

УДК:616.832-004.2

МНОГОМЕРНЫЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА С ФАКТОРАМИ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Саакян А.Е., Манвелян О.М.
ЕГМУ, Кафедра неврологии

Получена: 19.02.2021, рецензирована: 19.03.2021, принята: 12.04.2021

Ключевые слова: рассеянный склероз, фенотипы, неврологический дефицит, депрессия, качество жизни.

Рассеянный склероз относится к числу прогрессирующих аутоиммунных неврологических заболеваний, характеризующихся демиелинизацией, с развитием нейро-аксональных поражений [19, 41, 58, 65]. За последние два десятилетия зарегистрировано устойчивое повышение заболеваемости рассеянным склерозом, что определяет медико-социальную значимость и актуальность изучения данной патологии [22, 57, 58]. Внимание исследователей все более привлекает проблема коморбидности рассеянного склероза с депрессией [6, 15, 26, 38], которая усугубляет клиническое течение заболевания [43, 46]. Выявлено, что в механизмах развития депрессии при рассеянном склерозе лежат процессы прогрессирующей демиелинизации и аксональной дегенерации, что имеет определенное сходство с механизмами развития иммунологических расстройств и нейровоспаления [27, 31, 39, 47, 59]. Одним из подходов при изучении рассеянного склероза является оценка уровня качества жизни пациентов [8, 18, 21, 33, 35, 44], особенно в плане ассоциации его с различными факторами риска [30, 61]. Среди различных фенотипов клинического течения рассеянного склероза превалирует ремиттирующий-рецидивирующий тип [37, 40, 53]. Благодаря существенным достижениям в области создания иммунотаргетных средств последних генераций, за последние годы обозначились определенные сдвиги в плане повышения эффективности иммуно-патогенетической терапии рассеянного склероза [5, 11, 24, 50, 55].

Представленные данные явились базовыми предпосылками для проведения настоящего исследования,

целью которого явилось изучение инфраструктуры взаимосвязей неврологического дефицита, депрессии и качества жизни при различных фенотипах клинического течения рассеянного склероза.

Материал и методы

В исследование было включено 103 пациента с верифицированным диагнозом рассеянный склероз (International versions of ICD-10 G35 Multiple sclerosis, МКБ-10 G35 MS), среди которых ремиттирующий-рецидивирующий (RRMS – Relapsing-remitting MS) фенотип клинического течения рассеянного склероза выявлен у 52 пациентов, вторично-прогрессирующий (SPMS – Secondary progressive MS) – у 51. Средний возраст больных составил $32,6 \pm 0,9$ лет ($M \pm SE$): среди них 36 мужчин – $32,4 \pm 1,6$ лет, 67 женщин – $32,7 \pm 1,1$ лет.

Оценка уровня неврологического дефицита у больных рассеянным склерозом проводилась с помощью шкалы “Expanded Disability Status Scale” (EDSS) [59] с диапазоном от 0-10 баллов. Русскоязычный онлайн “EDSS-калькулятор”, работающий на основе алгоритма, предложенного ресурсом Neurostatus.net., размещен на сайте <http://edss.neurol.ru>.

Уровень качества жизни определяли с помощью опросника Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument, предназначенного для оценки качества жизни больных рассеянным склерозом [36]. Использован вариант опросника Physical Health Composite Score MSQOL-54, который благодаря высокой эффективности нашел широкое применение в исследованиях по изучению качества жизни пациентов, страдающих рассеянным склерозом [3, 25, 48].

Для выявления депрессии тестирование пациентов проведено с помощью опросника Beck Depression Inventory (BDI) [4], который наиболее часто используется в различных исследованиях при изучении депрессии у больных с рассеянным склерозом. Итоговый показатель: 0-9 баллов – отсутствие депрессии, 10 и более баллов – наличие депрессии различного уровня.

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

А.Е. Саакян
ЕГМУ, кафедра неврологии
Адрес: РА, Ереван, 0025, Корюна 2
Эл. почта: anahitse@hotmail.com
Тел.: (+374 91) 88 08 44

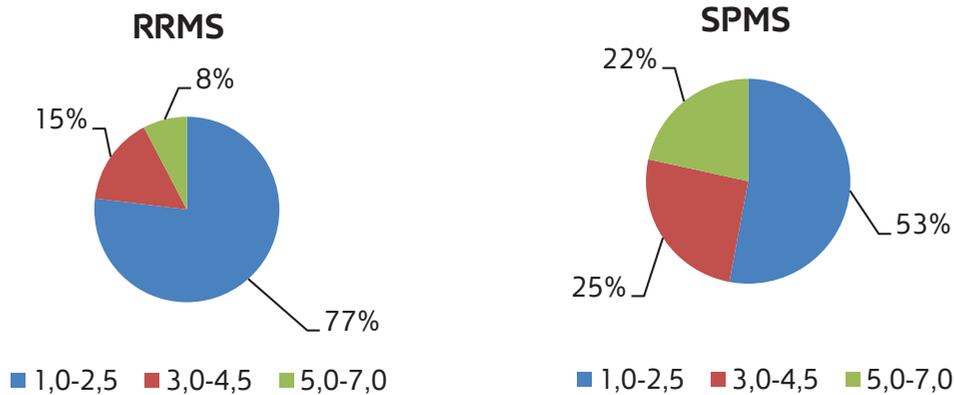


Рис. 1 Распределение больных с вторично-прогрессирующим (RRMS) и вторично-прогрессирующим (SPMS) фенотипами клинического течения рассеянного склероза в соответствии с уровнем неврологического дефицита по шкале EDSS

Критерии включения:

1. Возраст больных от 18 до 50 лет;
2. Верифицированный диагноз РС по критериям Макдональда;
3. Значение по шкале EDSS от 1,5 до 7,0 баллов;
4. Отсутствие когнитивных расстройств;
5. Отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Критерии исключения:

1. Отказ больного от участия в исследовании;
2. Неспособность больного заполнить опросники;
3. Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, симптоматика которых доминирует над проявлениями основного заболевания.

Тип исследования: наблюдательное, неинвазивное проспективное.

Этические аспекты: Включение пациентов в исследование осуществлено с их письменного информированного согласия. Использование стандартизированных опросников самооценки позволило обеспечить максимальную степень невовлеченности исследователя в процесс сбора информации. Все процедуры, связанные с проведением опроса пациентов, проведены с соблюдением требований этических норм.

Этический аспект исследования был рассмотрен Комитетом по биоэтике Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, которым было вынесено решение о соответствии исследования требованиям этических норм.

База исследования: Кафедра неврологии Ереванского государственного медицинского университе-

та им. М. Гераци, Медобъединение N 2 закрытое акционерное общество (ЗАО).

Биостатистика: Для статистического анализа использованы следующие методы:

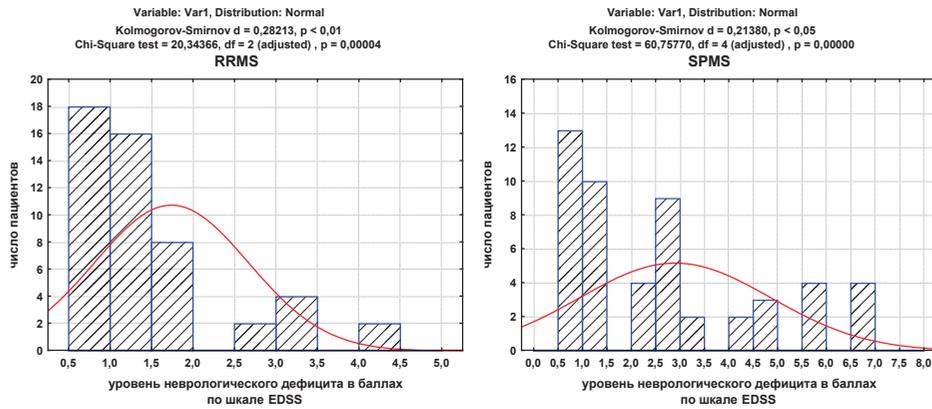
Описательная статистика (*Basic Statistics*);
 Частотное распределение (*Kolmogorov-Smirnov*);
 Корреляционный анализ (*Spearman, Pearson*);
 Линейная регрессия (*Linear Regression*);
 Факторный анализ (*Factor Analysis*);
 Кластерный анализ (*Cluster Analysis*);

Отношение шансов "Odds ratio" и относительный риск "Relative Risk" (*Logistic Regression*).

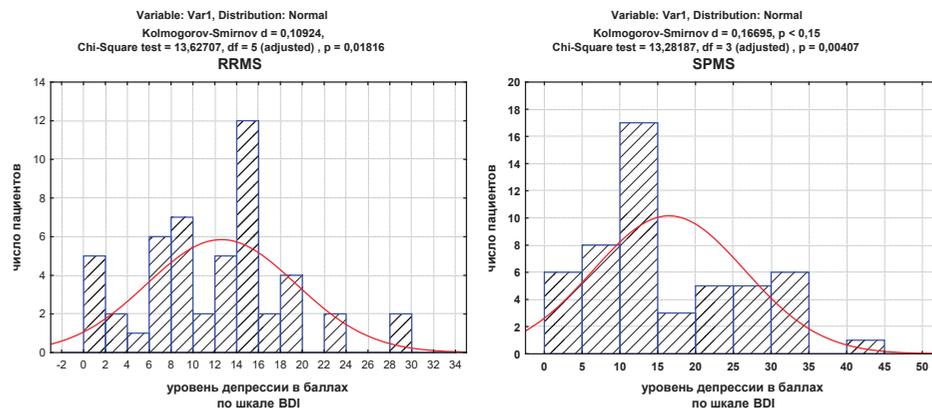
Оценка статистической значимости различий исследуемых величин проводилась в соответствии с *t*-критерием Стьюдента. Статистический анализ осуществлен с помощью пакетов компьютерных программ: STATISTIC A6, Graph Pad Prism 4 и Graph Pad Prism 5.

Результаты и обсуждение

Установлено, что среди обследованных больных с ремиттирующим-рецидивирующим фенотипом (RRMS) клинического течения рассеянного склероза доминирует группа пациентов с уровнем неврологического дефицита по EDSS 1,0-2,5 балла (77%). В указанную группу вошли больные, для которых характерно как наличие лишь минимальных признаков неврологического дефицита, так и легких признаков неврологического дефицита и инвалидизации в одной или двух функциональных системах. У 15% больных выявлены легкие или умеренно выраженные признаки инвалидизации (4,0-4,5 балла). Среди обследованных с вторично-прогрессирующим фенотипом клинического течения рассеянного склероза больные с уровнем 1,0-2,5



Րիս. 2 *Частотное распределение показателей уровня неврологического дефицита при ремиттирующем-рецидивирующем (RRMS) и вторично-прогрессирующем (SPMS) фенотипах клинического течения рассеянного склероза по шкале EDSS*



Րիս. 3 *Частотное распределение показателей уровня депрессии при ремиттирующем-рецидивирующем (RRMS) и вторично-прогрессирующем (SPMS) фенотипах клинического течения рассеянного склероза (по шкале BDI)*

балла по EDSS выявлены в более чем половине случаев (53%), с уровнем 3,0-4,5 балла – в 25% случаев (рис 1, 2).

С целью исследования коморбидности депрессии с рассеянным склерозом при его различных фенотипах клинического течения были изучены частота выявления, уровень депрессии и инфраструктура связей депрессии с показателями неврологического дефицита. Установлено, что при ремиттирующем-рецидивирующем фенотипе рассеянного склероза депрессия обнаруживается несколько чаще (48,5%), чем при вторично-прогрессирующем (37,8%). При вторично-прогрессирующем типе выявлен более высокий уровень депрессии ($15,7 \pm 3,7$ баллов), чем при ремиттирующем-рецидивирующем ($20,6 \pm 7,9$ баллов), (рис. 3).

Следует подчеркнуть, что данные относительно степени распространенности депрессии при рассеянном склерозе далеко неоднозначны. Так, согласно результатам исследований одних авторов, депрессивные

расстройства при рассеянном склерозе встречаются в пределах от 6,8 до 15,7% [17, 20], других – от 30 до 50% [12, 13, 56], при этом выявлено, что при наличии у больных рассеянным склерозом выраженной депрессии, достаточно часто отмечается суицидальность, которая в сочетании с социальной изоляцией, является фактором, усугубляющим течение болезни [16].

Как свидетельствуют представленные данные, выявленная положительная корреляция между показателями депрессии и неврологического дефицита несколько более выражена при вторично-прогрессирующем, чем при ремиттирующем-рецидивирующем фенотипах клинического течения рассеянного склероза (рис. 4).

Результаты сравнительного анализа показателей риска развития депрессии в зависимости от уровня неврологического дефицита по шкале EDSS свидетельствуют, что при уровне неврологического дефицита равном 1,0-2,5 баллов показатели отношения шансов и относительного риска развития депрессии при

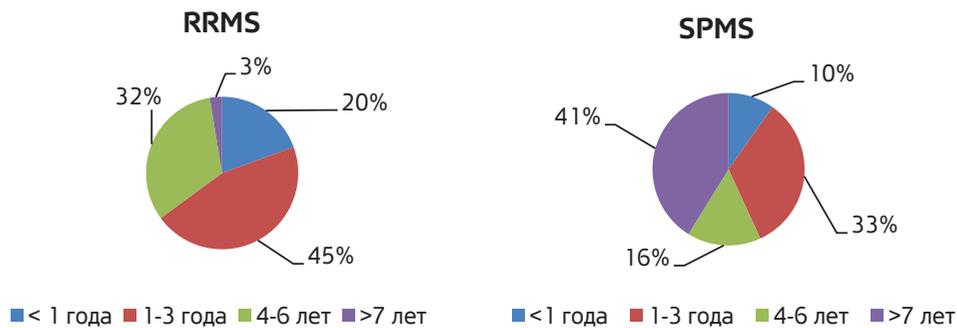


Рис. 6 Распределение больных с ремиттирующим-рецидивирующим (RRMS) и вторично-прогрессирующим (SPMS) фенотипами клинического течения рассеянного склероза по продолжительности заболевания

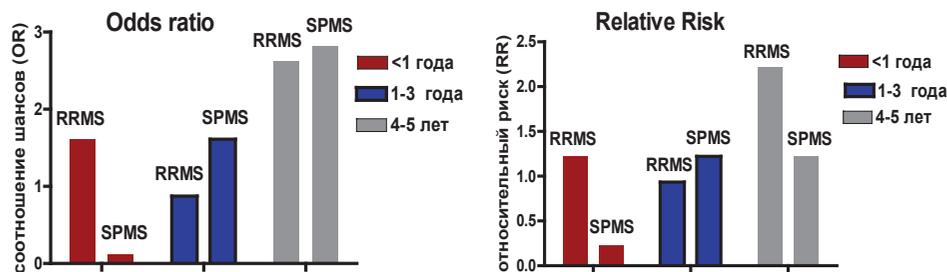


Рис. 7 Отношение шансов (Odds Ratio) и относительный риск (Relative Risk) развития депрессии при ремиттирующем-рецидивирующем (RRMS) и вторично-прогрессирующем (SPMS) фенотипах клинического течения рассеянного склероза в зависимости от продолжительности заболевания

определении степени риска развития депрессии (рис. 6).

Как показали результаты исследований, при ремиттирующем-рецидивирующем фенотипе клинического течения рассеянного склероза у пациентов с продолжительностью заболевания до 1 года отмечаются достаточно высокие показатели риска развития депрессии ($OR=1,610$; $RR=1,122$).

Существенно, что в группе пациентов с продолжительностью заболевания 1-3 года исследуемые показатели составляют соответственно $OR=0,804$, $RR=0,935$, что свидетельствует о пониженном риске развития депрессии.

У пациентов с продолжительностью заболевания 4-6 лет риск развития депрессии резко повышен, особенно по показателю отношение шансов ($OR=2,616$) и, в меньшей степени, по показателю относительный риск ($RR=1,215$).

Обращает на себя внимание то, что в отличие от картины, выявленной у больных с ремиттирующим-рецидивирующим типом, при вторично-прогрессирующем типе с продолжительностью болезни < 1 года обнаружены исключительно низкие значения показателей риска развития депрессии ($OR=0,124$, $RR=0,233$).

Далее выявлено, что при продолжительности заболевания 1-3 года значения показателей риска развития депрессии, в отличие от ремиттирующего-рецидивирующего типа, не снижаются, а наоборот, существенно возрастают ($OR=1,610$, $RR=1,122$).

При продолжительности заболевания 4-6 лет выявленная картина схожа с картиной, наблюдаемой при ремиттирующем-рецидивирующем типе течения рассеянного склероза – высокие показатели риска развития депрессии, особенно по показателю отношение шансов ($OR=2,817$), (рис. 7).

Следует отметить, что данные относительно уровня показателей риска развития депрессии, выявленные у пациентов с продолжительностью заболевания от 7 до 20 лет, не представлены, поскольку следует считать установленным, что почти у половины больных рассеянным склерозом отмечаются различные проявления когнитивного дефицита, коррелирующего по данным МРТ с прогрессирующей демиелинизацией, аксональной дегенерацией и атрофией корковых структур [7, 52], что значительно осложняет объективное выявление депрессии существующими методами тестирования.

Основываясь на современных представлениях, характеризующих показатель уровня качества жизни

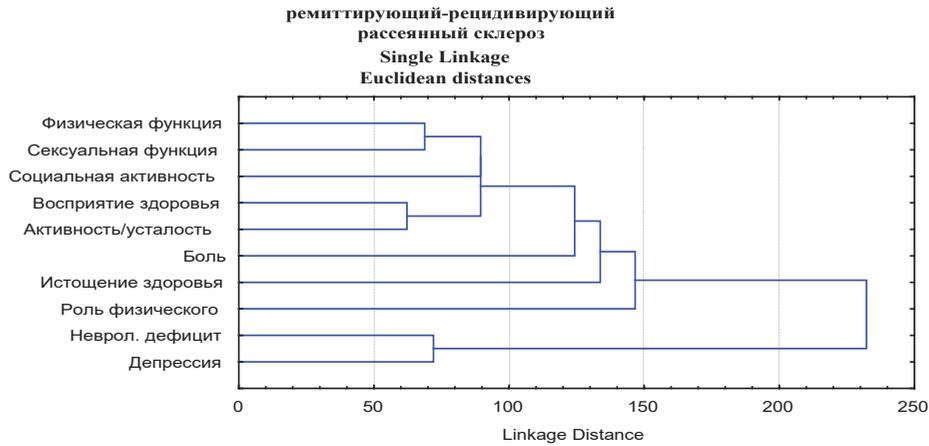


Рис. 8 Результаты кластерного анализа взаимосвязи показателей неврологического дефицита, депрессии и качества жизни при ремиттирующем-рецидивирующем (RRMS) фенотипе клинического течения рассеянного склероза

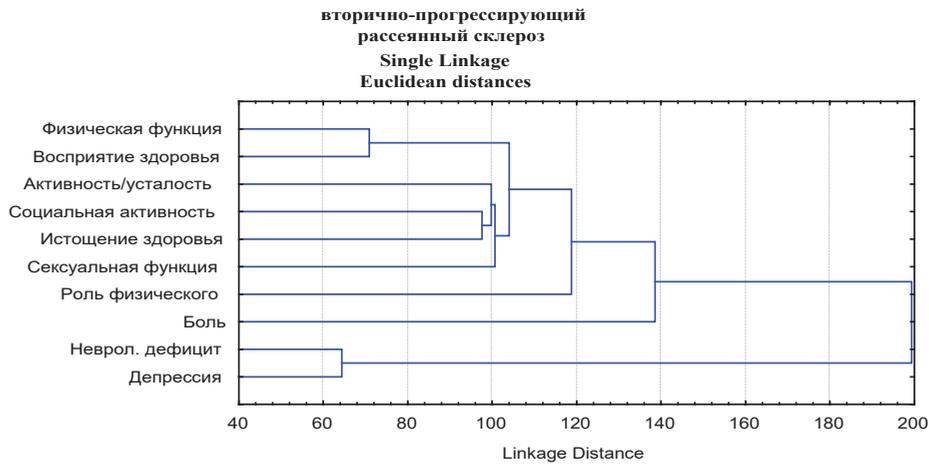


Рис. 9 Результаты кластерного анализа взаимосвязи показателей неврологического дефицита, депрессии и качества жизни при вторично-прогрессирующем (SPMS) фенотипе клинического течения рассеянного склероза

Таблица 1

Уровень различных показателей качества жизни больных с ремиттирующим-рецидивирующим (RRMS) и вторично-прогрессирующим (SPMS) фенотипами клинического течения рассеянного склероза

MSQOL-54	RRMS	SPMS
1. Физическая функция	67,2±3,5	48,7±4,2
2. Восприятие здоровья	57,1±3,1	41,6±2,8
3. Активность/усталость	55,6±2,9	47,8±3,1
4. Роль физического компонента	51,3±5,9	51,3±6,3
5. Боль	71,4±4,0	54,8±4,8
6. Сексуальная функция	78,1±4,3	72,1±5,3
7. Социальная активность	68,2±3,4	54,9±3,3
8. Истощение здоровья	55,9±2,3	54,8±3,5

Таблица 2

Корреляции неврологического дефицита (по EDSS) с показателями качества жизни (по MSQOL-54) при ремиттирующем-рецидивирующем (RRMS) и вторично-прогрессирующем (SPMS) фенотипах клинического течения рассеянного склероза (корреляция по Spearman)

MSQOL-54	RRMS	SPMS
1. Физическая функция	-0,366**	-0,545***
2. Восприятие здоровья	-0,242*	-0,464***
3. Активность/усталость	-0,161	-0,413**
4. Роль физического компонента	-0,454***	-0,098
5. Боль	-0,329**	-0,372**
6. Сексуальная функция	-0,376**	-0,129*
7. Социальная активность	-0,298**	-0,425**
8. Истощение здоровья	-0,118	-0,129

Примечание: * - P<0,05, ** - P<0,001, *** - P<0,0001

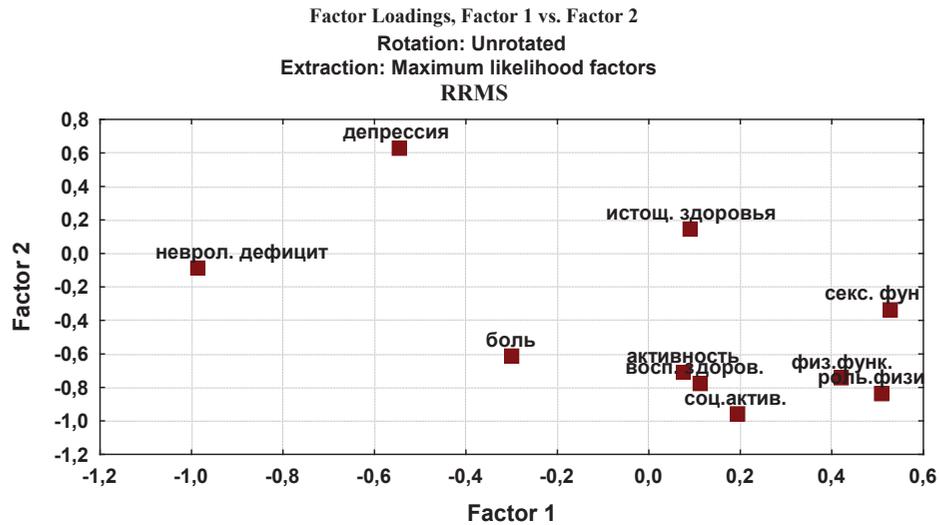


Рис. 10 Результаты факторного анализа взаимосвязи показателей неврологического дефицита, депрессии и качества жизни при ремиттирующем-рецидивирующем (RRMS) фенотипе клинического течения рассеянного склероза

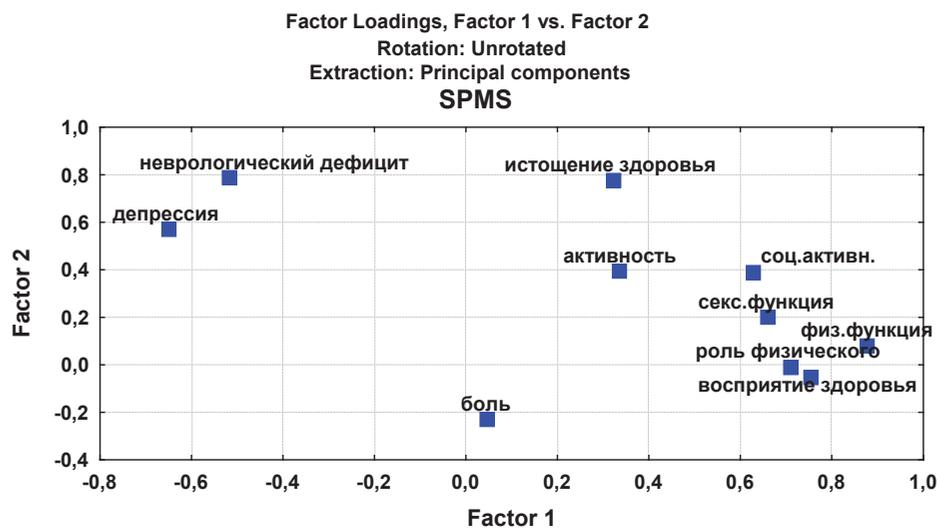


Рис. 11 Результаты факторного анализа взаимосвязи показателей неврологического дефицита, депрессии и качества жизни при ремиттирующем-рецидивирующем (RRMS) и вторично-прогрессирующем (SPMS) фенотипах клинического течения рассеянного склероза

как своеобразный маркер оценки прогрессирования клинической симптоматики и степени развития неврологического дефицита при рассеянном склерозе, проведена сравнительная количественная оценка качества жизни больных с различными фенотипами клинического течения заболевания. Установлено, что при ремиттирующем-рецидивирующем и вторично-прогрессирующем фенотипах рассеянного склероза отмечается пониженный уровень показателей качества жизни (табл. 1).

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют, что при ремиттирующем-рецидивирующем

фенотипе показатель неврологического дефицита наиболее выражено и статистически значимо отрицательно коррелирует с показателями “Роль физического компонента”, “Сексуальная функция” и “Физическая функция”. При вторично-прогрессирующем типе показатель неврологического дефицита наиболее выражено и статистически значимо отрицательно коррелирует с показателями: “Физическая функция”, “Восприятие здоровья”, “Социальная активность” и “Активность/усталость” (табл. 2).

Результаты кластерного анализа свидетельствуют, что при исследуемых фенотипах клинического

течения рассеянного склероза выделены следующие сопряженные кластеры: “Неврологический дефицит-депрессия” и “Показатели качества жизни” (рис. 8, 9).

Существенно, что данные относительно сопряженности показателей неврологического дефицита и депрессии при ремиттирующем-рецидивирующем (RRMS) и вторично-прогрессирующем (SPMS) фенотипах клинического течения рассеянного склероза получили свое подтверждение и в исследованиях, проведенных с помощью факторного анализа (рис. 10, 11).

Таким образом, итогом проведенного исследования явилась количественная характеристика инфраструктуры и особенностей взаимосвязей неврологического дефицита, депрессии и качества жизни больных с ремиттирующим-рецидивирующим и вторично-прогрессирующим фенотипами клинического течения рассеянного склероза. При исследуемых фенотипах выявлены особенности и избирательный характер корреляции неврологического дефицита с различными показателями качества жизни. Установлено, что уровень риска развития депрессии и особенности ее ассоциирования при ремиттирующем-рецидивирующем и вторично-прогрессирующем фенотипах рассеянного склероза находятся в непосредственной зависимости от степени выраженности неврологического дефицита и продолжительности заболевания, что, по-видимому, являются отражением прогрессирующей демиелинизации и аксонального поражения.

Результаты исследований, особенно с учетом патогенетически детерминированного полиморфизма

клинических проявлений различных фенотипов клинического течения рассеянного склероза, могут быть использованы в качестве доказательной базы для проведения мониторинга факторов риска прогрессирования заболевания и в целом разработки стратегии эффективного менеджмента рассеянного склероза с учетом роли факторов риска и коморбидности. Данные, полученные с помощью применения современных методов и моделей биостатистики, достаточно созвучны с результатами исследований, посвященных изучению у больных рассеянным склерозом взаимосвязи неврологического дефицита с уровнем различных показателей качества жизни, и особенно данными исследований патогенетических механизмов коморбидности рассеянного склероза с депрессией.

В частности, методами нейровизуализации структур мозга с помощью ПЭТ и МРТ с использованием радиолигандных технологий установлено, что при рассеянном склерозе коморбидном с депрессией в гиппокампе наблюдается активация микроглии с развитием нейровоспаления, при этом выявлена отчетливая корреляция между показателями объема структурных поражений гиппокампа с уровнем депрессии [9, 23, 34, 42, 49, 62]. Одновременно растет число исследований, посвященных изучению при рассеянном склерозе особенностей взаимосвязи показателей неврологического дефицита с депрессией и качеством жизни, и их особенностей при различных фенотипах клинического течения заболевания [10, 29, 32 54, 64], как и других аспектов рассеянного склероза, включая вопросы его таргетной терапии [1, 28].

ЛИТЕРАТУРА

- Alba Palé L., León Caballero J., Samsó Buxareu B. et al. Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon β treatment. *Mult.Scler.Relat.Disord.*, 2017; 17(2017): 138-143. PMID: 29055445
- Anisman H. Inflaming depression. *J. Psychiatry Neurosci.*, 2011;36(5): 291-295
- Baumstarck-Barrau K., Simeoni M.C., Reuter F. et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: A cross-sectional study. *BMC Neurol.*, 2011;11:17-22
- Beck A.T., Steer R.A., Brown G.K. Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 1996; 78(2): 490-498
- Brown J.W., Coles A.J. Alemtuzumab: evidence for its potential in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2013; 7:131-138
- Buchanan R.J., Zuniga M.A., Carrillo-Zuniga G. et al. A pilot study of Latinos with multiple sclerosis: Demographic, disease, mental health, and psychosocial characteristics. *J. Soc. Work Disabil. Rehabil.*, 2011;10:211-231
- Calabrese M., Agosta F., Francesca Rinaldi F. Cortical Lesions and Atrophy Associated With Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol.*, 2009;66(9): 1144-1150
- Chen K., Fan Y., Hu R. et al. Impact of depression, fatigue and disability on quality of life in Chinese patients with multiple sclerosis. *Stress Health*, 2013; 29:108-112
- Colasanti A., Guo Q., Giannetti P., Wall M.B., Newbould R.D., Bishop C. et al. Hippocampal neuroinflammation, functional connectivity, and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Biol. Psychiatry*, 2016;80(1):62-72
- Corallo F., Lo Buono V., Genovese R. et al. A complex relation between depression and multiple sclerosis: a descriptive review. *Neurol. Sci.*, 2019;40:1551-1558 <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03889-1>
- Cross A.H., Naismith R.T. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J. Intern. Med.*, 2014; 275(4):350-363
- da Silva A.M., Vilhena E., Lopes A. et al. Depression and anxiety in a Portuguese MS population: Associations with physical disability and severity of disease. *J. Neurol. Sci.*, 2011; 306: 66-70
- Dahl O.P., Stordal E., Lydersen S., Midgard R. Anxiety and depression in multiple sclerosis. A comparative population-based study in Nord-Trøndelag County, Norway. *Mult. Scler.*, 2009; 15:1495-1501
- Dantzer R., O'Connor J.C., Gregory G., Freund G.G. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2008; 9(1):46-56
- Evans C., Beland S., Kulaga S. et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: A systematic review. *Neuroepidemiology*,

- 2013;40:195-210
16. Feinstein A., De Luca J., Baune B.T. et al. Cognitive and neuropsychiatric disease manifestations in MS. *Mult. Scler.*, 2013;2:4-12
 17. Feinstein A., Magalhaes S., Richard J-F. The link between multiple sclerosis and depression. *Nature Reviews Neurology*, 2014;10:507-517
 18. Fricska-Nagy Z., Füvesi J., Rózsa C. et al. The effects of fatigue, depression and the level of disability on the health-related quality of life of glatiramer acetate-treated relapsing-remitting patients with multiple sclerosis in Hungary. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2016;7:26-32
 19. Friese M.A., Schattling B., Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.*, 2014;10:225-238
 20. Giordano A., Granella F., Lugaresi A. et al. Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. *Mult. Scler.*, 2011; 307:86-91
 21. Giovannetti A.M., Schiavolin S., Brenna G. et al. Cognitive function alone is a poor predictor of health-related quality of life in employed patients with MS: results from a cross-sectional study. *Clin. Neuropsychol.*, 2016; 30:201-215
 22. Grant W.B., Riise T. Multiple sclerosis. A lifestyle disease? *Neurology*, 2016; 86:1275-1276
 23. Hagens M., van Berckel B., Barkhof F. Novel MRI and PET markers of neuroinflammation in multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.*, 2016 Jun;29(3):229-36
 24. Harlow D.E., Honce J.M., Miravalle A.A. Remyelination Therapy in Multiple Sclerosis *Front Neurol.*, 2015; 6: 257. Published online 2015 Dec 10
 25. Heiskanen S., Meriläinen P., Pietilä A.M. Health-related quality of life-testing the reliability of the MSQOL-54 instrument among MS patients. *Scand. J. Caring. Sci.*, 2007; 21(2):199-206
 26. Hoang H., Laursen B., Stenager E.N. et al. Psychiatric co-morbidity in multiple sclerosis: The risk of depression and anxiety before and after MS diagnosis. *Mult. Scler.*, 2016; 22(3):347-353
 27. Holden K., Isaac C.L. Depression in multiple sclerosis: reactive or endogenous? *Clin. Neuropsychol.*, 2011; 25:624-639
 28. Hunter S.F., Agius M., Miller D.M. et al. Impact of a switch to fingolimod on depressive symptoms in patients with relapsing multiple sclerosis: An analysis from the EPOC (Evaluate Patient Out Comes) trial. *J. Neurol. Sci.*, 2016; 365(2016): 190-198
 29. Janardhan V., Bakshi R.. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J. Neurol. Sci.*, 2002 Dec 15;205(1):51-58
 30. Jaracz K., Pawlak M., Górna K. et al. Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2010;44:358-365
 31. Johansson S., Gottberg K., Kierkegaard M. Variations in and predictors of the occurrence of depressive symptoms and mood symptoms in multiple sclerosis: a longitudinal two-year study. *BMC Neurol.*, 2016;16:32-41
 32. Kalb R, Feinstein A., Rohrig A., et al. Depression and Suicidality in Multiple Sclerosis: Red Flags, Management Strategies, and Ethical Considerations. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2019; 19(10): 77. PMID: 31463644
 33. Kargarfard M., Eetemadifar M., Mehrabi M. et al. Fatigue, depression, and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Eur. J. Neurol.*, 2012;19:431-437
 34. Kiy G., Lehmann P., Hahn H.K., Eling P., Kastrup A., Hildebrandt H. Decreased hippocampal volume, indirectly measured, is associated with depressive symptoms and consolidation deficits in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2011;17:1088-1097
 35. Klevan G., Jacobsen C.O., Aarseth J.H., et al. Health related quality of life in patients recently diagnosed with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.*, 2014;129:21-26
 36. Lassmann H., van Horssen J., Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat. Rev. Neurol.*, 2012;8:647-656
 37. Leonavicius R., Adomaitiene A. Impact of depression on multiple sclerosis patients. *Cent. Eur. J. Med.*, 2012;7:685-690
 38. Lotrich F.E., El-Gabalawy H., Guenther L.C. et al. The role of inflammation in the pathophysiology of depression: Different treatments and their effects. *J. Rheumatol.*, 2011;88:48-54.
 39. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis *Neurology.*, 2014; 83:278-286
 40. Lucchinetti C.F., Popescu B.F., Bunyan R.F. et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2011;365:2188-2197
 41. Manning K.J.. Hippocampal Neuroinflammation and Depression: Relevance to Multiple Sclerosis and Other Neuropsychiatric Illnesses. *Biol. Psychiatry*, 2011;1;80(1):e1-2
 42. Marrie R.A., Horwitz, R., Cutter G. et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010;74:1041-1047
 43. Mattioli F., Bellomi F., Stampatori C., Prinello G., Capra R. Depression, disability and cognitive impairment in multiple sclerosis: a cross sectional Italian study. *Neurol. Sci.*, 2011; 32(5):825-832
 44. Miller D.H., Leary S.M. Primary-progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurol.*, 2007; 6:903-1112
 45. Moccia M., Lanzillo R., Palladino R. et al. The Framingham cardiovascular risk score in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.*, 015;22(8):1176-1183
 46. Moore P., Hirst C., Harding K.E. et al. Multiple sclerosis relapses and depression. *J. Psychosom. Res.*, 2012;73:272-276
 47. Opara J.A., Jaracz K., Broła W. Quality of life in multiple sclerosis *J. Med. Life*, 2010; 3(4): 352-358
 48. Patten S.B. Current perspectives on co-morbid depression and multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother.*, 2020; 20(8):867-874
 49. Psachoulia K., Chamberlain K.A., Heo D. et al. IL411 augments CNS remyelination and axonal protection by modulating T cell driven inflammation. *Brain*, 2016; 139(12): 3121-3136
 50. Raison C.L., Miller A.H. Is Depression an Inflammatory Disorder? *Curr. Psychiatry Rep.*, 2011;13(6):467-475
 51. Rinaldi F., Calabrese M., Grossi P. et al. Cortical lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurol. Sci.*, 2010; 31:235-237
 52. Scafari A., Neuhaus A., Daumer M. et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2014; 85:67-75
 53. Schmidt S., Jöstingmeyer P. Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple Sclerosis: Results of a cross-sectional study. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2019 Oct;35:262-269
 54. Schultz V., van der Meer F., Wrzós C. et al. Acutely damaged axons are remyelinated in multiple sclerosis and experimental models of demyelination. *Glia*, 2017; 65(8):1350-1360
 55. Siegert R.J., Abernethy D.A. Depression in multiple sclerosis: a review. *Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2005; 76:469-475
 56. Stadelmann C., Wegner C., Brück W. Inflammation, demyelination, and degeneration - Recent insights from MS pathology. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2011;1812:275-282
 57. Steenwijk M.D., Daams M., Pouwels P.J. et al. What explains gray matter atrophy in long-standing multiple sclerosis? *Radiology*. 2014;272:832-842
 58. Tarrant M., Oleen-Burkey M., Castelli-Haley J., Lage M.J. The Impact of Comorbid Depression on Adherence to Therapy for Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. International*, 2011;2011:271321
 59. Taylor K.L., Hadgkiss E.J., Jelinek G.A. et al. Lifestyle factors, demographics and medications associated with depression risk in an international sample of people with multiple sclerosis. *BMC Psychiatry*, 2014;14:327-334
 60. Tepavcević D.K., Pekmezović T., Drulović J. Quality of life assessment in patients with multiple sclerosis. *Vojnosanit. Pregl.*, 2009; 66:645-650
 61. van Geest Q., Boeschoten R.E., Keijzer M.J., Steenwijk M.D. et al. Fronto-limbic disconnection in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult. Scler. J.*, 2018; 25(5):715-726
 62. Vattakatchery J.J., Rickards H., Cavanna A.E. Pathogenic mechanisms of depression in multiple sclerosis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2011;23:261-276
 63. Wang J.L., Reimer M.A., Metz L.M., Patten S.B. Major depression and quality of life in individuals with multiple sclerosis. *Int. J. Psychiatry Med.*, 2000;30(4):309-17
 64. Wood E.T., Ronen I., Techawiboonwong A. et al. Investigating axonal damage in multiple sclerosis by diffusion tensor spectroscopy. *J. Neuroscience*, 2012; 32:6665-6669

ԱՍՓՈՓՈՒՄ

ՊՐՈԳՐԵՍԻՎՈՂ ՑՐՎԱԾ ՍԿԼԵՐՈԶԻ ԴԵՊՐԵՍԻՎ ՆՅԱՐԴԱՔԱՆԱԿԱՆ ՊԱԿԱՍՈՒՐԴԻ ԵՎ ՌԻՍԿԻ ԳՈՐԾՈՆԻ ՓՈԽԿԱՊԱԿՑՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ԲԱԶՄԱԶԱՓ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

Սահակյան Ա.Ե., Մանվելյան Յ.Մ.

ԵՊԲՅ Նյարդաբանության ամբիոն

Բանալի բառեր` *ցրված սկլերոզ, ֆենոտիպեր, նյարդաբանական պակասուրդ, ընկճախտ (դեպրեսիա), կյանքի որակ:*

Չետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել ցրված սկլերոզի տարբեր ֆենոտիպերի նյարդաբանական պակասուրդի և կյանքի որակի ենթակառուցվածքը: Չետազոտվել է հաստատված ցրված սկլերոզի (International versions ICD-10 G35 Multiple sclerosis, G35 MS) ախտորոշմամբ 103 հիվանդ, որոնցից 52-ի դեպքում հայտնաբերվել է ցրված սկլերոզի ռեմիտիվ-ռեցիդիվող (Relapsing-remitting MS, RRMS) ֆենոտիպի, իսկ 51-ի դեպքում՝ երկրորդային-պրոգրեսիվող (SPMS) ֆենոտիպի կլինիկական ընթացք: Հիվանդների միջին տարիքը եղել է $32,6 \pm 0,9$ (M \pm SE): Ցրված սկլերոզով հիվանդների նյարդաբանական պակասուրդի մակարդակը գնահատվել է «Expanded Disability Status Scale (EDSS)» սանդղակով: Կյանքի որակի մակարդակը գնահատվել է «Physical Health Composite Score» (MSQOL-54) հարցաշարով: Ընկճախտի նույնականացման թեստավորումն իրականացվել է Beck Depression Inventory (BDI) հարցաշարով: Ցրված սկլերոզի նյարդաբանական պակասուրդի (ըստ EDSS) և ընկճախտի, ինչպես նաև նրանց տարբեր ֆենոտիպերի առանձնահատկությունների վերլուծության արդյունքները վկայում են, որ ռեմիտիվ-ռեցիդիվող (RRMS) ֆենոտիպի դեպքում ընկճախտը ի հայտ է գալիս ավելի հա-

ճախ, քան երկրորդային պրոգրեսիվող (SPMS) ընթացքի դեպքում: Փոխկապակցվածության (կորելյացիայի) վերլուծության (ըստ Pearson-ի) և ռեգրեսիայի մեթոդներով ուսումնասիրությամբ բացահայտվել է դեպրեսիայի և նյարդաբանական պակասուրդի փոխկապակցվածությունը՝ RRMS ($r=0,682$, $P<0,001$) և SPMS ($r=0,840$, $P<0,0001$) դեպքերում, որը հաստատվում է նյարդաբանական պակասուրդի և ընկճախտի փոխկապակցվածության վերլուծությամբ: SPMS կլինիկական ընթացքի դեպքում «Չավանականության հարաբերակցության» (Odds ratio) և «Չարաբերական ռիսկի» (Relative Risk) զարգացումը անմիջական կախվածության մեջ է նյարդաբանական պակասուրդի (ըստ EDSS) և հիվանդության երկարատևությունից: MSQOL հարցաշարի միջոցով թեստավորման արդյունքները վկայում են ցրված սկլերոզի դեպքում կյանքի որակի անկման մասին: Չաստատված է նյարդաբանական պակասուրդի ընտրողական փոխկապակցվածությունը (ըստ Spearman-ի) կյանքի որակի առանձին ցուցանիշների հետ, ընդ որում՝ առավել արտահայտված և վիճակագրորեն հավաստի է նյարդաբանական պակասուրդի և կյանքի որակի ֆիզիկական բաղադրիչի փոխկապակցվածությունը ինչպես RRMS-ի ($r=0,454$, $P<0,0001$), այդպես էլ SPMS-ի ($r=0,545$, $P<0,0001$) դեպքում:

SUMMARY

MULTI-DIMENSIONAL ANALYSIS OF RELATIONSHIP IN NEUROLOGICAL DEFICIT WITH RISK FACTORS FOR PROGRESSION OF MULTIPLE SCLEROSIS

Sahakyan A.Ye, Manvelyan H.M.

YSMU, Department of Neurology

Keywords: *multiple sclerosis, phenotypes, neurological deficit, depression, quality of life.*

The aim of the research was to study the relationship between the neurological deficit, depression, and the quality of life in patients with different phenotypes of the clinical course of multiple sclerosis. The study included 103 patients with the confirmed diagnosis of multiple sclerosis (International versions of ICD-10 G35 Multiple sclerosis; G35 MS). A clinical course of relapsing-remitting MS (RRMS) phenotype of multiple sclerosis was detected in 52 patients and the secondary- progressive MS (secondary progressive MS, SPMS) - in 51 patients. The average age of patients was $32,6 \pm 0,9$ years (M \pm SE). An assessment of the level of neurological deficit in patients with multiple sclerosis was carried out, using the "Expanded Disability Status Scale" (EDSS). The level of the quality of life was determined, using the Physical Health Composite Score MSQOL-54. To identify depression, patients were tested using the Beck Depression Inventory (BDI). The results of the analysis of the relationship of neurological deficit (according to EDSS) and depression with their features in various phenotypes of the clinical course of multiple sclerosis indicate that depression phenotype is found

more often in patients with RRMS than with SPMS. Correlation analysis (according to Pearson) and linear regression revealed the relationship between indicators of depression and neurological deficit, with RRMS ($r = 0.682$, $P<0.001$) and with SPMS ($r = 0.840$, $P<0.0001$). It is essential to note that the association of neurological deficit with depression is confirmed by the data of cluster and factor analysis. It was found out that the level of "odds ratio" and "relative risk" (Relative Risk) of developing depression in RRMS and SPMS is directly dependent on the severity of neurological deficit (according to EDSS) and the duration of the disease. The results of testing based on the MSQOL-54 questionnaire indicate a reduced level of quality of life in patients with multiple sclerosis. A selective correlation (according to Spearman) of the neurological deficit with various indicators of quality of life was revealed, while it is significant that the most pronounced and statistically significant correlation of neurological deficit was found with indicators of the physical component of quality of life, as in RRMS ($r = -0.454$, $P<0.0001$), and with SPMS ($r = -0.545$, $P<0.0001$).