

DOI10.31718/2077-1096.20.4.216

УДК 616.8-004:616-06

Московко С.П., Московко Г.С., Андрієвська М.І., Співак Я.В

ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ТА КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З МНОЖИННИМ (РОЗСІЯНИМ) СКЛЕРОЗОМ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

В даній роботі було проведено огляд наукових джерел про множинний (розсіяний) склероз, проаналізовано останні дані про особливості когнітивної дисфункції та коморбідний больовий синдром у пацієнтів з множинним (розсіяним) склерозом. Множинний (розсіяний) склероз належить до групи хронічних прогресуючих демієлінізуючих захворювань із переважним ураженням центральної нервової системи. Він вражає понад 2,5 мільйона людей у всьому світі і вважається одним із найбільш інвалідизуючих неврологічних розладів. Симптоматика варіює від фізичних симптомів, включаючи втрату зору, спастичку, дисфункцію сечового міхура та кишечника, проблеми з ходьбою та рівновагою, втому та біль до таких психічних проблем, як когнітивні порушення, депресія та тривога. Значний вплив на якість життя пацієнтів з множинним (розсіяним) склерозом мають коморбідні стани. Це породжує значний науковий інтерес, оскільки їх наявність може спричинити затримку діагностики, змінити прогресування неврологічного дефіциту, знизити фізичну діяльність та посилити вираженість симптомів основного захворювання. Одним з найчастіших коморбідних станів, що супроводжують множинний (розсіяний) склероз, є біль. Поширеність больового синдрому складає від 29% до 86%. Певна когорта пацієнтів відзначає біль як один з перших симптомів множинного склерозу. Також при лікуванні та діагностиці множинного (розсіяного) склерозу у більшості випадків не береться до уваги стан когніції, яка завжди супроводжує пацієнта у вигляді когнітивних розладів різного ступеня важкості. Під когнітивною функцією розуміють найбільш складні механізми, за допомогою яких виконується процес раціонального пізнання навколишнього середовища та взаємодія з ним. Щоб оцінити стан когніції, можуть допомогти як серія когнітивного тестування при множинному склерозі, так і оцінка атрофії сірої речовини при МРТ-дослідженні. Також допоміжним методом діагностики є транскраніальна магнітна стимуляція, за допомогою якої можна створити модель картування кори головного мозку, використавши викликані моторні потенціали. Таким чином аналіз літератури показав, що досі не вивченими є питання впливу коморбідності та когнітивної дисфункції на перебіг множинного склерозу, зв'язку початку множинного склерозу з коморбідними станами, кореляцією неврологічного дефіциту з когнітивною здатністю пацієнтів.

Ключові слова: множинний (розсіяний) склероз, когнітивна функція, біль, коморбідність

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Публікація є фрагментом дослідницьких робіт: «Нейрофізіологічні особливості когнітивної дисфункції при розсіяному склерозі» та «Клініко-епідеміологічні та патогенетичні особливості перебігу множинного склерозу у пацієнтів з коморбідним первинним головним болем»

Множинний (розсіяний) склероз (МС) - це аутоімунне, хронічне, демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що вражає, як правило, молодих людей у віці від 20 до 40 років. В Україні захворюваність складає 60 на 100 тис. населення [46]. Поширеність у різних регіонах країни неоднакова, більша у західно-північних регіонах. Діагноз характеризується різними клінічними типами перебігу, включаючи рецидивуючо-ремітуючий тип, який з часом переходить у вторинно-прогресивний тип перебігу, а також первинно-прогресивний перебіг захворювання. Множинний склероз (МС) вражає понад 2,5 мільйона людей у всьому світі і вважається одним із найбільш інвалідизуючих неврологічних розладів [1]. Симптоматика варіює від фізичних симптомів, включаючи втрату зору, спастичку, дисфункцію сечового міхура та кишечника, проблеми з ходьбою та рівновагою, втому та біль до таких психічних проблем, як когнітивні порушення, депресія та тривога [2].

На сьогодні є безліч теорій виникнення множинного склерозу. Проте останні гайдлайни та клінічні рекомендації дають нове тлумачення етіо-патогенезу множинного склерозу, а саме вказують на аутоімунне нейродегенеративне за-

хворювання. Тобто, окрім запального компоненту і, як наслідок, вогнищевої неврологічної симптоматики, коли пошкоджується біла речовина головного мозку, наявна ще нейродегенерація, при якій первинно уражується сіра речовина, що призводить до когнітивної дисфункції від легких до виражених когнітивних розладів [51]. Це в свою чергу призводить до зниження комплаєнсу пацієнта та якості життя. Нейрофізіологія МС активно вивчається всього 20 років, з яких лише останні 7-10 націлені на з'ясування чіткого механізму захворювання, ураження сірої речовини та розвитку когнітивної дисфункції.

Фенотипи МС охоплюють критерії активності захворювання (на основі частоти клінічних рецидивів і методів візуалізації) та прогресування захворювання. Таким чином МС можна класифікувати наступним чином:

1. Зворотно-ремітуюче захворювання

Клінічно ізольований синдром (КІС) являє собою чітко окреслений синдром, н-д, неврит зорового нерва, дисфункцію стовбура мозку/мозочка. КІС може бути активним або неактивним. Для того, щоб віднести його до активного, клінічна чи радіологічна подія (ураження, що накопичує гадоліній [Gd⁺] або нове уражен-

ня/ураження, що збільшується на Т2-зображеннях) має розвиватися після КІС. Оцінювання активності захворювання слід проводити щонайменше раз на рік.

2. Прогресуюче захворювання

Прогресуюче захворювання, незалежно від того, чи воно первинно-прогресивне (прогресуюче наростання інвалідизації від початку) або вторинно-прогресивне (прогресуюче наростання інвалідизації після первинного рецидивуючого перебігу) має чотири можливі субкласифікації, що враховують ступінь інвалідизації:

- Активне з прогресуванням (пацієнт переніс напад, а також його стан поступово погіршується)
- Активне, але без прогресування (наприклад, пацієнт переніс напад протягом попереднього визначеного періоду часу)
- Не активне, але з прогресуванням (наприклад, спостерігається погіршення ходи)
- Не активне без прогресування (стабільне захворювання).

Згідно з критеріями МакДональда 2017 року у пацієнтів з типовим КІС та клінічними проявами або ознаками генералізації у просторі на МРТ наявність специфічних для спинномозкової рідини олігоклональних груп дає змогу встановити діагноз РС; симптоматичні ураження можна застосовувати для підтвердження генералізації у просторі або часі у пацієнтів з супратенторіальним, інфратенторіальним синдромами або синдромом ураження спинного мозку; а кортикальні ураження можна використовувати для підтвердження генералізації у просторі.[52]

МС через різноманітну локалізацію вогнищ у кожного пацієнта, має широкий спектр клінічних проявів.

Мозочкові прояви характеризуються динамічною, статико-моторною атаксією. Об'єктивно відмічається порушення рівноваги, інтенційний тремор рук та ніг, дисметрія, скандована мова, ністагм.

Ураження пірамідного шляху (залежно від локалізації, розмірів та кількості вогнищ) проявляється гемі-, парапарезами. Наявні всі ознаки центрального ураження мотонейрона.

Ураження стовбуру головного мозку проявляється окоруховими розладами, між'ядерною офтальмоплегією, периферичним парезом мімічної мускулатури та ін.

Зорові розлади у 60% випадків є дебютом МС. Характеризуються різким зниженням гостроти зору, порушенням зіничного рефлексу, блідістю диску зорового нерва.

Розлади чутливості зустрічаються у 85-90% пацієнтів, можуть бути першими проявами захворювання, варіюють від парестезій до розладів глибокої чутливості.

Також відмічаються ураження тазових органів, часто імперативні розлади сечовипускання, порушення статевої функції та лібідо.

Спостерігаються зміни у психічній діяльності. У пацієнтів часто свиявляється депресивний синдром, неврози, тривога, зниження пам'яті.

Попередні дослідження показали сильний вплив також і коморбідних симптомів на якість життя людей з МС. Однак наше розуміння того, наскільки коморбідність впливає на вираженість клінічних проявів при МС, обмежене [3,4,5].

Коморбідні стани при МС породжують значний науковий інтерес, оскільки їх наявність може спричинити затримку діагностики, змінити прогресування неврологічного дефіциту, обмежити фізичні навантаження [7], посилити вираженість симптомів МС [3], знизити якість життя [9] та вплинути на лікування МС. Багато проведених досліджень показали зв'язок між наявністю коморбідності та несприятливими ефектами у пацієнтів з МС, включаючи збільшення частоти рецидивів, швидше прогресування інвалідності, погіршення когнітивного статусу та вищу смертність [10,11,12,13,14]. Незважаючи на істотний вплив коморбідності на якість життя пацієнтів, ще багато механізмів залишаються невідомими. Однією з причин є невелика кількість популяційних досліджень, що вивчають частоту коморбідних станів при МС.

Дослідження коморбідних станів може призвести до кращого розуміння спільних етіологічних шляхів співіснуючих захворювань. Розуміння патофізіологічних механізмів, що лежать в основі зворотної коморбідності, може дати розуміння факторів, що захищають від МС [15].

Часовий зв'язок між настанням коморбідного стану та початковими проявами і постановкою діагнозу РС важко визначити. Велике дослідження з використанням клінічної практики Великої Британії Datalink повідомило, що коморбідні стани були вже присутніми на момент діагностики МС, а ризик виникнення нових коморбідностей після діагностики МС не відрізнявся від ризику у контрольних групах [16]. Показано, що супутні коморбідні захворювання затримують діагностику МС [17], що може сприяти швидшому настанню інвалідності.

Корисно відокремити наявність симптомів, що є частиною самого МС, від коморбідних захворювань, які є більш поширеними серед популяції МС, і це особливо складно у випадку депресії та тривоги. Питання, що стосуються коморбідних симптомів, повинні бути частиною консультування пацієнтів, особливо щодо змінних факторів способу життя, оскільки запобігання супутнім захворюванням може полегшити тягар МС [18].

Одним з найчастіших коморбідних станів у пацієнтів з МС є больовий синдром. Біль є частим, але недооціненим симптомом МС. Роками МС вважався безболісним станом; однак вже в 1872 р. Шаркот описав болі в області плечового та тазового поясу, що супроводжують захворювання. У 1924 р. Лермітт описав явище електричного відчуття, що біжить по спині, характерне для РС [19]. Однак теорія безболісного перебігу

розсіяного склерозу була остаточно визнана дійсною лише наприкінці ХХ століття. Нещодавно больовий синдром був визнаний фактором, який суттєво впливає на якість життя. Дослідження, проведене Warnell, показало, що серед пацієнтів із РС, які страждають від різного типу болю, 40% мали труднощі в роботі, 44% - утруднення сну і 34% повідомили про неспокійні міжособистісні стосунки [20]. Було визначено двадцять одне дослідження, що повідомляло про поширеність болю у пацієнтів з РС, оцінка поширеності становила від 29% до 86%. Три дослідження оцінювали поширеність болю при появі захворювання. Популяції пацієнтів та критерії виключення різняться, але ці дослідження повідомили, що 23% [21], 21% [22] та 11% [23] пацієнтів згадують біль як перший симптом МС. Це дозволяє припустити, що больовий синдром може бути одним з початкових симптомів МС..

У 15% пацієнтів біль є гострим (як правило, нападаподібним), але у прямої більшості він є хронічним. [24] Калія та співавт. та Khan et al. підраховували, що хронічний біль присутній у 64–69% хворих на МС [24,26.]. У польському дослідженні Fryze et al. діагностували різні типи болю у 70,2% хворих на МС. У 8% цих пацієнтів це був перший їх симптом МС. Найбільш часто зустрічаються симптоми - дизестетичний біль у кінцівках (45%), біль у спині (34%) та хворобливі тонічні спазми (22%). Хронічний біль діагностували у 60% пацієнтів. З іншого боку, Кволек та ін. виявили різні види болю у 83% пацієнтів (переважно болучі м'язові спазми та болісна парестезія) [27]. Ця велика розбіжність у результатах обумовлена різними визначеннями болю, які були прийняті в дослідженнях, різними методами оцінки болю та різними стадіями прогресування захворювання та інвалідності у досліджуваних популяціях. Зазвичай припускають, що больовим синдромом страждає приблизно половина хворих на МС, і всі дослідження підтверджують, що він виникає частіше у людей з МС в порівнянні з контрольною групою практично здорових осіб [24].

Частота болю зростає із прогресуванням МС і може бути домінуючим синдромом на його пізніх стадіях. Однак слід зазначити, що біль може виникати на всіх стадіях МС, і про це повідомляють аж 11–23% вперше діагностованих пацієнтів [24]. Фактори ризику болю при МС включають старший вік, жіночу стать ($F / M = 2,2 / 1$), більшу тривалість хвороби, вищий бал за шкалою EDSS, супутню депресію чи психічні розлади, нестабільний перебіг хвороби, нижчу освіту та переважно вторинно прогресуючий тип МС [14,15]. Можливо, поява коморбідного больового синдрому пов'язана зі зниженням рівня вітаміну Д, про що свідчить все більше доказів згідно останніх даних [28,29,30]. У дослідженні з пацієнтами з МС та коморбідним хронічним больовим синдромом 71% виявляли дефіцит (<20 нг / мл), у 21% - недостатній (20–30 нг / мл) рівень віта-

міну Д і лише 8% показали рівень > 30 нг / мл. Було виявлено прямо пропорційний зв'язок між низьким рівнем вітаміну Д та інтенсивністю болю.[31]

Існує безліч теорій щодо патофізіології центрального болю, проте досі жодна з них не може повністю пояснити механізм його виникнення. На думку більшості авторів, центральний біль є найпоширенішим видом болю при МС. Центральний біль виникає внаслідок первинної травми ЦНС, але його патомеханізм ще не з'ясований до кінця. Є теорія, що демієлінізація та пошкодження аксонів головного та спинного мозку призводять до центральної підвищеної збудливості. Крім цього біль пов'язаний з пошкодженням таламуса або тім'яної кори, в яких розташовані проекційні ділянки сенсорного шляху, і він, як правило, є вторинним щодо уражень спинно-таламо-кортикальних шляхів. Постулюється, що відсутність нормальних аферентних імпульсів у зоні ураження спричиняє кількісні та якісні зміни натрієвих та кальцієвих каналів, що підвищують збудливість нейронів. Як наслідок, спинний мозок постійно заповнюється помилковою інформацією про больові подразники, яких насправді немає. ЦНС продемонструвала здатність модифікувати свої функції, що спричиняє величезну різноманітність больових симптомів залежно від часу та місця їх виникнення, патологічних процесів, індивідуальної мінливості, віку та багатьох інших факторів.[33,34]

Одну з найважливіших ролей у цих процесах відіграють NMDA (N-метил-D-аспартат) рецептори збудливих амінокислот та рецептори нейрокініну NK-1, розташовані постсинаптично в задніх рогах спинного мозку. Підвищена концентрація іонів кальцію в клітинах призводить до підвищення ферментативної активності. Це призводить, наприклад, до посиленого синтезу оксиду азоту, який бере участь у нейропатичних больових механізмах, швидше за все через посилене вивільнення нейромедіаторів з пресинаптичних терміналей [24].

Центральний біль включає великі ділянки, такі як половина тіла, і є, як правило, одностороннім. Характеризується гострими, пекучими відчуттями, сенсорними порушеннями та поганою (або відсутньою) реакцією на стандартну знеболювальну терапію. Центральний біль зазвичай триває короткий час і може мати форму судомного нападу. Однак він може бути і хронічним із повторюваними рецидивами. Зазвичай біль помірної інтенсивності, але може значно посилюватися під час нападів та у відповідь на спеку, холод або дотик. Практично у всіх випадках біль асоціюється з іншими симптомами ураження ЦНС, такими як порушення чутливості, парез або атаксія.

Найчастіше у пацієнтів з МС біль носить невропатичний характер. [33,34.] Міжнародна асоціація дослідження болю (IASP) визначає невропатичний біль як "біль, що походить від уражен-

ня або захворювання соматосенсорної нервової системи. У кількох дослідженнях повідомляється, що центральний нейропатичний біль є одним із найпоширеніших больових синдромів при МС із поширеністю майже 50% із класичними ознаками гіпералгезії та алодинії, про які повідомляють 38% пацієнтів. Центральний нейропатичний біль має загальну поширеність у пацієнтів від 12% до 28% з МС, часто виникає більше ніж через рік після розвитку неврологічних симптомів.

У літературі наводяться різні класифікації типів болю при ВС. Зазвичай їх поділяють на первинний та вторинний больові синдроми. Первинні типи болю безпосередньо пов'язані із захворюванням та його патологією (хворобливі тонічні спазми в кінцівках, ознака Лермітта, невралгія трійчастого нерва, невралгія язико-глоткового нерва). Вторинні синдроми виникають внаслідок вже існуючих симптомів захворювання (радикулопатія та біль у попереку є вторинними для неправильної постави та порушень ходи внаслідок парезу кінцівок або інших порушень руху) [36]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) виділяє три типи болю, що виникають при РС: нейропатичний, соматичний та психогенний [1]. За тривалістю больові синдроми поділяють на гострі та хронічні [36].

Одним з найпоширеніших та найбільш клінічно-значущих больових синдромів у пацієнтів з МС є первинний головний біль.

У всьому світі майже 50% загального населення страждає принаймні від одного з таких типів головного болю: головний біль напруги, мігрень, кластерний головний біль або хронічний щоденний головний біль. Тому можна припустити, що головний біль також буде частішим у пацієнтів з МС. З неврологічної точки зору запальні демієлінізуючі ураження, пов'язані з МС, можуть викликати головний біль через пошкодження шляхів, що мають значення у патогенезі мігрені, головного болю напруги та тригемінальних вегетативних цефалгій.

Головний біль виникає у більш ніж половині пацієнтів як один з ранніх симптомів (поширеність, за оцінками, становить від 20 до 90%), і може сприяти посиленню інвалідності (згідно оцінки за шкалою EDSS). Головний біль, особливо головний біль мігренозного типу, може бути симптомом клінічно-ізолюваного синдрому (КІС) або рентгенологічно ізолюваного синдрому (РІС). Найновіші дослідження (переважно проспективні та контрольовані), проведені в різних країнах, показали, що поширеність головного болю напруги є подібною у пацієнтів з МС та у контрольній групі (21–48% хворих на МС повідомляли про ГБН). Майже дві третини пацієнтів відчували ГБН до початку МС. ГБН, як правило, передуює виникненню МС і не суттєво модифікується хворобою. [38]

Можливий взаємозв'язок між мігренню та МС був запропонований понад півстоліття тому Компстоном та Макалпайном [39], які повідоми-

ли, що 2% хворих на РС мали мігрень протягом 3 місяців, що передувало початку захворювання. Пізніше результати були підтверджені в ретроспективному огляді 1113 пацієнтів з МС, 18 (1,6%) з яких скаржились на напади мігрені, що передували виникненню МС, і 26 з яких відчували головний біль під час загострення МС. [40, 41] Мета-аналіз показав, що існує суттєвий зв'язок між мігренню та МС та високою поширеністю головного болю саме мігренозного типу (20–50%), особливо у молодих жінок із рецидивуючоремітуючим типом перебігу МС. Мігрень з ауурою може бути ознакою раннього прояву МС. Також головний біль мігренозного характеру вдвічі частіше виникає у хворих на МС, ніж у контрольній популяції без МС. [44], і, як підозрюється, збільшує частоту рецидивів [45]. Одне з досліджень показало, що у пацієнтів, що страждають на мігрень та МС, більшу частоту уражень на МРТ-сканах з накопиченням контрасту було виявлено у стовбурі мозку, що вказує на потенційну участь цієї структури у генерації мігрені. З іншого боку, не виявлено відмінностей у розподілі T2-вогнищ або тих, що накопичують контраст, між групами хворих на розсіяний склероз із мігренозним головним болем та без нього [47].

Невралгія трійчастого нерва (НТН), швидше за все, є найвідомішим нейропатичним больовим синдромом при МС. Вона локалізується в ділянці іннервації трійчастого нерва і характеризується пароксизмами стріляючого, пронизливого, колючого, «електричного» болю. Біль має раптовий початок, надзвичайно сильний і часто супроводжується характерною гримасою обличчя. Це триває від кількох секунд до декількох хвилин, і зникає. Біль може виникати спонтанно або бути спричинений подразниками в певних ділянках обличчя (наприклад при розмові, жуванні, під час чищення зубів). Викликає ніжний дотик або подразнення так званої тригерної зони [48]. Ризик появи коморбідної тригемінальної невралгії у 20 разів вищий у пацієнтів з МС, ніж у загальної популяції. Дослідження показують, що поширеність невралгії трійчастого нерва у хворих на розсіяний склероз коливається в межах від 1,9% до 6,3%. Клінічні симптоми такі ж, як при ідіопатичній формі. Невралгія виникає найчастіше (приблизно у 90% пацієнтів) в області гілок V2 та V3. Незважаючи на те, що вона трапляється порівняно рідко у пацієнтів з МС, тригемінальна невралгія є дуже болючою і має значний вплив на якість життя пацієнтів [49].

Невралгія язико-глоткового нерву (сильний біль у задньому відділі глотки, мигдаликів та основи язика) надзвичайно рідко зустрічається у хворих на МС [24].

М'язово-скелетний біль, також відомий як ноцицептивний біль, є широко поширенішим болем при МС [3,4,11,15]. Цей біль спричинений пошкодженням тканин, виявлених ноцицепторами, тоді як нейропатичний біль пов'язаний з ураженнями нервової системи [24]. М'язово-скелетний

біль, як правило, вторинний у зв'язку з м'язовою слабкістю, спазмами, спастичністю та дисбалансом. Найчастіше його описують у проксимальних відділах кінцівок і найчастіше в стані коли кінцівки тривалий час залишаються нерухожими.

Біль у попереку та біль у шиї можуть виникати внаслідок нерегулярних, асиметричних моделей рухів та пози, а також зміни сили м'язів, тону (спастичність) або довжини (контрактура). Такий біль є тягучим, може бути схожим на судому та часто погіршується вночі або рано вранці [24].

Біль у спині зазвичай не вивчений достатньо, однак 36,2% учасників Marck повідомляли про присутність такого симптому [24]. Поширеність болю в попереку становить 10–20%, більш характерна для людей старшого віку. Поперекова спастичність також є можливою причиною болю в спині через посилення м'язової напруги та її вплив на поперекові суглоби хребта.

Вважається, що біль у м'язах і суглобах пов'язаний із скаргами опорно-рухового апарату; однак це також може бути проявом центрального болю при МС. [50]

Оцінюючи пацієнта з МС, у більшості випадків не береться до уваги стан когніції, яка завжди супроводжує пацієнта у вигляді когнітивних розладів різного ступеня важкості [54]. Під когнітивною функцією розуміють найбільш складні механізми, за допомогою яких виконується процес раціонального пізнання навколишнього середовища та взаємодія з ним.

Виділяють 5 основних когнітивних функцій людини. [47,55]

1. Гнозис – здатність розрізнати інформацію, яка надходить до органів чуття.
2. Пам'ять – здатність запам'ятовувати, зберігати та відтворювати інформацію.
3. Праксис – здатність набувати, зберігати та відтворювати різні рухові навички.
4. Мова – вербальна комунікація.
5. Керівні функції – здатність керувати своєю пізнавальною діяльністю, поведінкою; визначати перед собою ту чи іншу задачу і контролювати її виконання.

Причини когнітивних розладів [47,55]

1. Нейродегенеративні захворювання:
 - З переважним ураженням кори головного мозку (ХА, ЛВД, первинна прогресуюча афазія)
 - З ураженням підкіркових базальних гангліїв (ХП, прогресуючий над'ядерний параліч, хвороба Гентінгтона)
 - Змішане ураження як кори, так і підкіркових структур (кортико-базальна дегенерація)
2. Судинні захворювання головного мозку (Інсульт).
3. Змішані (судинно-дегенеративні) когнітивні розлади.
4. Дисметаболическі енцефалопатії (ниркова, печінкова, гіпоглікемічна і т.д.)
5. Нейроінфекції та демієлінізуючі захворювання. (нейроснід, пріонові хвороби, наслідки

менінго-енцефалітів, прогресуючий параліч, розсіяний склероз, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія)

6. ЧМТ
7. Пухлини головного мозку.
8. Лікворо-динамічні порушення.

Також когнітивні розлади класифікують на тяжкі, помірні, та легкі.[47,55]

1. Тяжкі когнітивні розлади характеризуються зниженням пам'яті, важкістю до самообслуговування, часткова чи повна втрата незалежності.

2. Помірні когнітивні розлади характеризуються явним зниженням темпів розумової діяльності, які виходять за межі вікової норми. Пацієнт звертає на себе увагу оточуючих, не призводить до виражених порушень в повсякденному житті.

3. Легкі когнітивні розлади. Зазвичай відображаються у скаргах пацієнта, але не звертає на себе увагу оточуючих, не викликають складності у повсякденному житті пацієнта.

Дослідження когнітивної функції.[47,55] Найбільш простими та водночас ефективними скринінг-тестами являються MMSE (Mini-Mental State Examination), MOCA (Montreal Cognitive Assessment), Міні-ког.

Шкала Міні-ког є методологічно проста у використанні. Оцінка когнітивної функції триває близько п'яти хвилин.

Правила тестування:

1. Пацієнту називають і пропонують запам'ятати 3 слова: лимон, ключ, куля.
2. Потім просять намалювати циферблат годинника і відзначити самостійно час 8г 20 хв
3. В кінці тестування пацієнта просять згадати і назвати три слова.

Дана шкала має специфічність до визначення когнітивного дефіциту більш як 95%.

MMSE являється більш детальним тестом, являється більш поширеною психометричною шкалою. Являє собою 30-бальну шкалу, яка включає тести оцінки орієнтування в часі та просторі, пам'ять, арифметичне рахування, усне та писемне мовлення, конструктивний праксис. Згідно даних джерел судження про когнітивний дефіцит має обговорюватися, коли оцінка за шкалою менша чи дорівнює 26 балам. Дана шкала має два недоліки:

1. Не містить проб на управлінські функції. Тому при лобних когнітивних розладах MMSE має низьку чутливість.
2. Шкала була розроблена переважно для діагностики деменції.

MOCA. У шкалу включені проби на управлінські функції (скорочений варіант теста зв'язку цифр та букв, повторення цифр, узагальнення). У пробі на пам'ять, порівнюючи з MMSE, пропонують запам'ятати не 3, а 5 слів. В тест включено пробу на малювання годинника та куба. Тестування займає приблизно той самий час, що і MMSE. У цій шкалі непередбачена градація на легкі, помірні та тяжкі когнітивні розлади. Оцінка

когнітивних розладів має мати кореляцію з клінічною картиною.

Когнітивна дисфункція у пацієнтів з РС[75].

Згідно з даними різних джерел, первинне ураження кори головного мозку при розсіяному склерозі може розпочатися на самому початку хвороби та зумовлене як запальними, так і нейродегенеративними механізмами[56,57,58,59]. Дослідники задокументували втрату об'єму мозку (атрофію) ще на момент першого клінічного нападу[60]. Дослідження показали, що втрата об'єму мозку може відбуватися рано і корелюється як з фізичними, так і з когнітивними порушеннями[56,61,62]. На додаток до фізичної вади, когнітивні порушення спостерігаються у пацієнтів із раннім РС. До 30% пацієнтів з раннім РС зазнали когнітивних змін до моменту їх першого клінічного прояву. Навіть у пацієнтів з невеликою фізичною вадою або зовсім без неї, дослідники спостерігали ранні когнітивні дефіцити[60,63,64].

Когнітивні дефіцити, виявлені у пацієнтів з раннім РС, включають проблеми з оперативною пам'яттю, зорово-просторовою пам'яттю та швидкістю обробки інформації.[64]

Серед інструментів, що використовуються для тестування когнітивних дефіцитів на розсіяний склероз, - Коротка міжнародна когнітивна оцінка розсіяного склерозу (BICAMS), яка включає кілька нейропсихологічних досліджень (наприклад, тест на модальність символічних цифр [SDMT] та Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) – друге видання) [65].

Дослідники виявили, що патологія сірої речовини починається рано, широко розповсюджена і є головним фактором інвалідності [66,67,68]. Візуалізаційні дослідження підтвердили наявність патології сірої речовини на самих ранніх фазах захворювання, навіть у пацієнтів з мінімальною патологією білої речовини (рання патологія може включати як ураження сірої речовини, так і атрофію сірої речовини (втрату обсягу сірої речовини) [66,68]

Дані кількох досліджень поперечного перерізу показують, що пошкодження сірої речовини та втрати сірої речовини суттєво корелюють як з когнітивною, так і з фізичною вадою [70,71,72,73]. Клінічні дослідження також виявили, що атрофія сірої речовини є головним фактором атрофії всього головного мозку [72].

Атрофія сірої речовини та її пошкодження спостерігаються у пацієнтів з активним захворюванням, і обидва вони корелюють з неврологічним та когнітивним дефіцитом при РС 2

У 5-річному дослідженні (n = 312) пацієнти з РС з високим ураженням сірої речовини (субкортикальними, кортикальними вогнищами) мали найгірший фізичний та когнітивний прогноз порівняно з усіма іншими групами пацієнтів - 92% пацієнтів зазнали значних когнітивних порушень РС і 86% пацієнтів зазнали погіршення фізичного стану[69].

У лонгітудному дослідженні дослідники виявили, що таламус постійно був однією з перших областей мозку, що стала атрофічною, незалежно від типу РС.[74]

Це саме дослідження показало, що атрофія таламуса починається рано у більшості пацієнтів з РС, незалежно від фенотипу, і протікає з високою швидкістю протягом усього перебігу захворювання [74]

Орієнтуючись як на патологію сірої речовини, так і на білу речовину раніше під час перебігу РС, ми зможемо довше зберегти фізичне та когнітивне здоров'я пацієнтів.

Транскраніальна магнітна стимуляція як перспективний нейрофізіологічний метод оцінки кортикальної функції вивчається останні 20 років [47] TMS базується на науковому принципі електромагнітної індукції, відкрита Фарадеєм у 1831 році. TMS може бути використаний для картрування функціональних кортикальних зон м'язів, на основі записів магнітного викликаного потенціалу (МВП). Стимуляція здійснюється за допомогою 8-подібної катушки на різних ділянках шкіри голови з фіксованою інтенсивністю вищою за поріг збудження. Амплітуда МВП викликає скорочення м'язу, контрлатерального до півкулі головного мозку(рухової кори). За допомогою метода можна визначити положення всіх м'язів. Карти TMS досить точні крім того, моторні карти є цілком симетричні і будь-яка асиметрія може виявити внутрішньопівкульне ураження чи зміну пластичності (наприклад, після інсульту адаптивна пластичність), що впливає на рухову систему. Заслугує на увагу методика подвійного стимулу. Методика TMS з парними (подвійними) стимулами дозволяють оцінювати різні нейронні шляхи, що беруть участь у внутрішньокірковому збудженні або гальмуванні.[76]

Таким чином, оцінюючи когнітивну функцію у пацієнтів з розсіяним склерозом за допомогою різних тестів, беручи до уваги стан кори (товщина, атрофічні зміни, кількість субкортикальних вогнищ) можна спробувати знайти кореляцію її з стадією хвороби та загальним функціональним станом пацієнта. Більше того, оцінюючи фізіологію кори за допомогою TMS (особливо парними стимулами), можна спробувати дати відповідь на такі питання:

1. Які зміни у функціонуванні кори відбуваються на різних стадіях захворювання?

2. Чи корелюють когнітивні розлади зі зміною функціональності кори на різних стадіях захворювання?

3. Який основний механізм розвитку когнітивної дисфункції у пацієнтів з РС?

4. Чи є кореляція методу з ранніми змінами кори ГМ та прогнозом захворювання?

5. Чи можна дати відповідь про причину самого РС на основі даного методу, так як характерні анатомічні зміни у корі виникають ще до аутоімунної агресії?

6. Чи можна за допомогою даного методу

розробити скринінгове обстеження, яке, оцінюючи зміни у корі ГМ, давало нам характерну картину саме для нейрофізіологічних особливостей розсіяного склерозу ще до вогнищевої симптоматики?

7. І чи дасть це нам змогу максимально рано дати точний прогноз захворюванню опираючись лише на електрофізіологічні зміни та когнітивну складову різних пацієнтів?

Дані питання відкриті до обговорення, у різних джерелах немає однозначної відповіді на них.

Узагальнивши сучасне розуміння поширеності та впливу коморбідного больового синдрому та когнітивної дисфункції на якість життя та прогноз пацієнтів з МС, можна сказати, що проблема коморбідності є актуальною та може стати пріоритетним напрямком досліджень, пов'язаних з покращенням діагностики та прогнозу якості життя пацієнтів з МС, адже не вирішено ще ряд питань, з яким можна виділити наступні:

1. Не вивчений взаємозв'язок коморбідних симптомів з початком множинного склерозу

2. Не вивчено прогноз пацієнтів з МС та впливом на якість життя за наявності коморбідної патології.

Проаналізувавши джерела наукової літератури, можна сказати, що когнітивна функція також потребує вивчення, адже:

1. На даний момент немає одностайно визначених механізмів когнітивної дисфункції при МС.

2. Відсутні загальноприйняті критерії для оцінки специфіки когнітивної функції у пацієнтів з МС.

3. Детально не розглядалось питання оцінки функціонування кори за допомогою транскраніальної магнітної стимуляції та її кореляція з когнітивною функцією пацієнтів з розсіяним склерозом.

Література

- World Health Organization (2006) Neurological disorders: public health challenges. WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. https://www.who.int/mental_health/publications/neurological_disorders_ph_challenges/en/. Accessed 1 Oct 2019.
- Gelfand JM Chapter 12 - Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. In: Goodin DS (ed) Handbook of clinical neurology, vol 122. Elsevier, Amsterdam, 2014. P. 269–290.
- Newland PK, Lorenz R, Budhathoki C, Jensen MP The presence of symptoms with comorbid conditions in individuals with multiple sclerosis (MS). *Clin Nurs Res*. 2015; 25(5):532–548. <https://doi.org/10.1177/1054773815592817>
- Fiest KM, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, McKay KA, Berrigan L, Marrie RA Comorbidity is associated with pain-related activity limitations in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015; 4(5):470–476.
- Fiest KM, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, McKay KA, Berrigan LI, Marrie RA Fatigue and comorbidities in multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2016; 18(2):96–104.
- Marrie RA, Miller A, Sormani MP, Thompson A, Waubant E, Trojano M, O'Connor P, Reingold S, Cohen JA, For the attendees of the International Workshop on Comorbidity in Multiple Sclerosis The challenge of comorbidity in clinical trials for multiple sclerosis. *Neurology*. 2016; 86(15):1437–1445. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002471>.
- Marrie RA Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol* 2017 13:375. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.33>

- Newland PK, Lorenz R, Budhathoki C, Jensen MP The presence of symptoms with comorbid conditions in individuals with multiple sclerosis (MS). *Clin Nurs Res*. 2015; 25(5):532–548. <https://doi.org/10.1177/1054773815592817>
- Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, 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) Health-related quality of life in multiple sclerosis: direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology*. 2015; 86(15):1417–1424. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000002564>
- McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, Zhang T, Patten SB, Kastrukoff L, Campbell T, Marrie RA, CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018; 90(15):e1316–e1323. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005302>
- 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) Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2017; 89(24):2455–2461. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000004716>
- Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Fiest KM, McKay KA, Marrie RA, CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS) Health-related quality of life in multiple sclerosis: direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology*. 2016; 86(15):1417–1424. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002564>
- Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Leung S, Yu N Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015; 85(3):240–247. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001718>
- Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Tennakoon A, Yu N Comorbidity increases the risk of hospitalizations in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015; 84(4):350–358. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001187>
- Thormann A, Koch-Henriksen N, Laursen B, Sørensen PS, Magyari M. Inverse comorbidity in multiple sclerosis: findings in a complete nationwide cohort. *Mult Scler Relat Disord*. 2016; 10:8. doi: 10.1016/j.msard.2016.10.008
- Chou J, Kuo CF, Tanasescu R, Tench CR, Tiley CG, Constantinescu CS, et al. Comorbidity in multiple sclerosis: its temporal relationships with disease onset and dose effect on mortality. *Eur J Neurol*. 2020; 27:105–12. doi: 10.1111/ene.14040
- Thormann A, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Laursen B, Magyari M. Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology*. 2017; 89:4508. doi: 10.1212/WNL.0000000000004508
- Melinda Magyari, Per Soelberg Sorensen. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020; 11: 851. doi: 10.3389/fneur.2020.00851
- O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008;137(1):96–111.
- Warnell P. The pain experience of a multiple sclerosis population: a descriptive study. *Axone*. 1991;13(1):26–8.
- Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1991;84:197–200.
- Indaco A, Iachetta C, Nappi C, Succi L, Carrieri PB. Chronic and acute pain syndromes in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol (Napoli)* 1994;16:97–102.
- Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11:322–7.
- Waldemar Broła, Krystyna Mitosek-Szewczyk, Józef Opara Symptomatology and pathogenesis of different types of pain in multiple sclerosis *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(4):272-279. DOI: 10.1016/j.pjnns.2014.07.009
- Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Scler*. 2005;11(3):322–7.
- Khan F, Pallant J. Chronic pain in multiple sclerosis: prevalence, characteristics, and impact on quality of life in an Australian community cohort. *J Pain*. 2007;8(8):614–23
- Kwolek A, Śpiewak D. Ból w stwardnieniu rozsianym. *Badania własne. Post Reh*. 1998;12:173–83.
- Hans-Klaus Goischke. Comorbidities in multiple sclerosis—a plea for interdisciplinary collaboration to improve the quality of life of MS patients. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2019; Jun. doi: 10.2147/DNND.S204555
- Shipton EE, Shipton EA. Vitamin D deficiency and pain: clinical evidence of low levels of vitamin D and supplementation on chronic pain states. *Pain Ther*. 2015;4:67–87. doi:10.1007/s40122-015-0036-8
- Gaikwad M, Vanlint S, Moseley GL. Factors associated with vitamin D testing, deficiency, intake, and supplementation in patients with chronic pain. *J Diet Suppl*. 2017; (Epub ahead of print). doi:10.1080/19390211.2017.1375060

31. Von Kanel R, Muller-Hartmannsgruber V, Kokinogenis G, et al. Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain. *Pain Med*. 2014. doi:10.1111/pme.12454
32. Khan F, Pallant J. Chronic pain in multiple sclerosis: prevalence, characteristics, and impact on quality of life in an Australian community cohort. *J Pain*. 2007;8(8):614–23
33. Solaro C, Trabucco E, Messmer Ucelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(1):320–9.
34. Truini A, Galeotti F, Le Cesa S, Di Rezze S, Biasiotta A, Di Stefano G, et al. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain*. 2012;153:2048–54.
35. Selmaj K. *Stwardnienie rozsziane*. Poznań: Wydawnictwo Medyczne Termedia; 2006. 326p.
36. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(2):351–67.
37. World Health Organization. International classification of functioning, disability, and health: ICF. Geneva: WHO; 2001. 93p.
38. Gustavsen MW, Celius EG, Winsvold BS, Moen SM, Nygaard GO, Berg-Hansen P, Lie BA, Zwart JA, Harbo HF. Migraine and frequent tension-type headache are not associated with multiple sclerosis in a Norwegian case-control study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016 Dec; 2:2055217316682976. <https://doi.org/10.1177/2055217316682976>
39. Compston N, McAlpine D. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *Q J Med*. 1952;21:135–67.
40. Tegeler CH, Bell RD. Vascular headache. *Otolaryngol Clin North Am*. 1987 Feb;20(1):65-82. PMID: 3550596.
41. Freedman MS, Gray TA. Vascular headache: a presenting symptom of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1989;16: 63–6.
42. Villani V, De Giglio L, Sette G, et al. Determinants of the severity of comorbid migraine in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2012;33(6):1345–1353. doi:10.1007/s10072-012-1119-5
43. Pakpoor J, Handel AE, Giovannoni G, et al. Meta-analyses of the relationship between multiple sclerosis and migraine. *PLoS One*. 2012;7(9):e45295. doi:10.1371/journal.pone.0045295
44. Gelfand AA, Gelfand JM, Goadsby PJ. Migraine and multiple sclerosis: epidemiology and approach to treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2(2):73–79. doi:10.1016/j.msard.2012.10.003
45. Husain F, Pardo G, Rabadi M. Headache and its management in patients with multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Mar;20(4):10. <https://doi.org/10.1007/s11940-018-0495-4>
46. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Tremlett H, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis. *Neurology*. (2017) 89:2455–61 doi: 10.1212/WNL.00000000000004716
47. Hryhorova IA, Sokolova LI ta in.; za red. I.A Hryhorovoyi, L.I Sokolovoyi. *Nevrolohya [Neurology]*. K.:VSV "Medytsyna", 2014. 640 s. (Ukrainian)
48. Lin G-Y, Wang C-W, Chiang T, Peng G-S, Yang F-C. Multiple sclerosis presenting initially with a worsening of migraine symptoms. *J Headache Pain*. 2013; 14:70-6.
49. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, Treede RD, Zakrzewska JM, Nurmikko T (2016) Trigeminal neuralgia: new classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology* 87:220–228
50. Martin S, Teo M, Suttner N. The effectiveness of percutaneous balloon compression in the treatment of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *J Neurosurg*. 2015; 123: 1507–1511
51. Hyun JW, Jang H, Yu J, Park NY, Kim SH, Huh SY, Kim W, Park MS, Oh J, Park KD, Kim HJ. Comparison of Neuropathic Pain in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol*. 2020 Jan;16(1):124-130. doi: 10.3988/jcn.2020.16.1.124.)
52. Costello K et al., he use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence, 2014. an de Pavert SHP, Muhler N, Sethi V, et al. DIR-visible grey matter lesions and atrophy in multiple sclerosis: partners in crime? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;87(5):461-467
53. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-73.
54. van de Pavert SHP, Muhler N, Sethi V, et al. DIR-visible grey matter lesions and atrophy in multiple sclerosis: partners in crime? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;87(5):461-467.
55. Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskiye narusheniya: diagnosticheskiye testy [Neuropsychic disorders: diagnostic tests]*. M.: MEDpress-inform, 2013. – 320 s.: il. ISBN 978-5-98322-939-6
56. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014;28(2):147-156.
57. Gold R, Wolinsky JS, Amato MP, Comi G. Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(6):351-367.
58. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389(10076):1347-1356.
59. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9(suppl 1):S5-S48
60. Costello K, Halper J, Kalb R, Skutnik L, Rapp R; Multiple Sclerosis Coalition. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT_Consensus_MS_Coalition_color. Published July 2014. Updated September 2018. Accessed February 19, 2019.
61. Fisher E, Lee J-C, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol*. 2008;64(3):255-265.
62. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, et al; on behalf of the MAGNIMS study group. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2018;83(2):210-222.
63. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2010;16(1):62-67.
64. Glanz BI, Healy BC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL. Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):38-43.
65. Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: assessment, imaging, and risk factors. *J Rehabil Res Dev*. 2006;43(1):63-72.
66. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Gallo P. Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(3):425-432.
67. Popescu BFG, Pirkko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2013;19(4):901-921.
68. Crespy L, Zaaoui W, Lemaire M, et al. Prevalence of grey matter pathology in early multiple sclerosis assessed by magnetization transfer ratio imaging. *PLoS One*. 2011;6(9):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0024969
69. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain*. 2012;135(10):2952-2961.
70. Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, et al. A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(3):376-383.
71. Geurts JGG, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2012;11(12):1082-1092.
72. Enzinger C, Fazekas F. Measuring gray matter and white matter damage in MS: why this is not enough. *Front Neurol*. 2015;6(56):1-4. doi:10.3389/fneur.2015.00056
73. Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, et al. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Mult Scler*. 2011;17(9):1098-1106.
74. Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, et al. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 2018;141(6):1665-1677.
75. Learn about the roles of white and grey matter in managing multiple sclerosis and related brain atrophy | GreyandwhiteMS.com <https://www.greyandwhitems.com/>
76. Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:559-580. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00037-0. PMID: 31277876.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА И КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ.

Московко С.П., Московко Г.С., Андриевская М.И., Спивак Я.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивная функция, боль, коморбидность

В данной работе был проведен обзор научных источников о рассеянном склерозе, проанализированы последние данные об особенностях когнитивной дисфункции и коморбидном болевом синдроме у пациентов с рассеянным склерозом. Рассеянный склероз относится к группе хронических прогрес-

сирующих демиелинизирующих заболеваний с преимущественным поражением центральной нервной системы. Он поражает более 2,5 миллиона человек во всем мире и считается одним из самых инвалидизирующих неврологических расстройств. Симптоматика варьирует от физических симптомов, включая потерю зрения, спастичу, дисфункцию мочевого пузыря и кишечника, проблемы с ходьбой и равновесием, усталость и боль, до таких психических проблем, как когнитивные нарушения, депрессия и тревога. Значительное влияние на качество жизни пациентов с рассеянным склерозом имеют коморбидные состояния. Это порождает значительный научный интерес, поскольку их наличие может вызвать задержку диагностики, изменить прогрессирования неврологического дефицита, снизить физическую деятельность и усилить выраженность симптомов основного заболевания. Одним из самых частых коморбидных состояний, сопровождающих рассеянный склероз, является боль. Распространенность болевого синдрома составляет от 29% до 86%. Определенная когорта пациентов отмечает боль как один из первых симптомов рассеянного склероза. Также при лечении и диагностике рассеянного склероза в большинстве случаев не принимается во внимание состояние когниции, которая всегда сопровождает пациента в виде когнитивных расстройств различной степени тяжести. Под когнитивной функцией понимают наиболее сложные механизмы, с помощью которых выполняется процесс рационального познания окружающей среды и взаимодействие с ней. Чтобы оценить состояние когниции, могут помочь как серия когнитивного тестирования при рассеянном склерозе, так и оценка атрофии серого вещества при МРТ-исследовании. Также вспомогательным методом диагностики является транскраниальная магнитная стимуляция, с помощью которой можно создать модель картирования коры головного мозга, используя вызванные моторные потенциалы. Таким образом анализ литературы показал, что пока не изученными являются вопросы влияния коморбидности и когнитивной дисфункции на ход рассеянного склероза, связи начала рассеянного склероза с коморбидными состояниями, корреляцией неврологического дефицита с когнитивной способностью пациентов.

Summary

PECULIARITIES OF COMORBID PAIN SYNDROME AND COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Moskovko S.P., Moskovko G.S., Andriievskia M.I., Spivak Ya.

Key words: multiple sclerosis, cognitive function, pain, comorbidity

In this paper, we reviewed scientific sources on multiple sclerosis, analyzed the latest data on the peculiarities of cognitive dysfunction and comorbid pain syndrome in patients with multiple sclerosis. Multiple sclerosis belongs to the group of chronic progressive demyelinating diseases with a predominant lesion of the central nervous system. It affects over 2.5 million people worldwide and is considered as one of the most disabling neurological disorders. Symptoms range from physical ones including loss of vision, spasticity, bladder and bowel dysfunction, problems with walking and balance, fatigue and pain, to mental problems such as cognitive impairment, depression, and anxiety. Comorbid conditions have a significant impact on the quality of life of patients with multiple sclerosis. This evokes considerable scientific interest, since their presence can cause a delay in diagnosis, change the progression of neurological deficits, reduce physical activity and increase the severity of symptoms of the underlying disease. One of the most common comorbid conditions associated with multiple sclerosis is pain. The prevalence of pain syndrome ranges from 29% to 86%. Patients can consider pain as one of the first symptoms of multiple sclerosis. Moreover, in the treatment and diagnosis of multiple sclerosis, in most cases, the state of cognition is missed or neglected, but it always accompanies the patients in the form of cognitive disorders of varying severity. Cognitive function is understood as the most complex mechanism by which the process of rational cognition of the environment and interaction with it is carried out. Both a series of cognitive tests for multiple sclerosis and an MRI evaluation of gray matter atrophy can help to assess the state of cognition. Also, an additional diagnostic method is transcranial magnetic stimulation, with which it is possible to create a model for mapping the cerebral cortex using evoked motor potentials. Thus, the analysis of the literature has shown that the issues of the influence of comorbidity and cognitive dysfunction on the course of multiple sclerosis, the relationship of the onset of multiple sclerosis with comorbid conditions, and the correlation of neurological deficit with the cognitive ability of patients are not studied completely yet.