;  $p=0,01$ ) та тривалості МС ( $r=0,34$ ;  $p=0,01$ ). Також втома була пов'язана з балом EDSS ( $r=0,57$ ;  $p < 0,001$ ), показниками моторних шкал 9НРТ ( $r=0,43$ ;  $p < 0,001$ ) та 25FWT ( $r=0,34$ ;  $p=0,001$ ). Обернений кореляційний зв'язок встановлено між балом втоми та когнітивним тестом SDMT ( $r=-0,28$ ;  $p=0,001$ ).

5. При оцінці моторного тестування не було виявлено статистично достовірної різниці між групами пацієнтів з МС та з коморбідним первинним ГБ та без нього. Однак пацієнти з РПМС виконували моторне тестування швидше, ніж пацієнти з ПМС ( $p < 0,05$ ). Пацієнти з коморбідною мігренню отримали кращі результати за 9НРТ ( $22,85 \pm 5,13$  с) ніж пацієнти з коморбідним ГБН ( $31,14 \pm 16,02$  с),  $p < 0,05$ , такі ж результати отримано при порівнянні даних тестування 25FWT для РПМС

( $5,77 \pm 2,49$ с) та для ПМС ( $21,52 \pm 49,12$  с). Було підтверджено, що при довшій тривалості МС час виконання 25FWT є довшим ( $r=0,414$ ,  $p<0,001$ ), а при довшій тривалості ГБ теж подовжувався час виконання 25FWT ( $r=0,209$ ,  $p=0,017$ ). Для тестування 9НРТ було знайдено прямий кореляційний зв'язок між тривалістю МС ( $r=0,395$ ,  $p<0,001$ ). Виявлено, що поява коморбідного первинного ГБ у старшому віці погіршувала показники моторних шкал [СІ: 0,026; 0,030 у 9НРТ; СІ: 0,026; 0,032 у 25FWT]. Вищий бал за оцінкою тесту SDMT отримали пацієнти з РПМС, однак, довша тривалість МС та коморбідного первинного ГБ погіршувала показник SDMT ( $p<0,05$ ).

6. При застосуванні парної ТМС було виявлено достовірну різницю в показниках МЕР серед пацієнтів з прогресуючими та рецидивуючими формами захворювання ( $p=0,036$ ). Значно нижчими виявилися показники міжкортикальної фасилітації та інгібування у пацієнтів з ПМС. Хоча не виявлено статистично-достовірної різниці у показниках динаміки чи паралелізму МЕР серед групи з коморбідним первинним ГБ та без нього, однак, порівнюючи групи різних типів перебігу між собою та присутністю коморбідного первинного ГБ, було знайдено, статистично достовірний ефект паралелізму серед пацієнтів з ПМС по показниках інтракортикальної фасилітації, які змінювалися в залежності від присутності коморбідного ГБ ( $p<0,01$ ). До того ж, пацієнти з коморбідною мігренню показали вищі значення показників збудливості кори у порівнянні з групою пацієнтів з коморбідним ГБН ( $p=0,02$ ). Пацієнти з нижчим рівнем втоми за FAS мали кращі показники збудливості кори у порівнянні з пацієнтами з МС та вираженою втомою ( $p=0,02$ ).

Згідно статистичної оцінки відмінностей варіацій проаналізовано, що статистично-достовірною була варіативність показників SIC11 та SIC12 ( $p<0,05$ ). Варіативність амплітуд АМЕР та SICF1 у пацієнтів з балом EDSS $\geq$ 4.0 була статистично достовірною [СІ:93,266;139,071; СІ:191,721; 286,023 відповідно]. Аналізуючи дані пацієнтів з РПМС, виявлено, що показники АМЕР та SICF1 були варіативно вищими у групі з коморбідним первинним ГБ, а SICF2 показав варіативно нижчий результат. У пацієнтів з ПМС натомість показники SIC11, SIC12

показали достовірно нижчу варіативність у групі з коморбідним первинним ГБ, проте показник SICF1 був вищим.

Статистично-достовірну варіативність показали показника міжкортикальної фасилітації у групі пацієнтів без коморбідного первинного ГБ з різним балом EDSS, однак серед групи з балом > 4.0 нижчі показники фасилітації було виявлено. У групі з коморбідним первинним ГБ статистично достовірну варіативність показали всі досліджувані показники збудливості кори головного мозку. Зокрема, виявлено, що група ПМС з коморбідним первинним ГБ показала достовірно нижчу варіативність показників у порівнянні з групою РРМС та коморбідним первинним ГБ ( $p < 0,05$ ). Щодо груп різних типів ГБ, то було виявлено, що достовірне зниження варіативності таких показників як АМЕР, SIC11, SIC12, SICF1 знайдено у групі ГБН.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обґрунтовано доцільність проведення комплексного клініко-неврологічного та нейрофізіологічного обстеження хворих на МС з деталізованим опитуванням та оцінкою характеристик первинного головного болю, психоемоційного статусу, враховуючи тривогу, депресію та втому, соціального статусу пацієнтів з МС з метою ранньої діагностики коморбідності та прогнозування основного захворювання.
2. Рекомендовано об'єктизувати інтенсивність головного болю та ступінь впливу нападів на якість життя шляхом використання опитувальників ВАШ, МакГілла та MIDAS, а також обстежувати пацієнтів на присутність головного болю у періоді загострення МС.
3. Для моніторингу та прогнозування неврологічного дефіциту варто використовувати не лише шкалу EDSS, але і моторне тестування 25FWT, 9НРТ разом з когнітивним тестуванням SDMT у пацієнтів з різними типами перебігу МС та коморбідним первинним ГБ.
4. Варто контролювати та коригувати за необхідності рівні тривоги та депресії у пацієнтів з МС та коморбідним первинним ГБ у зв'язку з підвищеним ризиком вищих показників у пацієнтів з довшою тривалістю ГБ та його початком у старшому віці.
5. Необхідний моніторинг рівня втоми у пацієнтів з МС, особливо за присутності коморбідного первинного ГБ, оскільки втома може мати негативний вплив на оцінку та прогноз неврологічного статусу та когнітивної функції пацієнтів з МС.
6. Виконання парної ТМС забезпечить надійну оцінку стану збудливості кори серед різних типів перебігу МС та може стати індикатором переходу РРМС у ВПМС. Зокрема, присутність коморбідного первинного ГБ має негативний вплив на показники інтракортикальної фасилітації у пацієнтів з РРМС та інтракортикального інгібування серед пацієнтів з ПМС.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Dobson, R. & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*, 26, 27-40.
2. Мультидисциплінарна робоча група з опрацювання клінічної настанови. (2024). Розсіяний склероз у дорослих та дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах. Державне підприємство “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України, 11-310.
3. Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Mowry, E. M., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162–173.
4. Foley, P. L., Vesterinen, H. M., Laird, B. J., Sena, E. S., Colvin, L. A., Chandran, S., MacLeod, M. R., & Fallon, M. T. (2013). Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154(5), 632–642.
5. LebrunFrenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Mult Scler*; 23(2 suppl), 65–77.
6. Adelman G, Rane SG, Villa KF. (2013). The cost burden of multiple sclerosis in the United States: A systematic review of the literature. *J Med Econ*. 16(5), 639–47.
7. Solaro, C., Bricchetto, G., Amato, M. P., Cocco, E., Colombo, B., D'Aleo, G., Gasperini, C., Ghezzi, A., Martinelli, V., Milanese, C., Patti, F., Trojano, M., Verdun, E., Mancardi, G. L., & PaIMS Study Group (2004). The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology*, 63(5), 919–921.
8. Gebhardt, M., Kropp, P., Hoffmann, F., & Zettl, U. K. (2022). Headache in Multiple Sclerosis - Pharmacological Aspects. *Current pharmaceutical design*, 28(6), 445–453.

9. Mirmosayyeb, O., Barzegar, M., Nehzat, N., Shaygannejad, V., Sahraian, M. A., & Ghajarzadeh, M. (2020). The prevalence of migraine in multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 79, 33-38.
10. Rościszewska-Żukowska I, Galiniak S, Bartosik-Psujek H. Clinical Characteristics of Headache in Multiple Sclerosis Patients: A Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(10), 3518.
11. Kister, I., Caminero, A.B., Monteith, T.S. ... & Lipton R. B. (2010). Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain*, 11, 417–425.
12. Wang L., Zhang J., Deng Z-R., Zu M-D., Wang Y. (2021). The epidemiology of primary headaches in patients with multiple sclerosis. *Brain Behav.*, 11, e01830.
13. Schäffler, N., Köpke, S., Winkler, L. ... & Heeser, C. (2011). Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis - a systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 124(3), 151–164.
14. Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), 89–95.
15. Alcaide-Leon, P., Cybulsky, K., Sankar, S., Casserly, C., Leung, G., Hohol, M., Selchen, D., Montalbán, X., Bharatha, A., & Oh, J. (2018). Quantitative spinal cord MRI in radiologically isolated syndrome. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 5(2).
16. Cortese, R., Collorone, S., Ciccarelli, O., & Toosy, A. (2019). Advances in brain imaging in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 12, 175628641985972.
17. Kobelt, G., Thompson, A., Berg, J., Gannedahl, M., Eriksson, J., MSCOI Study Group, & European Multiple Sclerosis Platform (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(8), 1123–1136.

18. Huang, S. Y., Salomon, M., & Eikermann-Haerter, K. (2023). Advanced brain MRI may help understand the link between migraine and multiple sclerosis. *The journal of headache and pain*, 24(1), 113.
19. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 18(3), 269–285.
20. Tabby, D., Majeed, M. H., Youngman, B., & Wilcox, J. (2013). Headache in multiple sclerosis: features and implications for disease management. *International journal of MS care*, 15(2), 73–80.
21. Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V., & Thompson, A. J. (2014). Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83(11), 1022–1024.
22. Möhrke J., Kropp P., Zettl, UK. (2013) Headaches in Multiple Sclerosis Patients Might Imply an Inflammatorial Process. *PLOS ONE*, 8(8), e69570.
23. Magliozzi, R., Howell, O. W., Reeves, C., Roncaroli, F., Nicholas, R., Serafini, B., Aloisi, F., & Reynolds, R. (2010). A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 68(4), 477–493.
24. Kister, I., Caminero, A. B., Herbert, J., & Lipton, R. B. (2010). Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Current pain and headache reports*, 14(6), 441–448.
25. Carlson A, Mcginley MP, Mcginley MP. (2022). Healthcare utilization in multiple sclerosis: Impact of disease modifying therapies and comorbidities. *Mult Scler J*. 4, 499–501.
26. Serrazina F, Salavisa M, Correia AS. (2022). Trends in online search for multiple sclerosis symptoms Is pain a hot topic? *Mult Scler Relat Disord*. 64, 103939.
27. Lex H, Weisenbach S, Sloane J, Syed S, Rasky E, Freidl W. (2018) Socioemotional aspects of quality of life in multiple sclerosis. *Psychol Heal Med*. 23(4), 411–23

28. Tepavcevic DK, Pekmezovic T, Stojisavljevic N, et al. (2014). Change in quality of life and predictors of change among patients with multiple sclerosis: a prospective cohort study. *Qual Life Res*;23, 1027–1037.
29. Yetimalar, Y., Seçil, Y., Inceoglu, A. K., Eren, S., & Baçoğlu, M. (2008). Unusual primary manifestations of multiple sclerosis. *The New Zealand medical journal*, 121(1277), 47–59.
30. Martinelli Boneschi, F., Colombo, B., Annovazzi, P., Martinelli, V., Bernasconi, L., Solaro, C., & Comi, G. (2008). Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(4), 514–521.
31. Seixas D, Foley P, Palace J, Lima D, Ramos I, Tracey I. (2014). Pain in multiple sclerosis: A systematic review of neuroimaging studies. *Neuroimage Clin*; 5, 322–31.
32. Andrievska, M.I. (2022). Comorbid primary headache: occurrence and prevalence in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Art of Medicine*, 23(3), 7-11.
33. IHS. (2018). *The International Classification of Headache Disorders: 3d edition*. *Cephalalgia*, 38(1), 1-211.
34. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain*. 2018 Sep 10;19(1):84
35. Balczak, L.K., Russo, A.F., 2022. Dural immune cells, CGRP, and migraine. *Front. Neurol.* 13, 874193.
36. Pelikan, J.B., McCombe, J.A., Kotylak, T. & Becker, W.J. (2016). Cluster Headache as the Index Event in MS: A Case Report. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56, 392-396.
37. Edvardsson B. (2014). Symptomatic cluster headache: a review of 63 cases. *SpringerPlus*, 3, 64.
38. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a



- systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 392(10159), 1789–1858.
39. Московко, Г., & Андрієвська, М. (2023). Вплив коморбідного первинного головного болю на неврологічну функцію пацієнтів з множинним склерозом. *Експериментальна і клінічна медицина*, 92(3).
  40. Biscetti, L., De Vanna, G., Cresta, E., Corbelli, I., Gaetani, L., Cupini, L., Calabresi, P., Sarchielli, P., 2021. Headache and immunological/autoimmune disorders: a comprehensive review of available epidemiological evidence with insights on potential underlying mechanisms. *J. Neuroinflammation*. 18, 259.
  41. Busillo, V., Pizza, V., Cassano, D., Busillo, A., Somma, M.R., Capasso, A., 2014. Headache and multiple sclerosis. *Pharmacologyonline* 1, 68–72.
  42. Gklinos, P., Papadopoulou, M., Stanulovic, V., Mitsikostas, D.D., Papadopoulos, D., 2021. Monoclonal antibodies as neurological therapeutics. *Pharmaceuticals*. (Basel) 14 (2), 92.
  43. Kister, I., Munger, K. L., Herbert, J., & Ascherio, A. (2012). Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(1), 90–97.
  44. Tabby, D., Majeed, M. H., Youngman, B., & Wilcox, J. (2013). Headache in multiple sclerosis: features and implications for disease management. *International Journal of MS Care*, 15(2), 73-80.
  45. Elmazny, A., Hamdy, S. M., Abdel-Naseer, M., Shalaby, N. M., Shehata, H. S., Kishk, N. A., ... & Hassan, A. (2020). Interferon-beta-induced headache in patients with multiple sclerosis: frequency and characterization. *Journal of Pain Research*, 537-545.
  46. Vetvik, K. G., & MacGregor, E. A. (2017). Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet Neurology*, 16(1), 76-87.
  47. Shahkaram, H., Lotfinia, S., Mojahed, A., Farhangian, E., & Madadjoo, Y. (2020). The rational emotive behavioral group therapy for depression and anger of patients with multiple sclerosis. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2, 770-774.

48. Beckmann, Y., & Türe, S. (2019). Headache characteristics in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 27, 112–116
49. Salahi, M., Parsa, S., Nourmohammadi, D., Razmkhah, Z., Salimi, O., Rahmani, M., Zivary, S., Askarzadeh, M., Tapak, M.A., Vaezi, A., et al., (2022). Immunologic aspects of migraine: a review of literature. *Front. Neurol.* 13, 944791.
50. Hanna, M., & Strober, L. B. (2020). Anxiety and depression in Multiple Sclerosis (MS): Antecedents, consequences, and differential impact on well-being and quality of life. *Multiple sclerosis and related disorders*, 44, 102261.
51. Андрієвська, М. І. (2023). Зв'язок між коморбідним первинним головним болем, тривогою та депресією серед пацієнтів з розсіяним (множинним) склерозом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 7–11.
52. М.І. Андрієвська. (2022). Коморбідні розлади психіки у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом множинного склерозу. *Матеріали ХІХ Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2022»*, 07-09 квітня, м. Вінниця, с. 431-432.
53. Salter, A., Kowalec, K., Fitzgerald, K. C., Cutter, G., & Marrie, R. A. (2020). Comorbidity is associated with disease activity in MS: Findings from the CombiRx trial. *Neurology*, 95(5), e446–e456.
54. Baller, E. B., Sweeney, E. M., Cieslak, M., Robert-Fitzgerald, T., Covitz, S. C., Martin, M. L., Schindler, M. K., Bar-Or, A., Elahi, A., Larsen, B. S., Manning, A. R., Markowitz, C. E., Perrone, C. M., Rautman, V., Seitz, M. M., Detre, J. A., Fox, M. D., Shinohara, R. T., & Satterthwaite, T. D. (2023). Mapping the relationship of white matter lesions to depression in multiple sclerosis. *Biological Psychiatry*.
55. Kidd, T., Carey, N., Mold, F. E., Westwood, S., Miklaucich, M., Konstantara, E., Sterr, A., & Cooke, D. (2017). A systematic review of the effectiveness of self-management interventions in people with multiple sclerosis at improving depression, anxiety and quality of life. *PloS One*, 12(10), e0185931.
56. Kidd, T., Carey, N., Mold, F. E., Westwood, S., Miklaucich, M., Konstantara, E., Sterr, A., & Cooke, D. (2017). A systematic review of the effectiveness of

- self-management interventions in people with multiple sclerosis at improving depression, anxiety and quality of life. *PloS One*, 12(10), e0185931.
57. Bruce, J. M., Hancock, L. M., Arnett, P., & Lynch, S. (2010). Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. *Journal of behavioral medicine*, 33, 219-227
  58. Butler, E., Matcham, F., & Chalder, T. (2016). A systematic review of anxiety amongst people with Multiple Sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 10, 145-168
  59. Butler, E., Thomas, R., Carolan, A., Silber, E., & Chalder, T. (2019). ‘It’s the unknown’—understanding anxiety: from the perspective of people with multiple sclerosis. *Psychology & health*, 34(3), 368-383
  60. Alschuler, K. N., Ehde, D. M., & Jensen, M. P. (2013). The co-occurrence of pain and depression in adults with multiple sclerosis. *Rehabilitation psychology*, 58(2), 217.
  61. Altieri, M., Cerciello, F., Gallo, A., & Santangelo, G. (2023). The relationship between depression and cognitive performance in multiple sclerosis: a meta-analysis. *the αClinical Neuropsychologist/Neuropsychology, Development, and Cognition. Section D, the Clinical Neuropsychologist*, 38(1), 21–41.
  62. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, Graff LA, Zarychanski R, Abou-Setta AM, et al. (2016). Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.*;5:12-2.
  63. Counsell, A., Furtado, M., Iorio, C., Anand, L., Canzonieri, A., Fine, A., Fotinos, K., Epstein, I., & Katzman, M. A. (2017). Intolerance of uncertainty, social anxiety, and generalized anxiety: Differences by diagnosis and symptoms. *Psychiatry research*, 252, 63–69.
  64. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D, Mohr DC, Patten SB, et al. (2014). Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(2), 174-181.

65. Yu E, Adams-Clark A, Riehm A, Franke C, Susukida R, Pinto M, et al. (2021). Perspectives on illness-related stigma and electronically sharing psychiatric health information by people with multiple sclerosis, *J Affect Disord*, 282, 840-845.
66. Dubayova, T., Krokavcova, M., Nagyova, I., Rosenberger, J., Gdovinova, Z., Middel, B., Groothoff, J. W., & van Dijk, J. P. (2013). Type D, anxiety and depression in association with quality of life in patients with Parkinson's disease and patients with multiple sclerosis. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 22(6), 1353–1360.
67. Fernández-Jiménez, E., & Arnett, P. A. (2015). Impact of neurological impairment, depression, cognitive function and coping on quality of life of people with multiple sclerosis: A relative importance analysis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(11), 1468–1472.
68. Abou, L., Peters, J., Freire, B., & Sosnoff, J. J. (2024). Fear of falling and common symptoms of multiple sclerosis: Physical function, cognition, fatigue, depression, and sleep – A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 84, 105506
69. Gill, S., Santo, J., Blair, M., & Morrow, S. A. (2019). Depressive Symptoms Are Associated With More Negative Functional Outcomes Than Anxiety Symptoms in Persons With Multiple Sclerosis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 31(1), 37–42.
70. Harbo, H. F., Gold, R., & Tintoré, M. (2013). Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 6(4), 237–248.
71. Holland, D. P., Schlüter, D. K., Young, C. A., Mills, R. J., Rog, D. J., Ford, H. L., Orchard, K., & TONiC study group (2019). Use of coping strategies in multiple sclerosis: Association with demographic and disease-related characteristics<sup>☆</sup>. *Multiple sclerosis and related disorders*, 27, 214–222.
72. Koelmel, E., Hughes, A. J., Alschuler, K. N., & Ehde, D. M. (2017). Resilience Mediates the Longitudinal Relationships Between Social Support and Mental Health Outcomes in Multiple Sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 98(6), 1139–1148.

73. Freedman, D. E., Oh, J., Kiss, A., Puopolo, J., Wishart, M., Meza, C., & Feinstein, A. (2024). The influence of depression and anxiety on cognition in people with multiple sclerosis: a cross-sectional analysis. *Journal of Neurology*.
74. Silveira, C., Guedes, R., Maia, D., Curren, R., & Coelho, R. (2019). Neuropsychiatric symptoms of multiple sclerosis: state of the art. *Psychiatry Investigation*, *16*(12), 877–888.
75. Boeschoten, R. E., Braamse, A. M., Beekman, A. T., Cuijpers, P., Van Oppen, P., Dekker, J., & Uitdehaag, B. M. (2017). Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, *372*, 331–341.
76. Marrie, R. A., Walld, R., Bolton, J. M., Sareen, J., Walker, J. R., Patten, S. B., Singer, A., Lix, L. M., Hitchon, C. A., El-Gabalawy, R., Katz, A., Fisk, J. D., Bernstein, C. N., & CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease (2017). Estimating annual prevalence of depression and anxiety disorder in multiple sclerosis using administrative data. *BMC research notes*, *10*(1), 619.
77. Chan, C. K., Tian, F., Maldonado, D. P., Mowry, E. M., & Fitzgerald, K. C. (2020). Depression in multiple sclerosis across the adult lifespan. *Multiple Sclerosis*, *27*(11), 1771–1780.
78. Milanlioglu, A., Özdemir, P. G., Cilingir, V., Gülec, T. Ç., Aydin, M. N., & Tombul, T. (2014). Coping strategies and mood profiles in patients with multiple sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, *72*(7), 490–495.
79. Morrow, S. A., Rosehart, H., & Pantazopoulos, K. (2016). Anxiety and depressive symptoms are associated with worse performance on objective cognitive tests in MS. *the Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *28*(2), 118–123.
80. Stern, B. Z., Strober, L., DeLuca, J., & Goverover, Y. (2018). Subjective well-being differs with age in multiple sclerosis: A brief report. *Rehabilitation psychology*, *63*(3), 474–478.

81. Stern, B. Z., Strober, L., DeLuca, J., & Goverover, Y. (2018). Subjective well-being differs with age in multiple sclerosis: A brief report. *Rehabilitation psychology*, 63(3), 474–478.
82. Strober, L. B., & Arnett, P. A. (2010). Assessment of depression in multiple sclerosis: development of a "trunk and branch" model. *The Clinical neuropsychologist*, 24(7), 1146–1166.
83. Tan-Kristanto, S., & Kiropoulos, L. A. (2015). Resilience, self-efficacy, coping styles and depressive and anxiety symptoms in those newly diagnosed with multiple sclerosis. *Psychology, health & medicine*, 20(6), 635–645.
84. Ayache, S. S., Serratrice, N., Lahoud, G. A., & Chalah, M. A. (2022). Fatigue in Multiple Sclerosis: A Review of the Exploratory and therapeutic Potential of Non-Invasive Brain Stimulation. *Frontiers in Neurology*, 13.
85. Chalah, M. A., Riachi, N., Ahdab, R., Créange, A., Lefaucheur, J., & Ayache, S. S. (2015). Fatigue in Multiple Sclerosis: Neural correlates and the role of Non-Invasive Brain Stimulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9.
86. Le H, Ken-Opurum J, Maculaitis M, Sheehan J. (2020). Comorbidity and economic burdens of fatigue among patients with Relapsing-remitting multiple sclerosis in the United States [Poster Presentation]. MS Virtual 2020 Joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting. *Multiple Sclerosis Journal*. Thousand Oaks, CA: SAGE.
87. Ramirez, A. O., Keenan, A., Kalau, O., Worthington, E., Cohen, L., & Singh, S. (2021). Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurology*, 21(1).
88. Multiple sclerosis council for clinical practice guidelines. (1998). *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis*. Washington, DC; Paralyzed Veterans of America.
89. Mills, R., & Young, C. A. (2007). A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM*, 101(1), 49–60
90. Ayache, S. S., & Chalah, M. A. (2017). Fatigue in multiple sclerosis – Insights into evaluation and management. *Neurophysiologie Clinique*, 47(2), 139–171.

91. Zhou, X., Li, K., Chen, S., Zhou, W., Li, J., Huang, Q., Xu, T., Gao, Z., Wang, D., Zhao, S., & Dong, H. (2022). Clinical application of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis. *Frontiers in immunology*, 13, 902658.
92. Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England)*, 1(8437), 1106–1107.
93. O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S., & Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological psychiatry*, 62(11), 1208–1216.
94. Galhardoni, R., Correia, G. S., Araujo, H., Yeng, L. T., Fernandes, D. T., Kaziyama, H. H., Marcolin, M. A., Bouhassira, D., Teixeira, M. J., & de Andrade, D. C. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: a review of the literature. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 96(4 Suppl), S156–S172.
95. Brys, M., Fox, M. D., Agarwal, S., Biagioni, M., Dacpano, G., Kumar, P., Pirraglia, E., Chen, R., Wu, A., Fernandez, H., Wagle Shukla, A., Lou, J. S., Gray, Z., Simon, D. K., Di Rocco, A., & Pascual-Leone, A. (2016). Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: A randomized trial. *Neurology*, 87(18), 1907–1915.
96. Klomjai, W., Lackmy-Vallée, A., Roche, N., Pradat-Diehl, P., Marchand-Pauvert, V., & Katz, R. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in motor rehabilitation after stroke: an update. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 58(4), 220–224.
97. Fang, J., Zhou, M., Yang, M., Zhu, C., & He, L. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(5), CD008554.
98. Iglesias A. H. (2020). Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment in Multiple Neurologic Conditions. *Current neurology and neuroscience reports*, 20(1), 1.
99. Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K.,

- Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J. P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., Padberg, F., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528.
100. Diana, M., Raij, T., Melis, M., Nummenmaa, A., Leggio, L., & Bonci, A. (2017). Rehabilitating the addicted brain with transcranial magnetic stimulation. *Nature reviews. Neuroscience*, 18(11), 685–693.
101. Banerjee, J., Sorrell, M. E., Celnik, P. A., & Pelled, G. (2017). Immediate Effects of Repetitive Magnetic Stimulation on Single Cortical Pyramidal Neurons. *PloS one*, 12(1), e0170528.
102. Andriievskya, M.I. (2024). The role of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis prognosis. *Ukrainian Medical Journal*. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.161.250459.
103. Kerwin, L. J., Keller, C. J., Wu, W., Narayan, M., & Etkin, A. (2018). Test-retest reliability of transcranial magnetic stimulation EEG evoked potentials. *Brain stimulation*, 11(3), 536–544.
104. Hallett M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187–199.
105. Simpson, M., & Macdonell, R. (2015). The use of transcranial magnetic stimulation in diagnosis, prognostication and treatment evaluation in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 4(5), 430–436.
106. Mori, F., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Moscatelli, A., Nicoletti, C. G., Bernardi, G., & Centonze, D. (2013). Short interval intracortical facilitation correlates with the degree of disability in multiple sclerosis. *Brain stimulation*, 6(1), 67–71.
107. Snow, N. J., Wadden, K. P., Chaves, A. R., & Ploughman, M. (2019). Transcranial Magnetic Stimulation as a Potential Biomarker in Multiple Sclerosis: A Systematic Review with Recommendations for Future Research. *Neural plasticity*, 2019, 6430596.



108. Baecher-Allan, C., Kaskow, B. J., & Weiner, H. L. (2018). Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron*, 97(4), 742–768.
109. Oberwahrenbrock, T., Traber, G. L., Lukas, S., Gabilondo, I., Nolan, R., Songster, C., Balk, L. J., Petzold, A., Paul, F., Villoslada, P., Brandt, A. U., Green, A. J., & Schippling, S. (2018). Multicenter reliability of semiautomatic retinal layer segmentation using OCT. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 5(3).
110. Klein, A. P., Selter, R. C., Hapfelmeier, A., Berthele, A., Müller-Myhsok, B., Pongratz, V., Gasperi, C., Zimmer, C., Mühlau, M., & Hemmer, B. (2019). CSF parameters associated with early MRI activity in patients with MS. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 6(4).
111. Akgün, K., Kretschmann, N., Haase, R., Proschmann, U., Kitzler, H. H., Reichmann, H., & Ziemssen, T. (2019). Profiling individual clinical responses by high-frequency serum neurofilament assessment in MS. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 6(3).
112. Brown, K. E., Neva, J. L., Ledwell, N. M., & Boyd, L. A. (2014). Use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of selected movement disorders. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, 133.
113. Simpson, M., & Macdonell, R. (2015). The use of transcranial magnetic stimulation in diagnosis, prognostication and treatment evaluation in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 4(5), 430–436.
114. Chen, R., Cros, D., Currà, A., Di Lazzaro, V., Lefaucheur, J., Magistris, M. R., Mills, K., Rösler, K. M., Triggs, W. J., Ugawa, Y., & Ziemann, U. (2008). The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, 119(3), 504–532.
115. Wassermann, E. M., & Zimmermann, T. (2012). Transcranial magnetic brain stimulation: Therapeutic promises and scientific gaps. *Pharmacology & Therapeutics*, 133(1), 98–107.

116. Ziemann, U., Wahl, M. J., Hattingen, E., & Tumani, H. (2011). Development of biomarkers for multiple sclerosis as a neurodegenerative disorder. *Progress in Neurobiology*, 95(4), 670–685.
117. Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L. K., Mall, V., Kaelin-Lang, A., Mima, T., Rossi, S., Thickbroom, G., Rossini, P. M., Ziemann, U., Valls-Solé, J., & Siebner, H. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, 123(5), 858–882.
118. McDonnell, M. N., Ridding, M. C., & Miles, T. S. (2004). Do alternate methods of analysing motor evoked potentials give comparable results? *Journal of Neuroscience Methods*, 136(1), 63–67.
119. Chipchase, L., Schabrun, S. M., Cohen, L. G., Hodges, P. W., Ridding, M. C., Rothwell, J. C., Taylor, J. L., & Ziemann, U. (2012). A checklist for assessing the methodological quality of studies using transcranial magnetic stimulation to study the motor system: An international consensus study. *Clinical Neurophysiology*, 123(9), 1698–1704.
120. Conte, A., Voti, P. L., Pontecorvo, S., Quartuccio, M. E., Baione, V., Rocchi, L., Cortese, A., Bologna, M., Francia, A., & Berardelli, A. (2016). Attention-related changes in short-term cortical plasticity help to explain fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 22(10), 1359–1366.
121. Nantes, J. C., Zhong, J., Holmes, S. A., Whatley, B. P., Narayanan, S., Lapierre, Y., Arnold, D. L., & Koski, L. (2016). Intracortical inhibition abnormality during the remission phase of multiple sclerosis is related to upper limb dexterity and lesions. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1503–1511.
122. Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z. J., Di Iorio, R., Di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P. B., George, M. S., Hallett, M., Lefaucheur, J. P., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, Á., Paulus, W., Rossi, S., . . . Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and

- procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1071–1107.
123. Azevedo, C., Overton, E., Khadka, S., Buckley, J., Liu, S., Sampat, M., Kantarci, O. H., Lebrun-Fréney, C., Siva, A., Okuda, D. T., & Pelletier, D. (2015). Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2(3).
  124. Rasche, L., Scheel, M., Otte, K., Althoff, P., Van Vuuren, A. B., Gieß, R. M., Kuchling, J., Bellmann-Strobl, J., Ruprecht, K., Paul, F., Brandt, A. U., & Schmitz-Hübsch, T. (2018). MRI markers and functional performance in patients with CIS and MS: a Cross-Sectional Study. *Frontiers in Neurology*, 9.
  125. Pawlitzki, M., Neumann, J., Kaufmann, J., Heidel, J., Stadler, E., Sweeney-Reed, C. M., Sailer, M., & Schreiber, S. (2017). Loss of corticospinal tract integrity in early MS disease stages. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 4(6).
  126. Tataroğlu, C., Genç, A., İdman, E., Çakmur, R., & İdman, F. (2003). Cortical silent period and motor evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 105(2), 105–110.
  127. Chertcoff, A., Schneider, R., Azevedo, C. J., Sicotte, N., & Oh, J. (2024). Recent advances in Diagnostic, Prognostic, and Disease-Monitoring biomarkers in Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*, 42(1), 15–38.
  128. Von Bismarck, O., Dankowski, T., Ambrosius, B., Heßler, N., Antony, G., Ziegler, A., Hoshi, M., Aly, L., Luessi, F., Groppa, S., Klotz, L., Meuth, S. G., Tackenberg, B., Stoppe, M., Bergh, F. T., Tumani, H., Kümpfel, T., Stangel, M., Heesen, C., Salmen, A. (2018). Treatment choices and neuropsychological symptoms of a large cohort of early MS. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 5(3).
  129. Krieger, S., Cook, K., De Nino, S., & Fletcher, M. H. (2016). The topographical model of multiple sclerosis. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 3(5).
  130. Vucic, S., Burke, T., Lenton, K., Ramanathan, S., Gomes, L., Yannikas, C., & Kiernan, M. C. (2011). Cortical dysfunction underlies disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 18(4), 425–432

131. Firmin, L., Müller, S., & Rösler, K. M. (2012). The latency distribution of motor evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 123(12), 2414–2421.
132. Kurtzke JF. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1452.
133. Strober, L. B., DeLuca, J., Benedict, R. H. B., Jacobs, A., Cohen, J. A., Chiaravalloti, N., Hudson, L. D., Rudick, R. A., & LaRocca, N. G. (2018). Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 25(13), 1781–1790.
134. Melzack R. (1975) The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1(3), 277-299.
135. Carvalho, G. F., Luedtke, K., & Braun, T. (2021). Minimal important change and responsiveness of the Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) questionnaire. *the Journal of Headache and Pain*, 22(1).
136. Спілберг - Елисеєв, О. П. (2017). Практикум по психології личности : учеб. посібник для бакалавриата і магістратури (4-е изд., перераб. і доп.). М.: Видавництво Юрайт.
137. Beck, A. T. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561.
138. Michielsen, H. J., De Vries, J., Van Heck, G. L., Van de Vijver, F. J. R., & Sijtsma, K. (2004). Examination of the Dimensionality of Fatigue: The Construction of the Fatigue Assessment Scale (FAS). *European Journal of Psychological Assessment*, 20(1), 39–48.
139. Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2007). *Using multivariate statistics* / Barbara G. Tabachnick, Linda S. Fidell. (5th ed.). Pearson/Allyn & Bacon.
140. Moskovko, S., Moskovko, G., Andriievskya, M., & Spivak, Y. (2020). Особливості коморбідного больового синдрому та когнітивної дисфункції у пацієнтів з множинним (розсіяним) склерозом. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(4), 216-224.

141. Andriievaska, M. (2023). Comorbid migraine characteristics in patients with multiple sclerosis. Materials of VI CISP Conference «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences", Grail of Science, (32), 13.10.2023, Vinnytsia, UKR - Vienna, AUT, 382–383.
142. Andriievaska, M.I. (2023). Impact of comorbid primary headache on cognitive function of patients with multiple sclerosis. EHC 2023, Suppl: Abstracts from the 17th European Headache Congress; 365, LP031.
143. Newland P.K., Lorenz R., Budhathoki C., Jensen M.P. (2015) The presence of symptoms with comorbid conditions in individuals with multiple sclerosis (MS). Clin Nurs Res., 25(5), 532–548.
144. Berrigan L.I., Fisk J.D., Patten S.B., Tremlett H., Wolfson C., Warren S., Fiest KM., McKay KA., Marrie RA. For the CIHR Team in the Epidemiology Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). (2015). Health-related quality of life in multiple sclerosis: direct and indirect effects of comorbidity. Neurology, 86(15), 1417–1424.
145. McKay KA., Tremlett H., Fisk JD., Zhang T., Patten .SB, Kastrukoff L., Campbell T., Marrie R.A, CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. (2018). Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. Neurology, 90(15), e1316–e1323.
146. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Tremlett H, Marrie RA, CIHR Team in Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). (2017). Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: a prospective study. Neurology, 89(24), 2455–2461.
147. Berrigan LI., Fisk JD., Patten SB., Tremlett H., Wolfson C., Warre S., Fiest KM., McKay KA., Marrie RA., CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). (2016). Health-related quality of life in multiple sclerosis: direct and indirect effects of comorbidity. Neurology, 86(15), 1417–1424.

148. Marrie, R. A., Elliott, L., Marriott, J., Cossoy, M., Blanchard, J., Leung, S., & Yu, N. (2015). Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*, 85(3), 240–247.
149. Marrie, R. A., Elliott, L., Marriott, J., Cossoy, M., Tennakoon, A., & Yu, N. (2015). Comorbidity increases the risk of hospitalizations in multiple sclerosis. *Neurology*, 84(4), 350–358.
150. Chou, I., Kuo, C., Tănăsescu, R., Tench, C. R., Tiley, C., Constantinescu, C. S., & Whitehouse, W. (2019). Comorbidity in multiple sclerosis: its temporal relationships with disease onset and dose effect on mortality. *European Journal of Neurology*, 27(1), 105–112.
151. Magyari, M., & Sørensen, P. S. (2020). Comorbidity in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 11.
152. Broła, W., Mitosek-Szewczyk, K., & Opara, J. (2014). Symptomatology and pathogenesis of different types of pain in multiple sclerosis. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*, 48(4), 272–279.
153. Gustavsen, M. W., Celius, E. G., Winsvold, B. S., Moen, S. M., Nygaard, G. O., Berg-Hansen, P., Lie, B. A., Zwart, J., & Harbo, H. F. (2016). Migraine and frequent tension-type headache are not associated with multiple sclerosis in a Norwegian case-control study. *Multiple Sclerosis Journal, Experimental, Translational and Clinical*, 2, 205521731668297.
154. Husain, F., Pardo, G., & Rabadi, M. H. (2018). Headache and its management in patients with multiple sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*, 20(4).
155. Gklinos, P., & Mitsikostas, D. D. (2024). Headache disorders in multiple sclerosis: Is there an association? A systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 85, 105536.
156. БОЖЕНКО М.І. БОЛЬОВІ СИНДРОМИ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ: КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ, НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ТА НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ [дисертація]. Львів; 2023 - 272 с.

157. Gychka, K. (2021). Характеристика коморбідних захворювань у пацієнтів із розсіяним склерозом залежно від його дебюту. *INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL*, 2.96, 32–37.
158. Nehrych, T., Gychka, K., & Matviyenko, Y. (2018). PAIN AND VERTEBROGENIC SYNDROMES IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS (REVIEW OF LITERATURE). *Praci Naukovogo Tovaristva ĭmeni Ševčenska*, 52(1), 46–56.
159. Чуприна Г. М. (2015). Цефалгії як прояв коморбідності у хворих на розсіяний склероз: особливості перебігу, підходи до медикаментозного та акупунктурного лікування / Г. М. Чуприна // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика, 24(2), 297-302.
160. Нефьодов, Грицук, Кальбус, Шастун, Чобіток, Широков, Степура, & Кравченко. (2023). Нейропротекція при розсіяному склерозі: виклики сучасності. *Фармакологія Та Лікарська Токсикологія*, 17(1), 3–11.
161. Somilo, O., Makarov, . S., Kalbus , O., & Sorokin, . A. . (2023). Anxiety and depression in patients with multiple sclerosis. *Medicni Perspektivi*, 28(2), 106–111.
162. Odintsova, T., & Kopchak, O. (2022). Predicting cognitive impairment and psycho-emotional disorders in Multiple Sclerosis patients according to MRI findings. *Romanian Journal of Neurology*, 21(4), 328–334.
163. Özer, G., Ergün, U., & İnan, L. E. (2018). Headache in multiple sclerosis From a different perspective: a prospective study. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 9(1).
164. Mrabet, S., Wafa, M., & Giovannoni, G. (2022). Multiple sclerosis and migraine: Links, management and implications. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 68, 104152.
165. Wang, L., Zhang, J., Deng, Z., Zu, M., & Wang, Y. (2020). The epidemiology of primary headaches in patients with multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, 11(1).
166. La Mantia, L., & Prone, V. (2015). Headache in multiple sclerosis and autoimmune disorders. *Neurological Sciences*, 36(S1), 75–78.

167. Yusuf, F., Ng, B. J. H., Wijnands, J. M., Kingwell, E., Marrie, R. A., & Tremlett, H. (2020). A systematic review of morbidities suggestive of the multiple sclerosis prodrome. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(8), 799–819.
168. Arzani, M., Jahromi, S.R., Ghorbani, Z., Vahabizad, F., Martelletti, P., Ghaemi, A., Sacco, S., Togha, M. (2020). School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Gut-brain Axis and migraine headache: A comprehensive review. *J. Headache Pain*, 21, 15.
169. Sîrbu, C. A., Rotaru, A., Antochi, F., Pleșa, A., Manole, A. M., & Roceanu, A. (2024). Headache and other pain syndromes in Multiple sclerosis: A Narrative review. *Life*, 14(1), 87.
170. Oset, M., Stasiołek, M., & Matysiak, M. (2020). Cognitive Dysfunction in the early stages of Multiple Sclerosis—How much and how important? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 20(7).
171. Benedict, R. H. B., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. G. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet Neurology*, 19(10), 860–871.
172. Benedict RH., DeLuca J., Phillips G., LaRocca N., Hudson LD., Rudick R. (2017). Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.*, 23, 721–733.
173. Brandstadter, R., Fabian, M., Leavitt, V. M., Krieger, S., Yeshokumar, A. K., Sand, I. K., Klineova, S., Riley, C., Lewis, C. E., Pelle, G., Lublin, F., Miller, A., & Sumowski, J. (2019). Word-finding difficulty is a prevalent disease-related deficit in early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 26(13), 1752–1764
174. McKay, K. A., Tremlett, H., Fisk, J. D., Zhang, T., Patten, S. B., Kastrukoff, L. F., Campbell, T., & Marrie, R. A. (2018). Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 90(15).
175. Ensari I., Adamson BC., Motl RW. (2016). Longitudinal association between depressive symptoms and walking impairment in people with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Health Psychol.*, 21, 2732–2741.



176. Patten SB., Williams JVA., Lavorato DH., Metz LM., Bulloch AGM. (2012). Disability in a community population with MS with and without mental disorders. *Int J Psychiatry Med.*, 43, 51–65.
177. Zimek, D., Miklusova, M., & Mares, J. (2023). Overview of the current pathophysiology of fatigue in multiple sclerosis, its diagnosis and treatment options – review article. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 19, 2485–2497.
178. Moore, H., Nair, K. P. S., Baster, K., Middleton, R., Paling, D., & Sharrack, P. B. (2022). Fatigue in multiple sclerosis: A UK MS-register based study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 64, 103954.
179. Broch, L., Simonsen, C. S., Flemmen, H. Ø., Berg-Hansen, P., Skardhamar, Å., Ormstad, H., & Celius, E. G. (2021). High prevalence of fatigue in contemporary patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal, Experimental, Translational and Clinical*, 7(1)
180. Homorodean, R., Leucuța, D. C., & Perju-Dumbravă, L. (2016). Fatigue in multiple sclerosis. *Human and Veterinary Medicine*, 8(3), 148-153.
181. Rooney, S., Wood, L., Moffat, F., & Paul, L. (2019). Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 28, 276–282.
182. Hirata, K., Sano, H., Kondo, H., Shibasaki, Y., & Koga, N. (2023). Clinical characteristics, medication use, and impact of primary headache on daily activities: an observational study using linked online survey and medical claims data in Japan. *BMC Neurology*, 23(1).

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача ступеня доктора філософії

#### Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Andriievaska, M.I. (2022). Comorbid primary headache: occurrence and prevalence in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Art of Medicine*, 23(3), 7-11. DOI: [10.21802/artm.2022.3.23.7](https://doi.org/10.21802/artm.2022.3.23.7)
2. Андрієвська, М. І. (2023). Зв'язок між коморбідним первинним головним болем, тривогою та депресією серед пацієнтів з розсіяним (множинним) склерозом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 56(4), 7–11. DOI: [10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14175](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14175)
3. Московко, Г., & Андрієвська, М. (2023). Вплив коморбідного первинного головного болю на неврологічну функцію пацієнтів з множинним склерозом. *Експериментальна і клінічна медицина*, 92(3), 63-72. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.3.man>

Московко Г.С. - ідея назви статті, редагування основного тексту, консультативна допомога у статистичному аналізі отриманих даних.

4. Andriievaska, M.I. (2024). The role of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis prognosis. *Ukrainian Medical Journal*, 3 (161), 1-3. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.161.250459](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.161.250459).

#### Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Московко, С., Московко, Г., Андрієвська, М., & Співак, Я. (2020). Особливості коморбідного больового синдрому та когнітивної дисфункції у пацієнтів з множинним (розсіяним) склерозом. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(4), 216-224. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.4.216>

**Список наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів  
дисертації**

6. М.І. Андрієвська. Коморбідні розлади психіки у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом множинного склерозу. Матеріали XIX Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2022», 07-09 квітня, м. Вінниця, 2022, с. 431-432.
7. Andriievaska, M. (2023). Comorbid migraine characteristics in patients with multiple sclerosis. Materials of VI CISP Conference «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences», *Grail of Science*, (32), 13.10.2023, Vinnytsia, UKR - Vienna, AUT, 382–383.  
<https://doi.org/10.36074/grail-of-science.13.10.2023.071>
8. М.І. Andriievaska. Impact of comorbid primary headache on cognitive function of patients with multiple sclerosis. EHC 2023;365 (Suppl: Abstracts from the 17th European Headache Congress: LP031). Available from:  
<https://headache-congress.org/programme-abstracts/abstract-booklet>

**Апробація результатів дисертації**

- науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2022» (07-09 квітня, м. Вінниця, 2022) - публікація;
- науково-практична конференція «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences" (13.10.2023, Vinnytsia, Vienna) - публікація;
- Європейський конгрес 17th European Headache Congress 2023 (6-9 грудня, 2023, м. Барселона, Іспанія) - стендова доповідь та публікація.

**ДОДАТОК Б**  
**ДОДАТОК Б-1**



**«Затверджую»**

Директор медичного центру ТОВ  
«Медичний центр «Салютет»  
Лілія МОСКОВКО

«07» 05 2024 р

**А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я**

**1. Пропозиція для впровадження:** Використання транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) для прогнозування пацієнтів з множинним (розсіяним) склерозом.

**2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, кафедра нервових хвороб.

**3. Автор впровадження:** Андрієвська Мар'яна Іванівна, асистент кафедри нервових хвороб.

**4. Джерела інформації:** стаття

Andrievska, M.I. (2024). The role of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis prognosis. Ukrainian Medical Journal. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.161.250459. URL:

[www.umj.com.ua/en/publication-250465-the-role-of-transcranial-magnetic-stimulation-in-multiple-sclerosis-prognosis](http://www.umj.com.ua/en/publication-250465-the-role-of-transcranial-magnetic-stimulation-in-multiple-sclerosis-prognosis)

**5. Базова установа, яка проводить впровадження:** медичний центр товариства з обмеженою відповідальністю «Медичний центр «Салютет»

**6. Результати застосування:** результати дослідження впроваджено у практичну діяльність лікарів-невропатологів медичного центру товариства з обмеженою відповідальністю «Медичний центр «Салютет» з метою оптимізації алгоритмів моніторингу пацієнтів з множинним (розсіяним) склерозом.

**7. Ефективність впровадження:** використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі дозволяє покращити підхід до тактики лікування та моніторингу прогресування у пацієнтів з множинним (розсіяним) склерозом з використанням транскраніальної магнітної стимуляції, що в подальшому оптимізує використання біомаркерів прогресування та контролю хвороби серед пацієнтів.

**8. Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Директор медичного центру  
ТОВ «Медичний центр «Салютет»



Лілія МОСКОВКО

## ДОДАТОК Б-2

«Затверджую»

В.о. ректора Вінницького національного  
медичного університету ім. М. І. Пирогова  
професор



Шевчук Ю. Г.

« 03 » 05 2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва роботи:** «Клініко-епідеміологічні та патогенетичні особливості перебігу множинного склерозу у пацієнтів з коморбідним первинним головним болем».

**1. Автор:** Андрієвська Мар'яна Іванівна, асистент кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

**2. Пропозиція до впровадження:** Вперше в пацієнтів з множинним склерозом (МС) проаналізовано поширеність та структуру коморбідного первинного головного болю, досліджено параметри збудливості кори головного мозку шляхом виконання парної транскраніальної магнітної стимуляції, описано особливості тривожних та депресивних розладів та втоми у пацієнтів з різними типами перебігу множинного склерозу. Встановлено багаточисельні кореляційні зв'язки наявності коморбідного первинного головного болю з шкалою інвалідності EDSS, моторними шкалами 9HPT, 25FWT та когнітивною шкалою SDMT. .

**3. Актуальність дослідження:**

Доведеним є факт поширеності первинного головного болю у більше половини обстежених пацієнтів з МС. Виявлено, що мігрень зустрічалася найчастіше серед пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу МС, а серед прогресуючих форм найчастіше виявлявся головний біль напруги. Зокрема, встановлено, що наявність первинного ГБ негативно відзначалася на оцінку за шкалою інвалідності EDSS та показники моторних тестів 9HPT та 25FWT. Когнітивне тестування за шкалою SDMT показало, що пацієнти з мігренню виконували тест краще у порівнянні з пацієнтами з коморбідним головним болем напруги. При оцінці параметрів збудливості кори, до яких належала оцінка моторного порозу, амплітуди моторного потенціалу, короткої інтракортикальної фасилітації та інгібування, показало зміни у варіативності показників між різними типами перебігу, а саме при порівнянні рецидивуючо-ремітуючого та прогресивних типів перебігу МС. тенденція до підвищених показників інтракортикальної фасилітації відмічалася у пацієнтів з коморбідним первинним головним болем.

**4. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.

**5. Джерела інформації:**

1. Andriievska, M.I. (2022). Comorbid primary headache: occurrence and prevalence in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Art of Medicine*, 23(3), 7-11.

2. Андрієвська, М. І. (2023). Зв'язок між коморбідним первинним головним болем, тривогою та депресією серед пацієнтів з розсіяним (множинним) склерозом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 7–11.

3. Московко, Г., & Андрієвська, М. (2023). Вплив коморбідного первинного головного болю на неврологічну функцію пацієнтів з множинним склерозом. *Експериментальна і клінічна медицина*, 92(3).

4. Andriievska, M.I. (2024). The role of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis prognosis. *Ukrainian Medical Journal*. URL: [www.umj.com.ua/en/publication-250465-the-role-of-transcranial-magnetic-stimulation-in-multiple-sclerosis-prognosis](http://www.umj.com.ua/en/publication-250465-the-role-of-transcranial-magnetic-stimulation-in-multiple-sclerosis-prognosis)

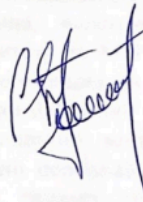
**6. Ким і коли впроваджено:** кафедра нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Протокол засідання кафедри № 9 від 29 04 2024 р.

**7. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.

**8. Соціально-економічний ефект:** покращення підготовки молодих спеціалістів.

**Відповідальний за впровадження:**  
Завідувач кафедри нервових хвороб  
д.мед.н., професор



Сергій МОСКОВКО

## ДОДАТОК Б-3

«Затверджую»  
 В.о. ректора Вінницького національного  
 медичного університету ім. М. І. Пирогова  
 професор

Шевчук Ю. Г.

03 » 05 2024 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва роботи:** «Клініко-епідеміологічні та патогенетичні особливості перебігу множинного склерозу у пацієнтів з коморбідним первинним головним болем».

**1. Автор:** Андрієвська Мар'яна Іванівна, асистент кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

**2. Пропозиція до впровадження:** Вперше в пацієнтів з множинним склерозом (МС) проаналізовано поширеність та структуру коморбідного первинного головного болю, досліджено параметри збудливості кори головного мозку шляхом виконання парної транскраніальної магнітної стимуляції, описано особливості тривожних та депресивних розладів та втоми у пацієнтів з різними типами перебігу множинного склерозу. Встановлено багаточисельні кореляційні зв'язки наявності коморбідного первинного головного болю з шкалою інвалідності EDSS, моторними шкалами 9HPT, 25FWT та когнітивною шкалою SDMT.

**3. Актуальність дослідження:**

Доведеним є факт поширеності первинного головного болю у більше половини обстежених пацієнтів з МС. Виявлено, що мігрень зустрічалася найчастіше серед пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу МС, а серед прогресуючих форм найчастіше виявлявся головний біль напруги. Зокрема, встановлено, що наявність первинного ГБ негативно відзначалася на оцінку за шкалою інвалідності EDSS та показники моторних тестів 9HPT та 25FWT. Когнітивне тестування за шкалою SDMT показало, що пацієнти з мігренню виконували тест краще у порівнянні з пацієнтами з коморбідним головним болем напруги. При оцінці параметрів збудливості кори, до яких належала оцінка моторного порозу, амплітуди моторного потенціалу, короткої інтракортикальної фасилітації та інгібування, показало зміни у варіативності показників між різними типами перебігу, а саме при порівнянні рецидивуючо-ремітуючого та прогресивних типів перебігу МС. тенденція до підвищених показників інтракортикальної фасилітації відмічалася у пацієнтів з коморбідним первинним головним болем.

**4. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.

**5. Джерела інформації:**

1. Andriiivska, M.I. (2022). Comorbid primary headache: occurrence and prevalence in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Art of Medicine*, 23(3), 7-11.

2. Андрієвська, М. І. (2023). Зв'язок між коморбідним первинним головним болем, тривогою та депресією серед пацієнтів з розсіяним (множинним) склерозом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 7–11.

3. Московко, Г., & Андрієвська, М. (2023). Вплив коморбідного первинного головного болю на неврологічну функцію пацієнтів з множинним склерозом. *Експериментальна і клінічна медицина*, 92(3).

4. Andriievska, M.I. (2024). The role of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis prognosis. *Ukrainian Medical Journal*. URL: [www.umj.com.ua/en/publication-250465-the-role-of-transcranial-magnetic-stimulation-in-multiple-sclerosis-prognosis](http://www.umj.com.ua/en/publication-250465-the-role-of-transcranial-magnetic-stimulation-in-multiple-sclerosis-prognosis)

**6. Ким і коли впроваджено:** кафедра неврології та нейрохірургії з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Протокол засідання кафедри № 18 від 18 04 2024 р.

**7. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.

**8. Соціально-економічний ефект:** покращення підготовки молодих спеціалістів.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри неврології  
та нейрохірургії з  
курсом післядипломної освіти  
к.мед.н., доцент



Геннадій МОСКОВКО



## ДОДАТОК В

### Дозвіл на використання шкали FAS - Fatigue assessment scale

m.elfferich@ildcare.nl 

Re: Permission of usage of Fatigue Assessment scale (FAS) by Ukrainian PhD student

Кому: Mariana Andriievska

Dear Mariana,

You're permitted to use the FAS for your study, if you follow the next conditions stated in this link:

<https://www.ildcare.nl/index.php/condition-use-the-fas-fatigue-assessment-scale/>

For **interpretations** of the questionnaire, please use this:

<https://www.ildcare.nl/index.php/how-to-use-the-fas-fatigue-assessment-scale/>

Good luck with your study,

met vriendelijke groeten | kind regards,

Marjon Elfferich

ild care foundation | Research, Office and Website Manager



## Fatigue Assessment Scale (FAS)

The use of the Fatigue Assessment Scale (FAS) is permitted by the ild care foundation, according to the following conditions:

- Usage in clinical settings is permitted without any condition
- Usage in clinical research is also permitted, in this case you must acknowledge the ild care foundation by adding the following sentence to the manuscript: © FAS (Fatigue Assessment Scale): ild care foundation (www.ildcare.nl), and the Fatigue Assessment Scale (FAS) needs to be added as a keyword in the final publication
- Usage of the FAS for research initiated or financially supported by Pharmaceutical Companies costs € 250,00 per questionnaire, per language. For further information please, send an email to info@ildcare.nl
- A PDF file of the final publication must be send to the ild care foundation: info@ildcare.nl
- For any company that wants to use the FAS (or adaptations) for commercial purposes , the ild care foundation asks a one-off amount of € 500,00 per questionnaire / translation to compensate for development costs. For further information please, send an email to info@ildcare.nl

© Copyright, de ild care foundation



## ДОДАТОК Г

## ДОДАТОК Г-1

## Додаткові дані статистичної обробки результатів

## До Розділу 3

Dd	mean	se mean	sd	2,5%	97,5%	n eff	Rhat
beta[1,1]	-8,164648e-06	1,902860e-06	8,554259e-06	-2,311084e-05	1,067152e-05	20,209295	1,1054549
beta[1,2]	2,237453e-06	8,860005e-07	7,756894e-06	-1,195863e-05	1,862701e-05	76,649226	1,0081697
beta[1,3]	1,000002e+00	6,524913e-07	4,556455e-06	9,999940e-01	1,000013e+00	48,764593	1,0145696
beta[1,4]	3,047782e-06	2,933414e-07	3,635729e-06	-3,790067e-06	1,049527e-05	153,615930	0,9999205
beta[1,5]	-2,404840e-06	9,272520e-07	5,109158e-06	-1,237493e-05	7,167752e-06	30,360102	1,0229135
beta[1,6]	8,524569e-06	1,219740e-06	5,928825e-06	-4,335613e-06	1,849559e-05	23,626696	1,0830763
beta[1,7]	-2,455979e-06	1,943852e-07	4,263851e-06	-1,188030e-05	5,925457e-06	481,147018	0,9999299
beta[2,1]	1,294718e-05	1,359308e-06	1,520295e-05	-1,839589e-05	4,820521e-05	125,089386	1,0000157
beta[2,2]	-3,680299e-06	1,322329e-06	1,412704e-05	-3,585239e-05	2,261122e-05	114,136082	1,0238561
beta[2,3]	-3,602682e-06	8,355736e-07	7,850915e-06	-2,152129e-05	1,127146e-05	88,281797	1,0015907
beta[2,4]	9,999951e-01	8,200780e-07	6,670432e-06	9,999792e-01	1,000006e+00	66,160336	1,0508179
beta[2,5]	3,547191e-06	9,976356e-07	8,456533e-06	-1,282842e-05	1,996817e-05	71,852326	0,9999327
beta[2,6]	-1,320418e-05	1,665900e-06	1,076717e-05	-4,017947e-05	6,620949e-06	41,773897	1,0181068
beta[2,7]	3,926104e-06	3,951101e-07	8,006918e-06	-1,108721e-05	2,307782e-05	410,671457	1,0193530
beta[3,1]	5,900314e-01	3,907189e-04	1,229269e-03	5,878735e-01	5,931553e-01	9,898401	1,1665140
beta[3,2]	6,011797e-01	7,988082e-04	2,025901e-03	5,951026e-01	6,045298e-01	6,432077	1,0392945
beta[3,3]	7,093423e-01	5,926213e-04	1,307122e-03	7,064339e-01	7,113567e-01	4,864945	1,2514763
beta[3,4]	2,813452e-01	6,219781e-04	1,701467e-03	2,787478e-01	2,855036e-01	7,483368	1,0028723
beta[3,5]	-3,757470e-02	1,851324e-03	2,937435e-03	-4,110025e-02	-3,283317e-02	2,517513	2,7198458
beta[3,6]	-1,276301e-01	9,349979e-04	1,802505e-03	-1,312354e-01	-1,254457e-01	3,716478	2,2360868
beta[3,7]	-2,785228e-02	1,028594e-03	1,849292e-03	-2,982353e-02	-2,482876e-02	3,232387	2,5864976
beta[4,1]	1,833110e-01	4,726572e-04	1,100038e-03	1,811495e-01	1,852275e-01	5,416555	2,1555944
beta[4,2]	3,431784e-01	7,828912e-04	1,473058e-03	3,415068e-01	3,458978e-01	3,540272	1,9684242
beta[4,3]	2,461661e-01	1,256705e-03	2,444533e-03	2,434214e-01	2,513621e-01	3,783776	1,4366233
beta[4,4]	2,809731e-02	3,176501e-04	9,446086e-04	2,632334e-02	3,026955e-02	8,843126	1,1265392
beta[4,5]	2,356671e-01	2,430953e-03	3,860102e-03	2,316720e-01	2,434739e-01	2,521415	3,0624398

beta[4,6]	-3,262287e-01	1,594100e-03	2,648063e-03	-3,307394e-01	-3,233956e-01	2,759468	3,2712598
beta[4,7]	1,987120e-01	8,232002e-04	2,033862e-03	1,947532e-01	2,037928e-01	6,104249	1,2520332
beta[5,1]	-2,880733e-01	8,339904e-04	1,564265e-03	-2,907917e-01	-2,861340e-01	3,518022	1,6655849
beta[5,2]	3,700862e-01	4,571917e-04	9,072961e-04	3,681026e-01	3,710673e-01	3,938232	1,5932018
beta[5,3]	3,014119e-01	1,347001e-03	2,267010e-03	2,969922e-01	3,038224e-01	2,832508	2,2452836
beta[5,4]	2,947823e-02	7,806304e-04	1,462453e-03	2,691433e-02	3,230166e-02	3,509721	1,9273036
beta[5,5]	1,220885e-01	1,812814e-03	2,857943e-03	1,188412e-01	1,264048e-01	2,485423	2,5979183
beta[5,6]	-3,128329e-02	7,724357e-04	1,779652e-03	-3,515936e-02	-2,941640e-02	5,308177	1,6763037
beta[5,7]	1,954849e-01	1,660896e-03	2,648141e-03	1,926083e-01	1,999709e-01	2,542128	3,1595907
beta[6,1]	-1,921099e-01	1,329725e-03	2,678975e-03	-1,981431e-01	-1,893612e-01	4,058947	1,5978750
beta[6,2]	-6,129478e-01	1,003114e-03	1,836118e-03	-6,155082e-01	-6,086556e-01	3,350430	2,1824882
beta[6,3]	-4,702043e-01	8,564751e-04	1,601149e-03	-4,720475e-01	-4,672836e-01	3,494893	1,6682752
beta[6,4]	-2,704665e-01	9,892054e-04	2,002265e-03	-2,728245e-01	-2,656855e-01	4,097038	1,3846080
beta[6,5]	4,953169e-02	4,035527e-04	1,077405e-03	4,727081e-02	5,212859e-02	7,127830	1,0003357
beta[6,6]	4,069550e-01	7,463023e-04	1,888746e-03	4,020077e-01	4,096936e-01	6,404974	1,0499176
beta[6,7]	-1,399557e-01	1,457661e-03	2,347058e-03	-1,426844e-01	-1,364983e-01	2,592593	4,7565351
betaz[1,1]	-1,593545e+00	4,999861e-04	1,128120e-03	-1,595878e+00	-1,591652e+00	5,090903	1,3307937
betaz[1,2]	-9,055934e-01	1,443891e-03	2,318204e-03	-9,102314e-01	-9,030455e-01	2,577712	3,0964174
betaz[1,3]	2,656705e-01	1,689334e-03	2,874540e-03	2,600096e-01	2,683862e-01	2,895381	1,8008846
betaz[1,4]	3,490155e-01	1,206461e-03	2,066208e-03	3,466772e-01	3,524354e-01	2,933063	2,5283537
betaz[1,5]	4,149844e-01	3,608214e-04	1,105272e-03	4,124801e-01	4,172397e-01	9,383262	1,0022647
betaz[1,6]	8,971079e-01	7,445693e-04	1,675714e-03	8,933012e-01	8,992214e-01	5,065117	1,3168882
betaz[1,7]	-6,491419e-01	9,804639e-04	1,793352e-03	-6,525526e-01	-6,470220e-01	3,345554	2,0950168
betaz[2,1]	1,825739e-01	1,644105e-03	2,743666e-03	1,794245e-01	1,870341e-01	2,784860	2,3987028
betaz[2,2]	1,631643e-03	1,557657e-03	2,452127e-03	-9,480783e-04	5,849522e-03	2,478232	2,6943236
betaz[2,3]	3,755541e-02	1,073825e-03	1,776292e-03	3,524003e-02	4,122419e-02	2,736285	2,6334975
betaz[2,4]	-2,645392e-01	2,164355e-03	3,391232e-03	-2,682611e-01	-2,595236e-01	2,455038	3,5938657
betaz[2,5]	5,562967e-03	1,080164e-03	1,877040e-03	2,269071e-03	7,883232e-03	3,019726	2,9451096
betaz[2,6]	-3,233708e-01	1,088163e-03	2,220235e-03	-3,264014e-01	-3,183807e-01	4,163032	1,4080874
betaz[2,7]	7,242255e-02	1,929860e-03	3,187278e-03	6,709764e-02	7,603523e-02	2,727647	3,5812409

Ефект	Параметр	mean	se_mean	0,025	0,975	Rhat
Залежна змінна: тривалість МС						
Мігрень	beta[1,1]	-0,000008	0,0000019	-0,000023	0,000011	1,11
ГБН	beta[1,2]	0,000002	0,0000009	-0,000012	0,000019	1,01
тривалість ГБ	beta[1,3]	1,000002	0,0000007	0,999994	1,000013	1,01
вік початку ГБ	beta[1,4]	0,000003	0,0000003	-0,000004	0,000010	1,00
Роки без ГБ	beta[1,5]	-0,000002	0,0000009	-0,000012	0,000007	1,02
Інтенсивність ГБ	beta[1,6]	0,000009	0,0000012	-0,000004	0,000018	1,08
MIDAS	beta[1,7]	-0,000002	0,0000002	-0,000012	0,000006	1,00
Залежна змінна: вік маніфестації МС						
Мігрень	beta[2,1]	0,000013	0,0000014	-0,000018	0,000048	1,00
ГБН	beta[2,2]	-0,000004	0,0000013	-0,000036	0,000023	1,02
тривалість ГБ	beta[2,3]	-0,000004	0,0000008	-0,000022	0,000011	1,00
вік початку ГБ	beta[2,4]	0,999995	0,0000008	0,999979	1,000006	1,05
Роки без ГБ	beta[2,5]	0,000004	0,0000010	-0,000013	0,000020	1,00
Інтенсивність ГБ	beta[2,6]	-0,000013	0,0000017	-0,000040	0,000007	1,02
MIDAS	beta[2,7]	0,000004	0,0000004	-0,000011	0,000023	1,02
Залежна змінна: шкала прогресування МС - EDSS						
Мігрень	beta[3,1]	0,590031	0,0003907	0,587874	0,593155	1,17
ГБН	beta[3,2]	0,601180	0,0007988	0,595103	0,604530	1,04
тривалість ГБ	beta[3,3]	0,709342	0,0005926	0,706434	0,711357	1,25
вік початку ГБ	beta[3,4]	0,281345	0,0006220	0,278748	0,285504	1,00
Роки без ГБ	beta[3,5]	-0,037575	0,0018513	-0,041100	-0,032833	2,72
Інтенсивність ГБ	beta[3,6]	-0,127630	0,0009350	-0,131235	-0,125446	2,24
MIDAS	beta[3,7]	-0,027852	0,0010286	-0,029824	-0,024829	2,59
Залежна змінна: моторна шкала 1						
Мігрень	beta[4,1]	0,183311	0,0004727	0,181150	0,185228	2,16
ГБН	beta[4,2]	0,343178	0,0007829	0,341507	0,345898	1,97
тривалість ГБ	beta[4,3]	0,246166	0,0012567	0,243421	0,251362	1,44
вік початку ГБ	beta[4,4]	0,028097	0,0003177	0,026323	0,030270	1,13
Роки без ГБ	beta[4,5]	0,235667	0,0024310	0,231672	0,243474	3,06
Інтенсивність ГБ	beta[4,6]	-0,326229	0,0015941	-0,330739	-0,323396	3,27
MIDAS	beta[4,7]	0,198712	0,0008232	0,194753	0,203793	1,25
Залежна змінна: моторна шкала 2						
Мігрень	beta[5,1]	-0,288073	0,0008340	-0,290792	-0,286134	1,67
ГБН	beta[5,2]	0,370086	0,0004572	0,368103	0,371067	1,59
тривалість ГБ	beta[5,3]	0,301412	0,0013470	0,296992	0,303822	2,25
вік початку ГБ	beta[5,4]	0,029478	0,0007806	0,026914	0,032302	1,93
Роки без ГБ	beta[5,5]	0,122089	0,0018128	0,118841	0,126405	2,60
Інтенсивність ГБ	beta[5,6]	-0,031283	0,0007724	-0,035159	-0,029416	1,68
MIDAS	beta[5,7]	0,195485	0,0016609	0,192608	0,199971	3,16
Залежна змінна: когнітивна шкала SDMT						
Мігрень	beta[6,1]	-0,192110	0,0013297	-0,198143	-0,189361	1,60
ГБН	beta[6,2]	-0,612948	0,0010031	-0,615508	-0,608656	2,18

тривалість ГБ	beta[6,3]	-0,470204	0,0008565	-0,472048	-0,467284	1,67
вік початку ГБ	beta[6,4]	-0,270467	0,0009892	-0,272825	-0,265686	1,38
Роки без ГБ	beta[6,5]	0,049532	0,0004036	0,047271	0,052129	1,00
Інтенсивність ГБ	beta[6,6]	0,406955	0,0007463	0,402008	0,409694	1,05
MIDAS	beta[6,7]	-0,139956	0,0014577	-0,142684	-0,136498	4,76
Залежна змінна: перебіг МС (рецидивно-ремітуюча форма=0; прогресуюча=1)						
Мігрень	betaz[1,1]	-1,593545	0,0005000	-1,595878	-1,591652	1,33
ГБН	betaz[1,2]	-0,905593	0,0014439	-0,910231	-0,903046	3,10
тривалість ГБ	betaz[1,3]	0,265671	0,0016893	0,260010	0,268386	1,80
вік початку ГБ	betaz[1,4]	0,349016	0,0012065	0,346677	0,352435	2,53
Роки без ГБ	betaz[1,5]	0,414984	0,0003608	0,412480	0,417240	1,00
Інтенсивність ГБ	betaz[1,6]	0,897108	0,0007446	0,893301	0,899221	1,32
MIDAS	betaz[1,7]	-0,649142	0,0009805	-0,652553	-0,647022	2,10
Залежна змінна: річна кількість загострень (1=0; 2=1)						
Мігрень	betaz[2,1]	0,182574	0,0016441	0,179425	0,187034	2,40
ГБН	betaz[2,2]	0,001632	0,0015577	-0,000948	0,005850	2,69
тривалість ГБ	betaz[2,3]	0,037555	0,0010738	0,035240	0,041224	2,63
вік початку ГБ	betaz[2,4]	-0,264539	0,0021644	-0,268261	-0,259524	3,59
Роки без ГБ	betaz[2,5]	0,005563	0,0010802	0,002269	0,007883	2,95
Інтенсивність ГБ	betaz[2,6]	-0,323371	0,0010882	-0,326401	-0,318381	1,41
MIDAS	betaz[2,7]	0,072423	0,0019299	0,067098	0,076035	3,58

## ДОДАТОК Г-2

## Додаткові дані статистичної обробки результатів

## До Розділу 5

- профільний аналіз серед прогресуючого та ремітуючого МС

## MANOVA

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
time	1	4314114	4314114	284.846	<2e-16 ***
Course	1	70978	70978	4.686	0.0309 *
time:Course	1	23627	23627	1.560	0.2123
Residuals	476	7209222	15145		

## PROFILE

Hypothesis Tests:

\$`Ho: Profiles are parallel`

	Multivariate.Test	Statistic	Approx.F	num.df	den.df	p.value
1	Wilks	0.95976833	1.309941	4	125	0.2699367
2	Pillai	0.04023167	1.309941	4	125	0.2699367
3	Hotelling-Lawley	0.04191811	1.309941	4	125	0.2699367
4	Roy	0.04191811	1.309941	4	125	0.2699367

\$`Ho: Profiles have equal levels`

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
group	1	35249	35249	4.462	0.0366 *
Residuals	128	1011125	7899		

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

\$`Ho: Profiles are flat`

	F	df1	df2	p-value
1	40.77121	4	125	7.901807e-22

- профільний аналіз у кого є ГБ і у кого нема

## MANOVA

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
time	1	4314114	4314114	283.059	<2e-16 ***
Headache	1	30685	30685	2.013	0.157
time:Headache	1	18394	18394	1.207	0.273
Residuals	476	7254748	15241		

## PROFILE

Hypothesis Tests:

\$`Ho: Profiles are parallel`

	Multivariate.Test	Statistic	Approx.F	num.df	den.df	p.value
--	-------------------	-----------	----------	--------	--------	---------

1	Wilks	0.996333954	0.1149855	4	125	0.977024
2	Pillai	0.003666046	0.1149855	4	125	0.977024
3	Hotelling-Lawley	0.003679535	0.1149855	4	125	0.977024
4	Roy	0.003679535	0.1149855	4	125	0.977024

\$`Ho: Profiles have equal levels`

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
group	1	2029	2029	0.249	0.619
Residuals	128	1044345	8159		

\$`Ho: Profiles are flat`

	F	df1	df2	p-value
1	39.3581	4	125	2.685765e-21

- профільний аналіз **серед різних видів ГБ: мігрень та головний біль напруги**

MANOVA

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
time	1	2361419	2361419	136.426	<2e-16 ***
Type	1	109003	109003	6.297	0.0126 *
time:Type	1	49292	49292	2.848	0.0926 .
Residuals	286	4950434	17309		

PROFILE

Hypothesis Tests:

\$`Ho: Profiles are parallel`

	Multivariate Test Statistic	Approx.F	num.df	den.df	p.value
1	Wilks	0.8908306	2.083314	4	0.09251606
2	Pillai	0.1091694	2.083314	4	0.09251606
3	Hotelling-Lawley	0.1225479	2.083314	4	0.09251606
4	Roy	0.1225479	2.083314	4	0.09251606

\$`Ho: Profiles have equal levels`

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
group	1	46813	46813	5.526	0.0215
Residuals	71	601442	8471		

\$`Ho: Profiles are flat`

	F	df1	df2	p-value
1	27.16114	4	68	1.756171e-13

- профільний аналіз з прогресуючим МС та ГБ і прогресуючим без ГБ

## MANOVA

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
time	1	658162	658162	153.246	<2e-16 ***
Headache	1	11119	11119	2.589	0.111
time:Headache	1	778	778	0.181	0.671
Residuals	96	412302	4295		

## PROFILE

## Hypothesis Tests:

\$`Ho: Profiles are parallel`

	Multivariate.Test	Statistic	Approx.F
1	Wilks	0.90099459	0.7417209
2	Pillai	0.09900541	0.7417209
3	Hotelling-Lawley	0.10988457	0.7417209
4	Roy	0.10988457	0.7417209

	num.df	den.df	p.value
1	4	27	0.5719115
2	4	27	0.5719115
3	4	27	0.5719115
4	4	27	0.5719115

\$`Ho: Profiles have equal levels`

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
group	1	2327	2327	0.681	0.416
Residuals	30	102560	3419		

\$`Ho: Profiles are flat`

	F	df1	df2	p-value
1	8.332866	4	27	0.000163439

- профільний аналіз з РРМС + ГБ та без ГБ

## MANOVA

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
time	1	3679579	3679579	204.957	<2e-16 ***
Headache	1	17454	17454	0.972	0.325
time:Headache	1	17262	17262	0.962	0.327
Residuals	376	6750305	17953		

## PROFILE

## Hypothesis Tests:

\$`Ho: Profiles are parallel`

	Multivariate.Test	Statistic	Approx.F
1	Wilks	0.995410492	0.1071981
2	Pillai	0.004589508	0.1071981
3	Hotelling-Lawley	0.004610669	0.1071981



4		Roy	0.004610669	0.1071981
		num.df	den.df	p.value
1	4	93	0.979741	
2	4	93	0.979741	
3	4	93	0.979741	
4	4	93	0.979741	

\$`Ho: Profiles have equal levels`

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
group	1	277	277	0.029	0.864
Residuals	96	905960	9437		

\$`Ho: Profiles are flat`

	F	df1	df2	p-value
1	32.61288	4	93	5.582918e-17

- профільний аналіз **відносно балу EDSS**: до 4 балів і більше 4 балів  
MANOVA

		Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
time		1	4314114	4314114	281.512	<2e-16 ***
EDSS	1	4828	4828	0.315	0.575	
time:EDSS	1	4404	4404	0.287	0.592	
Residuals		476	7294596	15325		

PROFILE

Hypothesis Tests:

\$`Ho: Profiles are parallel`

	Multivariate.Test	Statistic	Approx.F	num.df	den.df	p.value
1	Wilks	0.98936459	0.3359293	4	125	0.8533203
2	Pillai	0.01063541	0.3359293	4	125	0.8533203
3	Hotelling-Lawley	0.01074974	0.3359293	4	125	0.8533203
4	Roy	0.01074974	0.3359293	4	125	0.8533203

\$`Ho: Profiles have equal levels`

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
group	1	4778	4778	0.587	0.445
Residuals	128	1041596	8137		

\$`Ho: Profiles are flat`

	F	df1	df2	p-value
1	39.66494	4	125	2.055018e-21

- профільний аналіз **між групами з ГБ і без ГБ та їх балом EDSS**  
MANOVA

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
--	----	--------	---------	---------	--------

time		1	4314114	4314114	281.254	<2e-16	***
EDSS	1	4828	4828	0.315	0.575		
Headache			1	28940	28940	1.887	0.170
time:EDSS	1	4404	4404	0.287	0.592		
time:Headache			1	17081	17081	1.114	0.292
EDSS:Headache	1	8183	8183	0.534	0.465		
time:EDSS:Headache	1	454	454	0.030	0.863		
Residuals			472	7239937	15339		

## PROFILE

Hypothesis Tests:

\$`Ho: Profiles are parallel`

	Multivariate Test	Statistic	Approx.F	num.df	den.df	p.value
1	Wilks	0.97414593	0.2700653	12	325.7189	0.9932804
2	Pillai	0.02604580	0.2736866	12	375.0000	0.9928980
3	Hotelling-Lawley	0.02634374	0.2670963	12	365.0000	0.9936479
4	Roy	0.01373217	0.4291302	4	125.0000	0.7873706

\$`Ho: Profiles have equal levels`

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
group	3	12527	4176	0.509	0.677
Residuals	126	1033846	8205		

\$`Ho: Profiles are flat`

	F	df1	df2	p-value
1	39.13432	4	123	4.193778e-21
0	Headache==0 && EDSS ==0			
1	Headache==1 && EDSS ==0			
2	Headache==0 && EDSS ==1			

- профільний аналіз з балом когнітивної шкали

## MANOVA

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
time	1	4314114	4314114	328.684	< 2e-16 ***
Cognitive	47	1157852	24635	1.877	0.000831 ***
Fatigue	1	39841	39841	3.035	0.082363 .
time:Cognitive	47	728634	15503	1.181	0.204163
time:Fatigue	1	58128	58128	4.429	0.036070 *
Cognitive:Fatigue	20	423756	21188	1.614	0.047146 *
time:Cognitive:Fatigue	20	406720	20336	1.549	0.063125 .
Residuals	342	4488896	13125		

## PROFILE

Hypothesis Tests:

\$`Ho: Profiles are parallel`

	Multivariate Test	Statistic	Approx. F	num. df	den. df	p. value
1	Wilks	0.95207984	0.7705702	8	248	0.6290400
2	Pillai	0.04850466	0.7767226	8	250	0.6236014
3	Hotelling-Lawley	0.04971817	0.7644169	8	246	0.6344829
4	Roy	0.02687434	0.8398232	4	125	0.5024150

\$`Ho: Profiles have equal levels`

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
group	2	18780	9390	1.161	0.317
Residuals	127	1027593	8091		

\$`Ho: Profiles are flat`

	F	df1	df2	p-value
1	39.99127	4	124	1.758453e-21
0	Cognitive <30			
1	Cognitive 30-60			
2	Cognitive >60			

- профільний аналіз з **БАЛОМ ВТОМИ**

## PROFILE

Hypothesis Tests:

\$`Ho: Profiles are parallel`

	Multivariate Test	Statistic	Approx. F	num. df	den. df	p. value
1	Wilks	0.8679365	1.492675	12	325.7189	0.12502809
2	Pillai	0.1372337	1.498045	12	375.0000	0.12217106
3	Hotelling-Lawley	0.1462483	1.482795	12	365.0000	0.12806468
4	Roy	0.0811447	2.535772	4	125.0000	0.04339524

\$`Ho: Profiles have equal levels`

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
group	3	73103	24368	3.155	0.0272 *
Residuals	126	973271	7724		

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

\$`Ho: Profiles are flat`

	F	df1	df2	p-value
1	41.76967	4	123	4.423978e-22
0	Fatigue <22			
1	Fatigue [22-30]			
2	Fatigue (30-36]			
3	Fatigue >36			

## ДОДАТОК Г-3

## Додаткові дані статистичної обробки результатів

## До Розділу 5

## Тексти програмних модулів разом з деталізацією застосування в середовищі R

Для цього його слід скопіювати тексти у новостворений файл скрипту. З середовища R частина коду обробляється процесором RSTAN, який активується з передачею даних через функції *stan\_model()*, безпосередній семплінг параметрів здійснюється функцією *sampling()* пакету «RSTAN» системи R. Результати симуляцій повертаються в середовище R у вигляді об'єкта спеціального класу RSTAN (в тексті програмного модулю об'єкт позначено як «fitAR»).

## - MEP, %, 1-5 TOTAL

<pre>library(rstan) library(ggplot2) options(scipen=999) vdata&lt;-read.csv2("/Users/oleksandrocher edko/Documents/TMS.csv", header = TRUE) vdata&lt;-vdata[,1:16] vdata&lt;-vdata[,-1] vdata\$EDSS=ifelse(vdata\$EDSS&lt;4,0,1) for (i in 1:130) { vdata\$Fatigue[i]&lt;-0*(vdata\$Fatigue[i]&lt;2 2)+1*(vdata\$Fatigue[i]&gt;=22 &amp;&amp; vdata\$Fatigue[i]&lt;=30)+2*(vdata\$Fatiqu e[i]&gt;30 &amp;&amp; vdata\$Fatigue[i]&lt;=36)+3*(vdata\$Fatiqu e[i]&gt;36) } Lvdata&lt;-reshape(vdata[vdata\$MEP.0&gt;0, 1:11],direction='long', v.names=c("MEP"), varying=c(7:11)) lLvdata&lt;-lapply(Lvdata[,1:9], as.numeric) lLvdata\$Type&lt;-as.integer(lLvdata\$Type) lLvdata\$T&lt;-dim(Lvdata)[1] lLvdata\$N&lt;-lLvdata\$T/5 AR1.stan &lt;- " data { int&lt;lower=0&gt; T, N; vector[T] MEP, Course, Headache, EDSS, Cognitive, Fatigue; int Type[T]; int id[T]; int time[T]</pre>	<pre>parameters { vector&lt;lower=0&gt; [5] alpha; real beta1, beta2, beta4, beta5, beta6, beta3; real phi; vector&lt;lower=0&gt; [N] y0; vector&lt;lower=0&gt; [5] sigma; } model { alpha ~ normal(0,200); sigma ~ gamma(0.1, 0.01); beta1 ~ normal(0, 20); beta2 ~ normal(0, 20); beta3 ~ normal(0, 20); beta4 ~ normal(0, 20); beta5 ~ normal(0, 20); phi ~ normal(0, 10); y0 ~ normal(0,200); for (i in 1:T){ if ((i+N-1)%N==0) MEP[i] ~ normal(alpha[1] + beta1*Course[i]+ beta2*Headache[i]+ beta3*Type[i] + beta4*EDSS[i]+ beta5*Cognitive[i]+ beta6*Fatigue[i] + phi * y0[id[i]], sigma[1]); else MEP[i] ~ normal(alpha[time[i]] + beta1*Course[i]+ beta2*Headache[i]+ beta3*Type[i] + beta4*EDSS[i]+ beta5*Cognitive[i]+ beta6*Fatigue[i] + phi * MEP[i-1], sigma[time[i]]);</pre>	<pre># Estimation smAR &lt;- stan_model(model_code=AR1.stan) pars =c("beta1", "beta2", "beta3", "beta4", "beta5", "phi","sigma") fitAR &lt;- sampling(smAR,data =lLvdata,pars=pars ,iter = 5000,warmup=1000,chains = 1,seed= 12345) print(fitAR,digits=3) # Box-Plots sig&lt;-as.matrix(fitAR,pars="sigma") sigplotData&lt;-data.frame(sigma=c(s ig[,1], sig[,2], sig[,3], sig[,4], sig[,5]), time=rep(1:dim(sig)[2], each=dim(sig)[1])) ggplot(sigplotData, aes(time, sigma, group=time, fill=time)) + geom_boxplot(outlier.shape = NA)</pre>
---	---	--

## - EDSS ≤ 4.0; &gt;4.0, across time, MEP, %

<pre>library(rstan) library(loo) options(scipen=999) vdata&lt;-read.csv2("/Users/oleksandrochere dtko/Documents/TMS.csv", header = TRUE) vdata&lt;-vdata[,1:16] vdata&lt;-vdata[,-1] vdata\$EDSS=ifelse(vdata\$EDSS&lt;4,0,1) for (i in 1:130) { vdata\$Fatigue[i]&lt;-0*(vdata\$Fatigue[i]&lt;22 )+1*(vdata\$Fatigue[i]&gt;=22 &amp;&amp; vdata\$Fatigue[i]&lt;=30)+2*(vdata\$Fatigue[ i]&gt;30 &amp;&amp; vdata\$Fatigue[i]&lt;=36)+3*(vdata\$Fatigue[ i]&gt;36) } Lvdata&lt;-reshape(vdata[vdata\$MEP.0&gt;0,1: 11],direction='long', v.names=c("MEP"), varying=c(7:11)) llvdata&lt;-lapply(Lvdata[,1:9], as.numeric) llvdata\$Type&lt;-as.integer(llvdata\$Type) llvdata\$T&lt;-dim(Lvdata)[1] llvdata\$N&lt;-llvdata\$T/5 AR1.stan &lt;- " data { int&lt;lower=0&gt; T, N; vector[T] MEP, Course, Headache, Cognitive, Fatigue; int Type[T]; int id[T]; int time[T]; int EDSS[T];</pre>	<pre>parameters { vector &lt;lower=0&gt; [5] alpha; real beta1, beta2, beta4, beta5, beta6, beta3; real phi; vector &lt;lower=0&gt; [N] y0; matrix &lt;lower=0&gt; [5,2] sigma; } model { alpha ~ normal(0,200); sigma[,1] ~ gamma(0.1, 0.01); sigma[,2] ~ gamma(0.1, 0.01); beta1 ~ normal(0, 20); beta2 ~ normal(0, 20); beta3 ~ normal(0, 20); beta4 ~ normal(0, 20); beta5 ~ normal(0, 20); phi ~ normal(0, 10); y0 ~ normal(0,200); for (i in 1:T){ if ((i+N-1)%N==0) MEP[i] ~ normal(alpha[1] + beta1*Course[i]+ beta2*Headache[i]+ beta3*Type[i] + beta4*EDSS[i]+ beta5*Cognitive[i]+ beta6*Fatigue[i] + phi * y0[id[i]], sigma[1,EDSS[i]+1]); else MEP[i] ~ normal(alpha[time[i]] + beta1*Course[i]+ beta2*Headache[i]+ beta3*Type[i] + beta4*EDSS[i]+ beta5*Cognitive[i]+ beta6*Fatigue[i] + phi * MEP[i-1], sigma[time[i],EDSS[i]+1]);</pre>	<pre># Estimation smAR &lt;- stan_model(model_code=AR1.stan) pars =c("beta1", "beta2", "beta3", "beta4", "beta5", "phi","sigma") fitAR &lt;- sampling(smAR,data =llvdata,pars=pars ,iter = 5000,warmup=1000,chains = 1,seed= 12345) print(fitAR,digits=3) # Box-Plots sig&lt;-as.matrix(fitAR,pars="sigma") sigplotData&lt;-data.frame(sigma=c(s ig[,1], sig[,2], sig[,3], sig[,4], sig[,5], sig[,6], sig[,7], sig[,8], sig[,9], sig[,10]),  time=c(rep(1:(dim(sig)[2]/2), each=dim(sig)[1]),  rep(1:(dim(sig)[2]/2), each=dim(sig)[1]), EDSS=rep(1:2, each=dim(sig)[1]*5),  gr=rep(1:10,each=dim(sig)[1])) ggplot(sigplotData, aes(time, sigma, group=gr)) + geom_boxplot(outlier.shape = NA)</pre>
--	--	--

- Серед прогресуючого та ремітуючого МС з присутністю або відсутністю ГБ

<pre>library(rstan) library(loo) options(scipen=999) vdata&lt;-read.csv2("/Users/oleksandrocher edko/Documents/TMS.csv", header = TRUE) vdata&lt;-vdata[,1:16] vdata&lt;-vdata[,-1] vdata\$EDSS=ifelse(vdata\$EDSS&lt;4,0,1) for (i in 1:130) { vdata\$Fatigue[i]&lt;-0*(vdata\$Fatigue[i]&lt;2 2)+1*(vdata\$Fatigue[i]&gt;=22 &amp;&amp; vdata\$Fatigue[i]&lt;=30)+2*(vdata\$Fatigue [i]&gt;30 &amp;&amp; vdata\$Fatigue[i]&lt;=36)+3*(vdata\$Fatigue [i]&gt;36) Lvdata&lt;-reshape(vdata[vdata\$MEP.0&gt;0,1 :11],direction='long', v.names=c("MEP"), varying=c(7:11)) llvdata&lt;-lapply(Lvdata[,1:9], as.numeric)</pre>	<pre>parameters { vector &lt;lower=0&gt; [5] alpha; real beta1, beta2, beta4, beta5, beta6, beta3; real phi; vector &lt;lower=0&gt; [N] y0; real &lt;lower=0&gt; sigma[5,2,2]; model { alpha ~ normal(0,200); sigma[,1,1] ~ gamma(0.1, 0.01); sigma[,1,2] ~ gamma(0.1, 0.01); sigma[,2,1] ~ gamma(0.1, 0.01); sigma[,2,2] ~ gamma(0.1, 0.01); beta1 ~ normal(0, 20); beta2 ~ normal(0, 20); beta3 ~ normal(0, 20); beta4 ~ normal(0, 20); beta5 ~ normal(0, 20); phi ~ normal(0, 10); y0 ~ normal(0,200);</pre>	<pre># Estimation smAR &lt;- stan_model(model_code=AR1.stan) pars =c("beta1", "beta2", "beta3", "beta4", "beta5", "phi","sigma") fitAR &lt;- sampling(smAR,data =llvdata,pars=pars ,iter = 5000,warmup=1000,chains = 1,seed= 12345) print(fitAR,digits=3) # Box-Plots sig&lt;-as.matrix(fitAR,pars="sigma") #sigplotData&lt;-data.frame(sigma=c( sig[,1], sig[,2], sig[,3], sig[,4], sig[,5], sig[,6], sig[,7], sig[,8], sig[,9], sig[,10]), sigplotData&lt;-data.frame(sigma=c(s ig[,1], sig[,2], sig[,3], sig[,4], sig[,5], sig[,6], sig[,7], sig[,8], sig[,9], sig[,10], sig[,11], sig[,12],</pre>
---	---	---

<pre> ILvdata\$Type&lt;-as.integer(ILvdata\$Type) ILvdata\$T&lt;-dim(Lvdata)[1] ILvdata\$N&lt;-ILvdata\$T/5 AR1.stan &lt;- " data { int&lt;lower=0&gt; T, N; vector[T] MEP, Cognitive, Fatigue; int Headache[T]; int Course[T]; int Type[T]; int id[T]; int time[T]; int EDSS[T]; </pre>	<pre> for (i in 1:T){ if ((i+N-1)%N==0) MEP[i] ~ normal(alpha[1] + beta1*Course[i]+ beta2*Headache[i]+ beta3*Type[i] + beta4*EDSS[i]+ beta5*Cognitive[i]+ beta6*Fatigue[i] + phi * y0[id[i]], sigma[1,Course[i]+1, Headache[i]+1]); else MEP[i] ~ normal(alpha[time[i]] + beta1*Course[i]+ beta2*Headache[i]+ beta3*Type[i] + beta4*EDSS[i]+ beta5*Cognitive[i]+ beta6*Fatigue[i] + phi * MEP[i-1], sigma[time[i],Course[i]+1, Headache[i]+1]); </pre>	<pre> sig[,13], sig[,14], sig[,15], sig[,16], sig[,17], sig[,18], sig[,19], sig[,20]), time=c(rep(1:(dim(sig)[2]/4), each=dim(sig)[1]), rep(1:(dim(sig)[2]/4), each=dim(sig)[1]), rep(1:(dim(sig)[2]/4), each=dim(sig)[1]), rep(1:(dim(sig)[2]/4), each=dim(sig)[1]), gr=rep(1:20,each=dim(sig)[1])) ggplot(sigplotData, aes(time, sigma, group=gr)) + geom_boxplot(outlier.shape = NA) </pre>
--	--	--

- між групами з коморбідним первинним ГБ і без ГБ та їх балом EDSS,

<pre> library(rstan) library(loo) options(scipen=999) vdata&lt;-read.csv2("/Users/oleksandrocher edko/Documents/TMS.csv", header = TRUE) vdata&lt;-vdata[,1:16] vdata&lt;-vdata[,-1] vdata\$EDSS=ifelse(vdata\$EDSS&lt;4,0,1) for (i in 1:130) { vdata\$Fatigue[i]&lt;-0*(vdata\$Fatigue[i]&lt;2 2)+1*(vdata\$Fatigue[i]&gt;=22 &amp;&amp; vdata\$Fatigue[i]&lt;=30)+2*(vdata\$Fatigue [i]&gt;30 &amp;&amp; vdata\$Fatigue[i]&lt;=36)+3*(vdata\$Fatigue [i]&gt;36) Lvdata&lt;-reshape(vdata[vdata\$MEP&gt;0, 1:11],direction='long', v.names=c("MEP"), varying=c(7:11)) ILvdata&lt;-lapply(Lvdata[,1:9], as.numeric) ILvdata\$Type&lt;-as.integer(ILvdata\$Type) ILvdata\$T&lt;-dim(Lvdata)[1] ILvdata\$N&lt;-ILvdata\$T/5 AR1.stan &lt;- " data { int&lt;lower=0&gt; T, N; vector[T] MEP, Cognitive, Fatigue; int Headache[T]; int Course[T]; int Type[T]; int id[T]; int time[T]; int EDSS[T]; </pre>	<pre> parameters { vector &lt;lower=0&gt; [5] alpha; real beta1, beta2, beta4, beta5, beta6, beta3; real phi; vector &lt;lower=0&gt; [N] y0; real &lt;lower=0&gt; sigma[5,2,2]; model { alpha ~ normal(0,200); sigma[,1,1] ~ gamma(0.1, 0.01); sigma[,1,2] ~ gamma(0.1, 0.01); sigma[,2,1] ~ gamma(0.1, 0.01); sigma[,2,2] ~ gamma(0.1, 0.01); beta1 ~ normal(0, 20); beta2 ~ normal(0, 20); beta3 ~ normal(0, 20); beta4 ~ normal(0, 20); beta5 ~ normal(0, 20); phi ~ normal(0, 10); y0 ~ normal(0,200); for (i in 1:T){ if ((i+N-1)%N==0) MEP[i] ~ normal(alpha[1] + beta1*Course[i]+ beta2*Headache[i]+ beta3*Type[i] + beta4*EDSS[i]+ beta5*Cognitive[i]+ beta6*Fatigue[i] + phi * y0[id[i]], sigma[1,EDSS[i]+1, Headache[i]+1]); else MEP[i] ~ normal(alpha[time[i]] + beta1*Course[i]+ beta2*Headache[i]+ beta3*Type[i] + beta4*EDSS[i]+ beta5*Cognitive[i]+ beta6*Fatigue[i] + phi * MEP[i-1], </pre>	<pre> # Estimation smAR &lt;- stan_model(model_code=AR1.stan) pars =c("beta1", "beta2", "beta3", "beta4", "beta5", "phi","sigma") fitAR &lt;- sampling(smAR,data =ILvdata,pars=pars ,iter = 5000,warmup=1000,chains = 1,seed= 12345) print(fitAR,digits=3) # Box-Plots sig&lt;-as.matrix(fitAR,pars="sigma") #sigplotData&lt;-data.frame(sigma=c( sig[,1], sig[,2], sig[,3], sig[,4], sig[,5], sig[,6], sig[,7], sig[,8], sig[,9], sig[,10]), # time=c(rep(1:(dim(sig)[2]/2), each=dim(sig)[1]), # rep(1:(dim(sig)[2]/2), each=dim(sig)[1])), # EDSS=rep(1:2, each=dim(sig)[1]*5), # gr=rep(1:10,each=dim(sig)[1])) sigplotData&lt;-data.frame(sigma=c(s ig[,1], sig[,2], sig[,3], sig[,4], sig[,5], sig[,6], sig[,7], sig[,8], sig[,9], sig[,10], sig[,11], sig[,12], sig[,13], sig[,14], sig[,15], sig[,16], sig[,17], sig[,18], sig[,19], sig[,20]), time=c(rep(1:(dim(sig)[2]/4), each=dim(sig)[1]), </pre>
---	---	---

	<pre>sigma[time[i],EDSS[i]+1, Headache[i]+1]);</pre>	<pre>rep(1:(dim(sig)[2]/4), each=dim(sig)[1]), rep(1:(dim(sig)[2]/4), each=dim(sig)[1]), rep(1:(dim(sig)[2]/4), each=dim(sig)[1]), gr=rep(1:20,each=dim(sig)[1]))</pre>
--	--	---

- **первинний коморбідний ГБ при РРМС та ПМС:**

<pre>dlibrary(rstan) library(ggplot2) options(scipen=999) vdata&lt;-read.csv2("/Users/oleksandroch eredko/Documents/TMS.csv", header = TRUE) vdata&lt;-vdata[,1:16] vdata&lt;-vdata[,-1] vdata\$EDSS=ifelse(vdata\$EDSS&lt;4,0, 1) for (i in 1:130) { vdata\$Fatigue[i]&lt;-0*(vdata\$Fatigue[i] &lt;22)+1*(vdata\$Fatigue[i]&gt;=22 &amp;&amp; vdata\$Fatigue[i]&lt;=30)+2*(vdata\$Fatiq ue[i]&gt;30 &amp;&amp; vdata\$Fatigue[i]&lt;=36)+3*(vdata\$Fatiq ue[i]&gt;36) #Lvdata&lt;-reshape(vdata[vdata\$MEP.0 &gt;0,1:11],direction='long', v.names=c("MEP"), varying=c(7:11)) Lvdata&lt;-reshape(vdata[vdata\$MEP.0&gt; 0 &amp; vdata\$Type&gt;0,1:11],direction='long', v.names=c("MEP"), varying=c(7:11))  ILvdata&lt;-lapply(Lvdata[,1:9], as.numeric) ILvdata\$Type&lt;-as.integer(ILvdata\$Typ e) ILvdata\$T&lt;-dim(Lvdata)[1] ILvdata\$N&lt;-ILvdata\$T/5 AR1.stan &lt;- " data { int&lt;lower=0&gt; T, N; vector[T] MEP, Cognitive, Fatigue; int Headache[T]; int Course[T]; int Type[T]; int id[T]; int time[T]; int EDSS[T];</pre>	<pre>parameters { vector &lt;lower=0&gt; [5] alpha; real beta1, beta2, beta4, beta5, beta6, beta3; real phi; vector &lt;lower=0&gt; [N] y0; matrix &lt;lower=0&gt; [5, 2] sigma; model { alpha ~ normal(0,200); sigma[,1] ~ gamma(0.1, 0.01); sigma[,2] ~ gamma(0.1, 0.01); beta1 ~ normal(0, 10); beta2 ~ normal(0, 10); beta3 ~ normal(0, 10); beta4 ~ normal(0, 10); beta5 ~ normal(0, 10); beta6 ~ normal(0, 10); phi ~ normal(0, 10); y0 ~ normal(0,200); for (i in 1:T) { if ((i+N-1)%N==0) MEP[i] ~ normal(alpha[1] + beta1*Course[i]+ beta2*Headache[i]+ beta3*Type[i] + beta4*EDSS[i]+ beta5*Cognitive[i]+ beta6*Fatigue[i] + phi * y0[id[i]], sigma[1,Course[i]+1]); else MEP[i] ~ normal(alpha[time[i]] + beta1*Course[i]+ beta2*Headache[i]+ beta3*Type[i] + beta4*EDSS[i]+ beta5*Cognitive[i]+ beta6*Fatigue[i] + phi * MEP[i-1], sigma[time[i],Course[i]+1]);</pre>	<pre># Estimation smAR &lt;- stan_model(model_code=AR1.stan) pars =c("beta1", "beta2", "beta3", "beta4", "beta5", "phi","sigma") fitAR &lt;- sampling(smAR,data =ILvdata,pars=pars ,iter = 5000,warmup=1000,chains = 1,seed= 12345) #print(fitAR,digits=3) # Box-Plots sig&lt;-as.matrix(fitAR,pars="sigma") sigplotData&lt;-data.frame(sigma=c(sig[ ,1], sig[,2], sig[,3], sig[,4], sig[,5], sig[,6], sig[,7], sig[,8], sig[,9], sig[,10]), time=c(rep(1:(dim(sig)[2]/2), each=dim(sig)[1]), rep(1:(dim(sig)[2]/2), each=dim(sig)[1])), EDSS=rep(1:2, each=dim(sig)[1]*5), gr=rep(1:10,each=dim(sig)[1]))</pre>
--	---	--

- серед різних видів коморбідного первинного ГБ: мігрень та головний біль напруги

<pre> library(rstan) library(ggplot2) options(scipen=999) vdata&lt;-read.csv2("/Users/oleksandroc heredko/Documents/TMS.csv", header = TRUE) vdata&lt;-vdata[,1:16] vdata&lt;-vdata[,-1] vdata\$EDSS=ifelse(vdata\$EDSS&lt;4,0, 1) for (i in 1:130) { vdata\$Fatigue[i]&lt;-0*(vdata\$Fatigue[i] &lt;22)+1*(vdata\$Fatigue[i]&gt;=22 &amp;&amp; vdata\$Fatigue[i]&lt;=30)+2*(vdata\$Fati que[i]&gt;30 &amp;&amp; vdata\$Fatigue[i]&lt;=36)+3*(vdata\$Fati que[i]&gt;36) Lvdata&lt;-reshape(vdata[vdata\$MEP.0&gt; 0 &amp; vdata\$Type&gt;0,1:11],direction='long', v.names=c("MEP"), varying=c(7:11)) lLvdata&lt;-lapply(Lvdata[,1:9], as.numeric) lLvdata\$Type&lt;-as.integer(lLvdata\$Ty pe) lLvdata\$T&lt;-dim(Lvdata)[1] lLvdata\$N&lt;-lLvdata\$T/5 AR1.stan &lt;- " data { int&lt;lower=0&gt; T, N; vector[T] MEP, Cognitive, Fatigue; int Headache[T]; int Course[T]; int Type[T]; int id[T]; int time[T]; int EDSS[T]; </pre>	<pre> parameters { vector &lt;lower=0&gt; [5] alpha; real beta1, beta2, beta4, beta5, beta6, beta3; real phi; vector &lt;lower=0&gt; [N] y0; matrix &lt;lower=0&gt; [5, 2] sigma; model { alpha ~ normal(0,200); sigma[,1] ~ gamma(0.1, 0.01); sigma[,2] ~ gamma(0.1, 0.01); beta1 ~ normal(0, 10); beta2 ~ normal(0, 10); beta3 ~ normal(0, 10); beta4 ~ normal(0, 10); beta5 ~ normal(0, 10); beta6 ~ normal(0, 10); phi ~ normal(0, 10); y0 ~ normal(0,200); for (i in 1:T){ if ((i+N-1)%N==0) MEP[i] ~ normal(alpha[1] + beta1*Course[i]+ beta2*Headache[i]+ beta3*Type[i] + beta4*EDSS[i]+ beta5*Cognitive[i]+ beta6*Fatigue[i] + phi * y0[id[i]], sigma[1,Type[i]]); else MEP[i] ~ normal(alpha[time[i]] + beta1*Course[i]+ beta2*Headache[i]+ beta3*Type[i] + beta4*EDSS[i]+ beta5*Cognitive[i]+ beta6*Fatigue[i] + phi * MEP[i-1], sigma[time[i],Type[i]]); </pre>	<pre> # Estimation smAR &lt;- stan_model(model_code=AR1.stan) pars =c("beta1", "beta2", "beta3", "beta4", "beta5", "phi","sigma") fitAR &lt;- sampling(smAR,data =lLvdata,pars=pars ,iter = 5000,warmup=1000,chains = 1,seed= 12345) #print(fitAR,digits=3) # Box-Plots sig&lt;-as.matrix(fitAR,pars="sigma") sigplotData&lt;-data.frame(sigma=c(sig[, 1], sig[,2], sig[,3], sig[,4], sig[,5], sig[,6], sig[,7], sig[,8], sig[,9], sig[,10]), time=c(rep(1:(dim(sig)[2]/2), each=dim(sig)[1]), rep(1:(dim(sig)[2]/2), each=dim(sig)[1])), EDSS=rep(1:2, each=dim(sig)[1]*5), gr=rep(1:10,each=dim(sig)[1])) </pre>
--	--	--