

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Впродовж останніх років проблема демієлінізуючих захворювань набуває ще більшої актуальності в неврології. Одне із таких захворювань – розсіяний склероз (РС) – хронічне, аутоімунне, прогресуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що переважно вражає осіб молодого віку і швидко приводить до інвалідизації (Шмідт Т.Є., 2010; Гапонов І.К., 2010; Міщенко Т.С. та співавт., 2014; Haider L.I, 2015). Доцільність вивчення даної проблеми обумовлена тим, що поширеність РС росте в багатьох країнах світу і пов'язано це не тільки з поліпшенням якості діагностики, але й з істинним збільшенням захворюваності (Московко С.П., 2007; Соколова Л.І, 2012; Школьник В.М., 2014). Згідно зі статистичними даними, кількість пацієнтів з РС у світі перевищує 2,5 млн. осіб (Волошин П.В., 2006; Mallucci G., 2015).

При РС формується патогенетичний комплекс, в якому провідне місце відводиться демієлінізації, запаленню і пошкодженню аксонів (Волошина Н.П., Грицай Н.Н., Дыкан И.Н., 2007; Мяловицкая О.А., 2015). Однак поряд з імунопатологічними механізмами в патогенезі РС важливу роль відіграють і метаболічні порушення. На думку багатьох авторів, пусковим механізмом оксидативного стресу (ОС) в нервових клітинах є гіперпродукція вільних радикалів (ВР), підвищення окислювальної деструкції білків і ліпідів, що призводить до руйнування клітинних мембран, рецепторів, дезоксирибонуклеїнової кислоти олігодендроцитів і нейронів з розвитком демієлінізації і зменшенням числа аксонів (Кобысь Т.А., 2014; Lassmann H., 2013; Ontaneda D et al, 2014). Аналіз взаємодії процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту є основою верифікації ОС і результати його важливі для вибору тактики лікування і розробки алгоритмів ведення хворих з неврологічною патологією і, особливо, РС (Боброва В.І. та співавт., 2013; Зозуля І.С. та співавт., 2014). Взаємозв'язок імунної та антиоксидантної систем (АОС) вимагають від нових препаратів одночасного пригнічення спонтанної активності прозапальних цитокінів та підвищення антиоксидантних ефектів (VanMeeteren M.E., 2004).

Актуальність проблеми негативних змін в інтелектуально-мнестичній сфері детермінується низкою нез'ясованих патогенетичних аспектів розвитку когнітивних порушень (КП) як при РС, так і при інших проблемах клінічної неврології (Бучакчийська Н.М., 2007; Слободін Т.М., 2009; Кирилюк С.Я., 2012; Соколова Л.І., 2013; Негрич Т.І., Оринчак Л.Б., 2015; Бачинська Н.Ю., 2014; Горева Г.В., Слободін Т.М., Головченко Ю.І., 2015). Неоднозначно і, часом, суперечливо представлені дані про характер, частоту, ступінь вираженості та кореляцію КП з клінічними особливостями РС (Ильвес А.Г., 2006; Shirani A. et al., 2015), а також при інших неврологічних захворюваннях (Боброва В.І., 2010; Зозуля І.С., Сич Н.С., Боброва В.И., 2013; Горева А.В., 2012).

Вивченню значення бета-2-мікроглобуліну ( $\beta$ 2-МГ) і неоптерину (НТ) у патогенезі РС приділено вкрай мало уваги. Існують поодинокі повідомлення про підвищення рівня цих протеїнів у хворих на РС (Comabella M., Montalban X., 2014;

D'Ambrosio A. et al., 2015). Практично відсутні відомості про зв'язок саме сироваткових концентрацій НТ і  $\beta$ 2-МГ і ознак КП при РС. Не вивчено стан метаболізму  $\beta$ 2-МГ і НТ при різних формах РС, а також не встановлений характер і наявність взаємозв'язку між їх вмістом та особливостями клініки та перебігу РС.

В останні десятиліття у всьому світі впроваджується і вже накопичений певний досвід лікування РС імуномодуючими препаратами, що впливають на його патогенез, попереджуючи загострення і прогресування хвороби, змінюють його перебіг і нейродегенерацію (Волошина Н.П., Егоркина О.В., 2012; Негрич Т.І., Кирилюк С.Я., 2014; Школьник В.М., 2012; Wiendl H., Meuth S., 2015). Одним з таких препаратів є «Бетфер 1 $\alpha$  плюс», однак вплив препарату саме на вищезгадані аспекти патогенезу РС в даний час ще не вивчено. Також, незважаючи на низку проведених клінічних проектів та затвердження (інтерферонів  $\beta$ ) ІНФ- $\beta$  в якості препаратів першої лінії превентивної терапії ремітуючо-рецидивуючої форми розсіяного склерозу (РРС) в більшості країн світу, недостатньо даних щодо динаміки процесів оксидації і маркерів імунної активації на тлі терапії ІНФ- $\beta$  як в окремому контексті, так і в порівнянні з обсерваційною (групою, що отримує плацебо із симптоматичною терапією) групою лікування, а отримані результати досить неоднозначно інтерпретуються. Таким чином, викладені факти обумовлюють особливу важливість розкриття проблеми, що розглядається, і її актуальність в сучасній клінічній неврології.

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

Дисертаційне дослідження виконане в межах індивідуальної науково-дослідної роботи Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти міністерства охорони здоров'я України» – «Динаміка клініко-патогенетичних особливостей хворих із ремітуючо-рецидивуючою формою розсіяного склерозу в залежності від виду лікування», № держреєстрації: 0113U006269. Термін дослідження – 2012-2015 рр.

**Мета дослідження:** удосконалення діагностики та лікування хворих із ремітуючо-рецидивуючою формою розсіяного склерозу, на підставі вивчення вільно-радикальних процесів, когнітивного статусу та клітинного імунітету з оцінкою клінічної ефективності антиоксидантного лікування на фоні інтерферонотерапії.

#### **Завдання дослідження:**

1. Дослідити особливості прооксидантно-антиоксидантного балансу у пацієнтів з РРС.

2. Визначити клініко-патогенетичне значення показників  $\beta$ 2-МГ і НТ сироватки крові при РРС.

3. Вивчити структуру і вираженість КП у хворих з РРС залежно від клінічних особливостей захворювання.

4. Провести порівняльну оцінку клінічної ефективності патогенетичної і симптоматичної терапії, її вплив на параметри оксидації, клітинного імунітету та когнітивного статусу у хворих з РРС.

5. Вивчити доцільність використання антиоксидантів на фоні прийому препарату «Бетфер 1 $\alpha$  плюс» у хворих з РРС.

**Об'єкт дослідження.** Ремітуючо-рецидивуюча форма розсіяного склерозу.

**Предмет дослідження.** Клініко-неврологічна характеристика, когнітивно-психологічний статус, стан антиоксидантних та прооксидантних систем, клітинний імунітет.

**Методи дослідження:** загальноклінічне, клініко-неврологічне обстеження хворих, оцінка неврологічного дефіциту за розширеною шкалою інвалідизації – Expanded Disability Status Scale (EDSS), нейропсихологічне тестування (методика «запам'ятовування 10 слів» за О.Р. Лурія, таблиці Шульте, коректурна проба Тулуз-П'єрона, Монреальська шкала (MoCA-тест) оцінки когнітивних функцій (КФ)), магнітно-резонансна томографія (МРТ), біохімічне дослідження крові – визначення параметрів прооксидантно-антиоксидантної рівноваги (дієнові кетони, дієнові кон'югати, шифові основи, малоновий діальдегід (МДА), ізольовані водневі зв'язки, вітамін Е, каталаза), імуноферментний аналіз ( $\beta$ 2-МГ і НТ в сироватці крові), статистична обробка результатів дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів.** На основі комплексного вивчення показників, що характеризують стан мнестичної сфери, були отримані нові дані про значення когорт чинників у розвитку КП при РС. Набуло подальшого розвитку вивчення взаємозв'язку між імунною активацією і прогресуванням РС згідно шкали інвалідизації на підставі динаміки  $\beta$ 2-МГ і НТ. Уточнено дані про стан прооксидантного та антиоксидантного балансу в осіб з РРРС залежно від основних клінічних особливостей захворювання.

Удосконалена діагностика нейропсихологічного статусу хворих із РРРС за рахунок оцінки не тільки згідно із загальноприйнятими експериментально-психологічними тестами, але й з урахуванням комплексної багатофункціональної шкали - МоСА-тест. Визначено детермінуючі фактори, які впливають на процес формування мнестичних процесів, згідно з МоСА-тестом, при РС. Встановлено клініко-патогенетичні взаємозв'язки між вираженістю КП і тяжкістю ОС.

Додатково уточнені дані про патогенетичну роль індукції активних форм кисню (АФК) і подальшої активації вільно-радикального окислення як важливих і ключових ланок у патогенезі РС, на що вказує достовірне підвищення МДА сироватки крові при паралельному зниженні антиоксидантного потенціалу залежно від основних клінічних особливостей перебігу РС.

Вперше вивчено і показано принципово важливе клініко-діагностичне та прогностичне значення  $\beta$ 2-МГ і НТ сироватки крові при РС як маркерів не тільки інтенсифікації імунних процесів, але і параметрів, що достовірно асоціюються з формуванням когнітивного дисонансу у цих хворих.

Вперше доведена доцільність введення ІНФ- $\beta$ -1 $\alpha$ , препарату «Бетфер 1 $\alpha$  плюс», в поєднанні з антиоксидантом Армадіном. Показано його позитивний вплив на стан системи антиоксидантного захисту, імунну активацію у хворих з РРРС в динаміці лікування, що в комплексі, крім поліпшення клінічної картини і уповільнення прогресування захворювання, призводило до поліпшення показників когнітивної сфери у хворих на РС.

**Практичне значення отриманих результатів.** В ході комплексного дослідження була визначена необхідність оцінки стану когнітивної дисфункції,

активності ОС, імунологічних маркерів у пацієнтів з РС для оптимізації лікування і поліпшення прогнозу захворювання.

Отримані результати дослідження обґрунтовують необхідність комплексного обстеження хворих на РС з метою виявлення КП, а також визначення тактики ведення і лікування для попередження розвитку деменції.

В ході дослідження запропоновані і статистично обґрунтовані показники для найбільш достовірної оцінки наявності та вираженості ОС, показана можливість використання  $\beta$ 2-МГ і НТ в якості субклінічних маркерів когнітивного дисонансу при РС. Доведено, що пацієнти старше 35 років з анамнезом РС більше 5 років, високим рівнем  $\beta$ 2-МГ і НТ і зниженими показниками АОС формують групу ризику розвитку глибоких когнітивних розладів, що вимагає своєчасної діагностики зазначених ускладнень у цієї категорії пацієнтів з призначенням хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ).

Отримано нові об'єктивні дані про позитивний вплив ХМТ у поєднанні з антиоксидантами на активність патологічного процесу і стан когнітивної сфери. Встановлені чинники (вік пацієнта, тривалість захворювання більше 5 років, бал по EDSS більше 3.5, висока активність вільно-радикального окислення, порушення клітинного імунітету тощо) прогресування КП, пов'язані з особливостями перебігу РС, відкривають нові перспективи в розробці найбільш ефективної стратегії нейропротекції.

Показані статистично обґрунтовані переваги і патогенетично обґрунтовано доцільність застосування «Бетфер 1 $\alpha$  плюс» у складі комплексної терапії з метою зменшення активності прогресування РС, також верифіковані достовірні додаткові, плейотропні, клінічні ефекти (антиоксидантний і нейропротекторний, згідно з нейропсихологічним дослідженням). Розроблено рекомендації з діагностики когнітивних розладів при РС.

Результати роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес неврологічних відділень КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, ТОВ «Віта Центр», КУ «Міська лікарня № 8», КУ «Мелітопольська міська лікарня № 2» ММРЗО, КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР. Також результати дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри нервових хвороб ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедри неврології та офтальмології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Спільно з науковим керівником сформульовані мета та завдання дослідження, обрані адекватні методи його виконання. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук з аналізом наукової літератури, організовано та проведено комплекс клініко-лабораторних досліджень, починаючи з етапу первинного обстеження пацієнтів, самостійно проводилося призначення лікування всім хворим, контрольне дослідження після проведеної терапії. Лабораторні дослідження проводилися за безпосередньою участю здобувача. Автором роботи самостійно проведена статистична обробка результатів дослідження, науковий аналіз отриманих даних, сформульовані

висновки та практичні рекомендації. Підготовка до друку публікацій, написання розділів дисертаційної роботи й автореферату здійснювалися автором особисто. Дисертаційна робота виконана на базі неврологічного відділення № 1 КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації були представлені на VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2014), «Щорічна медичній конференції молодих науковців» (м. Київ, 2015), II Міжнародній науково-практичній конференції «Нові завдання сучасної медицини» (м. Львів, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 2015), IX Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2015), 76-й підсумковій науково-практичній конференції (м. Запоріжжя, 2015).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України (4 – без співавторів), 1 – у провідному закордонному виданні, 3 тези доповідей у матеріалах наукових конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 173 сторінках друкованого тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалу і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження з аналізом і узагальненням отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури. Робота ілюстрована 6 рисунками, містить 48 таблиць. Список використаних джерел містить 230 джерел інформації, з них 118 – кирилицею і 112 – латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** У роботі представлені результати обстеження 100 хворих на РС (71 жінка і 29 чоловіків) та 20 практично здорових осіб (7 чоловіків та 13 жінок). Діагноз встановлювався відповідно до критеріїв McDonald et al. (2010). У частини обстежених хворих для встановлення діагнозу РС використовували також критерії С. Poser (1983). Всі пацієнти перед проходженням обстеження надали інформаційну згоду на участь у клінічному дослідженні.

Тяжкість захворювання оцінювали за подвійною оціночною системою Kurtzke (1983), що включає оцінку за шкалою функціональних систем – FS (Functional Systems Score) і шкалою інвалідизації – EDSS. Всім хворим, включеним у дослідження, встановлено діагноз достовірного РС з підтвердженням даними МРТ-дослідження головного та / або спинного мозку з застосуванням рентгено-контрастного препарату «Томовіст» в дозі 0,2 мл на 1 кг внутрішньовенно. Середній бал за шкалою EDSS склав –  $2,87 \pm 0,11$ . Пацієнти були з легким (до 3,0 балів за шкалою EDSS) – 68 %, середнім (3,5-5,5 бали за шкалою EDSS) – 29 % і тяжким (більше 6,0) – 3 % ступенем інвалідизації.

Середній вік обстежених хворих на РС склав  $35,53 \pm 0,92$  року, середня тривалість захворювання склала  $6,83 \pm 0,62$  року. В залежності від стадії хвороби всі 100 пацієнтів з РРРС, яких ми спостерігали, були розділені на 2 групи: загострення (65 %) і ремісія (35 %). Всі пацієнти в стадії загострення проходили лікування глюкокортикостероїдами. Нейропсихологічне тестування, а також взяття крові у пацієнтів проводилось до початку терапії глюкокортикостероїдами.

Пацієнти з РС були розділені на 2 основні групи: ті, що отримували патогенетичне лікування (48 хворих) і без нього (52 пацієнта). У першу групу входили пацієнти, яким було призначено препарат «Бетфер 1а плюс», рекомбінантний ІНФ- $\beta$ -1 $\alpha$ , який представляє собою нативну амінокислотну послідовність, ідентичну природному людському ІНФ- $\beta$  («Біофарма», Україна) в дозі 6000000 МО (30 мкг) у флаконах внутрішньом'язово 1 раз на тиждень (середня тривалість лікування становила 12 місяців). Крім того, перша група була розділена на дві підгрупи, перша з яких (25 осіб) додатково отримувала препарат антиоксидант «Армадін» (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридин «Мікрохім», Україна) у дозі 4 мл (200 мг) внутрішньовенно крапельно 1 раз на день протягом 10 днів з подальшим пероральним прийомом. Препарат вводили шляхом крапельної інфузії повільно на фізіологічному розчині натрію хлориду об'ємом 200 мл протягом 60 хвилин. Таблетки «Армадін» пацієнти приймали внутрішньо, не розжовуючи, запиваючи склянкою води, незалежно від прийому їжі по 1 таблетці (125 мг) 3 рази на день протягом місяця. Зазначену терапію пацієнти отримували до лікування, через півроку від початку терапії «Бетфер 1а плюс» і через рік. Другу підгрупу склали 23 пацієнти з РРРС з монотерапією «Бетфер 1а плюс» в аналогічній дозі. Групи були порівнянні за основними клініко-демографічними параметрами. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, з яких було 7 чоловіків та 13 жінок (35% та 65% відповідно), середній вік яких склав  $36,71 \pm 0,69$  років, коливаючись від 22 до 53 років. Ця група була співставна за основними демографічними показниками з клінічною групою хворих на РС.

Переносимість препаратів у всіх випадках була задовільною. Побічних ефектів від проведеної терапії, які змусили б припинити лікування, не зафіксовано.

Комплексну оцінку КФ проводили шляхом вивчення слухової короткочасної і довготривалої пам'яті, використовуючи тест «запам'ятовування 10 слів» за О.Р. Лурія, який дозволяє дослідити основні процеси пам'яті. Швидкість сенсомоторних реакцій, обсяг уваги і здатність до її переключення, динаміку працездатності оцінювали за допомогою проб Шульте. Також КП оцінювалися за допомогою МоСА-тесту. Ця шкала була розроблена для швидкої оцінки при помірній когнітивній дисфункції. Для дослідження стійкості уваги використовували коректурну пробу Тулуз-П'єрона.

Визначення НТ в сироватці крові проводили методом непрямого твердо фазного імуноферментного аналізу з використанням стандартного набору фірми IBL International GmbH (Німеччина) в умовах *in vitro*. Визначення  $\beta$ 2-МГ в сироватці крові проводили методом непрямого твердо фазного імуноферментного

аналізу з використанням стандартного набору фірми ORGENTEC GmbH (Німеччина) згідно інструкції до набору в умовах *in vitro*. Хід процесів ПОЛ оцінювався за визначенням вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ в крові – дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шифових основ, ізольованих водневих зв'язків і МДА біохімічними методами. Про стан антиоксидантного захисту судили за рівнем вітаміну Е і активністю каталази.

Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Shapiro-Wilk, якому віддавали перевагу. У разі розподілу, що відрізнявся від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували U-критерій Mann-Whitney для 2-х незалежних вибірок. Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc.), а також «SPSS 17.0», «Microsoft Excel 2013». Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Ми провели оцінювання динаміки когнітивних змін у обстежених осіб за основними шкалами – «запам'ятовування 10 слів» за О.Р. Лурія, таблиці Шульте, Тулуз-П'єрона і МоСА-тест в залежності від різних предикторів. Оцінка результатів даного дослідження свідчила про те, що порушення КФ виявилось значущою складовою клінічної картини РС, такі розлади в обстеженій вибірці пацієнтів були виявлені в 73 % випадків, в залежності від вираженості неврологічних змін, стадії, тривалості захворювання. При порівнянні результатів тесту «запам'ятовування 10 слів» по групах хворих показало, що при бальному показнику EDSS більше 3,5 балів пацієнти володіли достовірно більш низькою продуктивністю запам'ятовування 10 слів у всіх 5 спробах в порівнянні з більш низьким балом, а також істотним порушенням пам'яті при оцінці в відстроченому відтворенні. Так, зокрема у хворих із вираженістю неврологічних проявів (EDSS) менше 3,0 балів відтворення слів після першого пред'явлення склало  $5,13 \pm 0,08$ , а відстрочене відтворення –  $6,29 \pm 0,07$  слів. При бальному показнику більше 3,5 балів за EDSS відтворення слів після першого пред'явлення дорівнювало  $4,06 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ), а відстрочене відтворення склало  $5,47 \pm 0,13$  ( $p < 0,05$ ) слів. При дослідженні пам'яті методом «запам'ятовування 10 слів» за О.Р. Лурія у пацієнтів з РС в стадії ремісії відтворення слів після першої спроби склало  $5,32 \pm 0,13$ , а відстрочене відтворення –  $6,51 \pm 0,11$  слів. В той же час у хворих на РС в стадії загострення відтворення слів після першого пред'явлення дорівнювало  $4,48 \pm 0,08$  ( $p < 0,05$ ), а відстрочене відтворення склало  $5,75 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ) слів. У обстежених пацієнтів з РС з тривалістю захворювання до 5 років виявили, що відтворення слів за О.Р. Лурія після першої спроби склало  $4,96 \pm 0,11$ , а відстрочене відтворення –  $6,09 \pm 0,1$  слів. Якщо ж тривалість РС у пацієнтів була більше 5 років, то хворі після першого пред'явлення відтворювали  $4,58 \pm 0,11$  ( $p < 0,05$ ) слів, а відстрочене відтворення складало  $5,96 \pm 0,11$  слів. Також аналізували відтворення слів за О.Р. Лурія залежало від біологічного віку хворого: пацієнти до 35 років після першого пред'явлення відтворювали  $4,9 \pm 0,11$  слів, а при відстроченому відтворенні –  $6,04 \pm 0,1$  слів; у пацієнтів з віком більше 35 років відтворення слів склало  $4,69 \pm 0,11$  ( $p < 0,05$ ) і  $6,02 \pm 0,11$  слів відповідно.

При співставленні показників аналізу результатів згідно таблиць Шульте в осіб з EDSS більше 3,5 балів у порівнянні з пацієнтами з EDSS менше 3,0 балів виявили, що пацієнти з EDSS більше 3,5 балів мали достовірно більш виражене зниження уваги, швидкості обробки інформації, короткочасної пам'яті ( $p < 0,01$ ). Так, при EDSS менше 3,0 балів час відтворення першої таблиці склав  $63,21 \pm 0,85$ , 2-ї –  $71,79 \pm 1,12$ , 3-ї –  $74,03 \pm 0,74$ , 4-ї –  $77,82 \pm 0,92$ , 5-ї –  $78,4 \pm 1,21$  сек., в той же час при EDSS більше 3,5 балів час відтворення першої таблиці склав  $70,66 \pm 1,14$ , 2-ї –  $81,56 \pm 0,98$ , 3-ї –  $85,88 \pm 0,79$ , 4-ї –  $86,16 \pm 0,99$ , 5-ї –  $87,94 \pm 1,51$  сек. ( $p < 0,05$  у всіх випадках). Встановлено більш виражене і статистично значуще зниження уваги і швидкості обробки інформації, короткочасної пам'яті в фазу загострення РС (у порівнянні з хворими в фазу клінічної ремісії), та при анамнезі хвороби більше 5 років, що свідчило про більш виражені КП при прогресуванні захворювання.

Згідно тесту Тулуз-П'єрона в групі з EDSS більше 3,5 балів відзначалося більше число пацієнтів з недоліком оперативної пам'яті ( $\chi^2 = 2,93$ , при  $p = 0,01$ ), осіб з порушенням уваги і несистемними помилками ( $\chi^2 = 16,35$ , при  $p = 0,01$ ). Інтерпретація результатів тестування проведеної коректурної проби згідно тесту Тулуз-П'єрона в залежності від тривалості захворювання та віку хворого згідно показників швидкості і точності виконання тесту, свідчила про більш виражені порушення оперативної пам'яті, візуального мислення та особистісних установок в осіб з більш тривалим анамнезом РС та старшого віку.

Оцінка показників МоСА-тесту в залежності від вираженості неврологічних проявів і фази активності процесу вказувала на грубіші порушення різних когнітивних сфер у хворих з EDSS більше 3,5 балів –  $23,84 \pm 0,27$  ( $p < 0,05$ ) МоСА бал, а при балі за EDSS менше 3,0 КП були меншими –  $25,75 \pm 0,22$  МоСА бал. У фазу ремісії МоСА бал склав  $26,38 \pm 0,18$ , а у фазу загострення –  $24,41 \pm 0,25$  ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів з РС має місце виражене порушення оксидативної рівноваги, яке характеризувалося підвищенням активності генерації ВР як у міру збільшення тривалості перебігу РС, так і у фазу загострення хвороби. Активація процесів оксидації супроводжувалося порушенням з боку антиоксидантного потенціалу, що об'єктивно проявлялося зниженням рівня вітаміну Е, а також ензиму каталази. Найбільші негативні відмінності в оксидативному статусі спостерігалися у пацієнтів зі значеннями більше 3,5 балів за EDSS і при загостренні хвороби, а також у більш старшій віковій групі пацієнтів і з більш тривалим анамнезом РС. При більш тривалому анамнезі захворювання достовірно підвищувались рівні дієнових кон'югатів (на  $66,67\%$ ,  $p < 0,05$ ), дієнових кетонів (більш, ніж на третину – на  $41\%$ ,  $p < 0,05$ ), шифових основ (на  $87,58\%$  при  $p < 0,05$ ), ізольованих водневих зв'язків (на  $25,86\%$ , відповідно, при  $p < 0,05$ ) і МДА (на  $41,22\%$ ,  $p < 0,05$ ) при синхронній неспроможності фізіологічних АОС, що об'єктивно проявилось зниженням рівня вітаміну Е (на  $62,66\%$ , при  $p < 0,05$ ) і оксиредуктази (каталази, на  $32,57\%$  при  $p < 0,05$ ). У пацієнтів з балом за EDSS більше 3,5 концентраційний показник дієнових кетонів (відповідно  $1,0 \pm 0,11$  мкг/мл) опинився на  $58,73\%$  вище, при зіставленні з пацієнтами з РС, що мають менше 3,5 бала за EDSS



( $p < 0,05$ ), досягаючи рівня  $0,63 \pm 0,06$  мкг/мл. Також, про наявність прооксидантного дисбалансу свідчило достовірне підвищення рівнів дієнових кон'югатів, шифових основ та ізольованих водневих зв'язків при збільшенні вираженості неврологічних проявів, згідно розширеної шкали інвалідизації. Так, аналогічні відмінності для дієнових кон'югатів склали 40,63 %, досягаючи рівня  $9,45 \pm 0,67$  мкг/мл, відповідно, для шифових основ 52,18 %, складаючи  $28,67 \pm 3,26$  мкг/мл, і 34,63 % для ізольованих водневих зв'язків, досягаючи рівня  $9,02 \pm 0,5$  мкг/мл відповідно ( $p < 0,05$  у всіх випадках). При цьому, універсальний маркер ПОЛ МДА також виявився статистично значимо підвищеним у осіб з EDSS більше 3,5 балів на 65,07 %, складаючи  $2,41 \pm 0,2$  мкг/мл, при порівнянні з пацієнтами з РС, що мають менш 3,0 балів за EDSS, складаючи  $1,46 \pm 0,13$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ). У хворих на РС в стадії загострення показник активності дієнових кетонів опинився на 44,83 % вище, досягаючи  $0,84 \pm 0,07$  мкг/мл, при порівнянні з даними пацієнтів в стадії ремісії, складаючи  $0,58 \pm 0,08$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ). Про наявність активації процесів пероксидації ліпідів свідчило і статистично значиме підвищення величини дієнових кон'югатів, шифових основ та ізольованих водневих зв'язків при загостренні хвороби на 28,35 %, 16,32 % і 22,46 % відповідно, складаючи відповідно  $8,24 \pm 0,44$ ,  $23,09 \pm 1,81$  і  $7,96 \pm 0,35$  мкг/мл. Важливо відзначити елевацію показника МДА, що також виявився статистично значимо підвищеним у осіб із загостренням на 44,53 %, досягаючи рівня  $1,98 \pm 0,13$  мкг/мл, при порівнянні з пацієнтами з РС в ремісії, досягаючи відповідно  $1,37 \pm 0,2$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ).

Показаний нами статистично значимий зворотно-пропорційний тісний взаємозв'язок між рівнем МДА і отриманим балом за МоСА-тестом у хворих на РС дозволяє використовувати показник МДА також у якості негативного прогностичного маркера когнітивних розладів при РС. МДА є незалежною прогностичною ознакою формування когнітивного дисонансу згідно розрахованого відносного ризику розвитку мнестичних порушень залежно від динаміки рівня маркера ПОЛ при РС ([відносний ризик 1,47, довірчий інтервал 1,22-1,78;  $p < 0,01$ ]) за даними логістичної регресії. Індукція АФК і подальша активація вільно-радикального окислення є однією з важливих ланок патогенезу РС, на що вказує достовірне підвищення МДА сироватки крові при паралельному зниженні антиоксидантного потенціалу сироватки крові в залежності від основних клінічних особливостей перебігу РС.

Ми проаналізували вираженість змін маркерів активності клітинного імунітету в обстежених осіб залежно від клініко-демографічних особливостей захворювання. Отримані дані свідчили про зниження рівня  $\beta 2$ -МГ сироватки крові у міру збільшення віку хворих: у пацієнтів більш старшої вікової групи спостерігалось підвищення (+ 21,79 % при  $p < 0,05$ )  $\beta 2$ -МГ ( $2,01 \pm 0,2$  мкг/мл). На фоні збільшення тривалості РС мала місце депресія експресії мембранного білка легких ланцюгів класу I основних білків комплексу HLA, про що свідчило достовірне зниження рівня  $\beta 2$ -МГ сироватки (на 17,6 %,  $p < 0,05$ ), складаючи  $2,39 \pm 0,23$  мкг/мл. Причому, відмінності в концентрації НТ в осіб з більш тривалим анамнезом РС також виявилися недостовірними (-9,14 %,  $p > 0,05$ ), досягаючи

рівня  $10,24 \pm 0,76$  нмоль/л. Згідно розширеної шкали інвалідизації рівень сироваткового  $\beta 2$ -МГ і НТ у хворих з балом за EDSS більше 3,5 виявився нижчим практично на третину, складаючи  $2,06 \pm 0,08$  мкг/мл і  $8,18 \pm 0,4$  нмоль/л, при зіставленні з пацієнтами, що мали менше 3,0 балів за EDSS, досягаючи рівня  $2,88 \pm 0,26$  мкг/мл і  $11,9 \pm 0,81$  нмоль/л відповідно ( $p < 0,01$  для всіх випадків). Досліджувані універсальні маркери активації імунної системи виявилися статистично значимо підвищеними в осіб з екзацерацією демієлінуючого процесу в 2,7 рази для  $\beta 2$ -МГ ( $3,41 \pm 0,23$  мкг/мл) і в 2,3 рази для НТ ( $13,52 \pm 0,69$  нмоль/л) порівняно з пацієнтами з РС у фазі ремісії, досягаючи рівня  $1,26 \pm 0,09$  мкг/мл і  $5,92 \pm 0,37$  нмоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ).

За даними кореляційного аналізу Spearman, розрахована оцінка ступеню взаємозв'язку між тривалістю патологічного процесу і рівнем  $\beta 2$ -МГ/НТ у пацієнтів з РС виявилася статистично значущою і свідчила про наявність зворотної взаємозалежності часового терміну з моменту появи перших симптомів захворювання і величиною  $\beta 2$ -МГ/НТ сироватки крові у хворих з РРРС.

Аналіз результатів дисперсійного комплексу за однофакторною схемою дозволив показати статистично значущий тісний взаємозв'язок між рівнем  $\beta 2$ -мікроглобулінемії і параметрами експериментально-психологічних тестів у хворих на РС, що дозволило використовувати показник низького  $\beta 2$ -МГ в якості додаткового маркера наявності когнітивних дисфункцій при РС.

За даними оцінки критерію  $\chi^2$  і таблиць спряженості, можна зробити висновок, що в підгрупі хворих з анкетним показником МоСа-тесту менше 26 балів зазначалася статистично значуща менша кількість хворих з підвищеним синтезом  $\beta 2$ -МГ, ніж у підгрупі пацієнтів із збереженими мнестичними функціями ( $\chi^2 = 9,36$ ,  $p = 0,0102$ ), що санкціонує використання показника  $\beta 2$ -МГ сироватки крові як прогностичного предиктора когнітивного дисонансу при РС.

Індукція АФК і подальша активація вільно-радикального окислення є однією з важливих ланок патогенезу РС, що вимагає призначення потужних антиоксидантних препаратів. У пацієнтів з РРРС на фоні терапії спостерігалася нормалізація оксидативної рівноваги, яка характеризувалася як зменшення активності генерації ВР згідно маркерів цього процесу, так і підвищенням активності оксиредуктази (каталази) та вітаміну Е, особливо в підгрупі «Бетфер + Армадін». Проведена терапія, навіть у хворих які отримували тільки «Бетфер 1 $\alpha$  плюс», показала статистично значиме зниження активності генерації ВР, про що свідчило достовірне зниження рівня дієнових кетонів у 1 і 2 підгрупах (з Армадіном і без Армадіну, відповідно) (на 45,83 % і 35,85 %,  $p < 0,05$ ), дієнових кон'югатів (на 62,43 % і 43,6 %,  $p < 0,05$ ), шифових основ (на 60,6 % і 41,65 % при  $p < 0,05$ ), ізольованих водневих зв'язків (на 59,65 % і 30,63 %, відповідно, при  $p < 0,05$ ) і МДА (на 56,38 % і 20,8 %,  $p < 0,05$ ), при паралельному відновленні фізіологічної активності АОС організму, що проявлялося підвищенням рівня вітаміну Е (на 19,33 %, 8,98 %, відповідно, при  $p < 0,05$ ), а також, що дуже важливо, елевацією активності ключового ферменту каталази (на 41,26 % і 29,96 % при  $p < 0,05$ ).

Ми провели порівняльну характеристику антиоксидантної ефективності терапії до закінчення лікування (рис. 1).

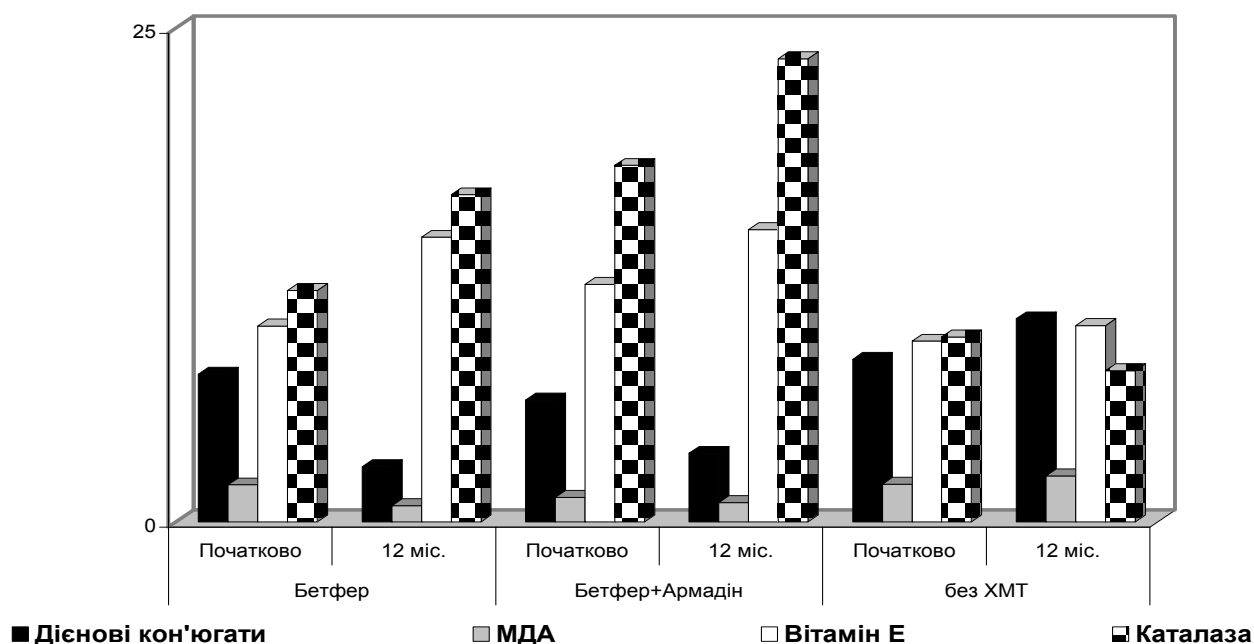


Рис. 1 Антиоксидантна ефективність проведеної терапії у пацієнтів з РРРС різних клінічних груп лікування

У хворих з РРРС на фоні терапії Бетфером і Армадіном спостерігалася найбільш достовірна позитивна динаміка з нормалізацією рівня універсальних маркерів активації імунної системи (сироваткових  $\beta 2$ -МГ і НТ). Було показано, що при РС на фоні лікування препаратом «Бетфер 1 $\alpha$  плюс» (1 і 2 підгрупи) спостерігалася достовірне збільшення експресії мембранного білка легких ланцюгів класу I основних білків комплексу HLA, про що свідчила елевация рівня  $\beta 2$ -МГ сироватки (на 57,14 % і 28,97 %,  $p < 0,05$ ). Відмінності в концентрації НТ на тлі лікування також виявились достовірними (29,68 % і 18,57 %,  $p < 0,05$ ). У пацієнтів другої групи (без ХМТ), не дивлячись на тенденцію до зниження розглянутих показників, статистично значимих результатів отримано не було. Оцінка отриманих результатів свідчила, що у пацієнтів з РРРС після лікування спостерігалися достовірні логічні відмінності у фінальних значеннях для підгрупи «Бетфер + Армадін» – показники  $\beta 2$ -МГ і НТ в цій підгрупі через 12 місяців виявились на 47,46 % ( $p < 0,05$ ) і 59,09 % ( $p > 0,05$ ) вище, ніж у підгрупі монотерапії Бетфером, що обумовлює і статистично обґрунтовує можливість поєданого призначення цих препаратів в терапії пацієнтів з РРРС для оптимізації лікування. Причому, слід зазначити модулюючий ефект терапії – у осіб з мінімальними значеннями  $\beta 2$ -МГ і НТ (пацієнти з високим балом за EDSS в стадії ремісії) спостерігалася істотне збільшення зазначених показників, а у хворих з початково високим рівнем  $\beta 2$ -МГ і НТ (більше 7 мкг/мл – особи в стадії загострення) спостерігалася нормалізація розглянутих параметрів.

Згідно оцінки динаміки когнітивних змін у обстежених осіб за основними шкалами – «запам'ятовування 10 слів» за О.Р. Лурія, таблиці Шульте,

Тулуз-П'єрона і МоСА-тесту різних групах лікування, аналіз отриманих даних у підгрупі хворих «Бетфер + Армадін» показав достовірне збільшення як обсягу короткочасної пам'яті при всіх пред'явленнях, так і зміну інтерференції на відстрочене відтворення і концентрацію уваги: відмінності склали при 1-5 спробах 46,61 %, 23,95 %, 20,11 %, 16,92 %, 7,87 %, відповідно ( $p < 0,05$  у всіх порівняннях), а при відстроченій оцінці пам'яті також відзначений приріст більше 32 %. Навіть невеликий відсоток (менше 10 %) при п'ятій спробі також виявився статистично значущим.

Крім наочної динаміки середніх величин, у підгрупі «Бетфер + Армадін» достовірно збільшувалася кількість людей з нормальним об'ємом безпосереднього відтворення (кількість слів, відтворених після першого пред'явлення) порівняно з пацієнтами при монотерапії препаратом «Бетфер 1α плюс» ( $\chi^2=5,1$ , при  $p < 0,05$ ) і кількість людей з нормальним об'ємом відстроченого відтворення (мінімум 7 слів, відтворених через годину,  $\chi^2=3,7$ , при  $p < 0,05$ ). Відмінності при аналізі КП на підставі динаміки короткочасної і довготривалої пам'яті у групі хворих без ХМТ показали практично відсутність ефекту, причому при 3 і 5 спробах навіть спостерігалось погіршення, на підставі зіставлення середніх величин.

Виявлено, що в підгрупі «Бетфер + Армадін» відмічалось підвищення концентрації, стійкості уваги, розумової працездатності, короткочасної зорово-просторової пам'яті і психічного темпу за допомогою таблиць Шульте: регрес часу при виконанні 1-5 таблиць склали -14,12 %, -14,52 %, -10,50 %, -11,27 %, -11,02 % ( $p < 0,05$  у всіх випадках). Оцінка сенсомоторних реакцій у хворих з РРРС за таблицями Шульте на фоні монотерапії Бетфером виявила достовірно виражене зниження сумарного часу, витраченого на виконання даної проби через рік ( $p < 0,05$ ): часові відмінності у виконанні таблиць 1-5 склали -6,70 %, -4,93 %, -17,78 %, -4,36 %, -12,81 % ( $p < 0,05$  у всіх випадках). Результати виконання проби Шульте у цих хворих також продемонстрували достовірно більшу вираженість позитивних зрушень нейродинамічних характеристик у пацієнтів з РС до закінчення курсу терапії ( $p < 0,05$ ), хоча і менш значиму. У групі без ХМТ спостерігалась протилежна картина - показники через 12 місяців виявилися гіршими, ніж на початку лікування (відзначався недостовірний приріст в діапазоні від 2,0 до 3,4 %), що вказувало на збільшення швидкості обробки інформації і здатності короткочасно зберігати і одночасно маніпулювати зорово-просторовою інформацією в робочій пам'яті.

Як впливає з отриманих результатів, у хворих на фоні терапії Бетфером в комбінації з Армадіном, спостерігалось найбільш виражене підвищення швидкості переробки інформації, а також розвиненість довільної уваги і здатності до довільної концентрації згідно тесту Тулуз-П'єрона. Оцінка результатів тестування проведеної коректурної проби згідно тесту Тулуз-П'єрона за показниками швидкості і точності виконання тесту свідчила, що до закінчення терапії, у схемі якої був «Бетфер 1α плюс», у хворих в цілому спостерігалися істотні зменшення порушень оперативної пам'яті і візуального мислення. Оцінка уваги і суміжних КФ хворих з другої клінічної групи лікування (без ХМТ) показала, що швидкість виконання тесту Тулуз-П'єрона, інтегрального показника,

яка сумарно характеризує психологічні можливості обстежуваного і відображає функцію концентрації і можливості перемикання уваги, була достовірно порушена як початково, так і через рік: динаміка виявилася недостовірною за всіма показниками ( $p > 0,05$ ).

Далі була проведена глобальна оцінка інтелектуально-мнестичних процесів згідно МоСА-тесту оцінки КФ в залежності від типу терапії. Розраховані дані вказували на істотне поліпшення різних когнітивних сфер у хворих на тлі терапії препаратом «Бетфер 1α плюс» в поєднанні з Армадіном (відмінності склали +6,07 %, сягаючи рівня  $27,24 \pm 0,27$  балів ( $p < 0,05$ ), причому через рік реєструвалася достовірно більша кількість осіб з балом за МоСА-тестом більше 26 згідно критерію хі-квадрат ( $\chi^2 = 9,3$ , при  $p < 0,05$ ). Згідно даних оцінки по МоСА-тесту на фоні монотерапії Бетфером, середній бал склав 27, причому у частини пацієнтів вплив терапії зумовив підвищення МоСА балу майже до 28, вказуючи на досягнення результатів тесту рівня людей без порушень в когнітивній сфері. Повна відсутність динаміки в групі без ХМТ (навіть була негативна тенденція показника МоСА-тесту) підкреслює роль саме патогенетичного лікування у поліпшенні мнестичних параметрів у хворих на РС.

Кількість загострень за час лікування: 2 (8 %) в 1 підгрупі, 3 (13 %) у 2-й підгрупі і 23 (44,23 %) в групі без ХМТ, причому в 1 пацієнта другої підгрупи (що дало можливість говорити про неефективність терапії препаратом «Бетфер 1α плюс») і 8 хворих групи без ХМТ загострення було важким, з переходом у вторинне прогресування. Тобто, в групі без ХМТ частота загострень в 11,5 та 7,67 разів, відповідно, була вище, ніж в 1 та 2 підгрупах. Таким чином, частота загострень на фоні патогенетичного лікування була мінімальна в 1 і 2 підгрупах в порівнянні з хворими без ХМТ ( $\chi^2_{1-3} = 8,52$  та  $\chi^2_{2-3} = 5,54$  при  $p < 0,05$ , відповідно), причому в групі «Бетфер + Армадін» спостерігалася мінімальна кількість екзацербаций патологічного процесу. Ступінь інвалідації згідно з EDSS через рік в першій підгрупі (монотерапія Бетфером) склав в середньому  $1,88 \pm 0,13$  бали, що на 31,39 % ( $p < 0,01$ ) нижче, ніж до терапії, причому всі (100 %) хворі мали після лікування легкий ступінь EDSS. У 2 хворих другої підгрупи (комбінована терапія) показники по EDSS за рік лікування також схожим чином достовірно змінилися, відмінності склали менше 30 % (28,23 % при  $p < 0,01$ ), у групі без ХМТ спостерігалася погіршення показників інвалідації (відзначений приріст балу до  $3,47 \pm 0,17$ , на 5,79 %, р.н.д.), причому більше 40 % хворих стали мати більш важкий ступінь інвалідації, ніж до лікування.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукового завдання з удосконаленням діагностично-лікувальної тактики при РППС на підставі вивчення вільно-радикальних процесів, клітинного імунітету, когнітивних показників з оцінкою ефективності інтерферонотерапії в комбінації з антиоксидантами.

2. Виявлено, що у пацієнтів з РС має місце виражене порушення оксидативної рівноваги, яке характеризувалося як збільшенням активності генерації ВР і індукцією АФК у міру збільшення тривалості перебігу РС і при екзацерації захворювання, причому активація процесів оксидатії супроводжувалася порушенням з боку антиоксидантного потенціалу, що об'єктивно проявлялося зниженням рівня вітаміну Е, а також активності ключового ферменту класу оксиредуктаз – каталази. При цьому найбільших негативних розбіжностей у про-антиоксидантному балансі спостерігалось у хворих з балом за EDSS більше 3,5 (МДА вище на 65,07 % ( $p < 0,05$ ) при зниженні каталази на 54,47 % ( $p < 0,05$ )).

3. Встановлено, що у хворих з PPPC в фазу активації патологічного процесу спостерігалось достовірне збільшення рівня універсальних маркерів активації імунної системи в 2,7 ( $p < 0,01$ ) і 2,3 ( $p < 0,01$ ) рази для  $\beta 2$ -МГ і НТ, відповідно, в порівнянні з ремісією. При цьому, згідно розширеної шкали інвалідизації, рівні сироваткового  $\beta 2$ -МГ і НТ у хворих з балом за EDSS більше 3,5 виявилися нижчими практично на 1/3, при зіставленні з пацієнтами, що мають менш 3,0 балів за EDSS.

4. У хворих на РС в 73 % виявлені КП. Аналіз короткочасної і довготривалої пам'яті за тестом О.Р. Лурія, сенсомоторних таблиць Шульте і тесту Тулуз-П'єрона показав, що при бальному показнику EDSS більше 3,5 балів, в стадії загострення та при тривалому анамнезі захворювання (більше 5 років), пацієнти володіли достовірно більш низькою продуктивністю запам'ятовування слів, істотним порушенням пам'яті при оцінці в відстроченому відтворенні, характеризувалися зниженням уваги і швидкості обробки інформації, мали недостатність оперативної пам'яті.

5. Оцінка показників МоСА-тесту в залежності від вираженості неврологічних проявів і фази активності процесу вказувала на грубіші порушення різних когнітивних сфер у хворих з EDSS більше 3,5 балів і при загостренні хвороби, причому в цих підгрупах також зареєстрована достовірно більша кількість осіб з балом за МоСА менше 25 включно ( $\chi^2 = 17,4$  при  $p = 0,01$ ).

6. Частота загострень була достовірно нижче в групах лікування з «Бетфер 1 $\alpha$  плюс» (13 %) у порівнянні з пацієнтами без ХМТ (44,2 %,  $p < 0,05$ ), причому в підгрупі «Бетфер + Армадін» спостерігалася мінімальна кількість екзацерацій РС (8 %). Тяжкість клінічних проявів після проведеного лікування статистично значимо зменшилася тільки в підгрупі з призначенням препарату «Бетфер 1 $\alpha$  плюс» в комбінації з Армадіном або монотерапії (бал згідно EDSS достовірно зменшився та всі хворі підгрупи «Бетфер + Армадін» після лікування мали тільки легку ступінь EDSS).

7. Застосування «Бетфер 1 $\alpha$  плюс» як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з Армадіном, у порівнянні з хворими без ХМТ, статистично достовірно позитивно впливає як на кількісні, так і на якісні відмінності показників когнітивної сфери у хворих з PPPC, особливо по даним оцінки пам'яті за О.Р. Лурія, сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте, оцінці уваги по Тулуз-П'єрону та достовірно підвищує МоСА бал (за Монреальською шкалою),

нормалізує динаміку рівня універсальних маркерів активації імунної системи  $\beta$ 2-МГ і НТ та зменшує вираженість процесів оксидації к кінцю курсу лікування.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пропонується використання нейропсихологічного тестування (особливо в поєднанні з МоСА-тестом) у хворих на РС, оскільки дані тести можуть бути застосовані для комплексної адекватної оцінки вираженості когнітивного дефіциту при РРРС, показуючи, що когнітивні зміни можуть виявлятися вже на ранній стадії, підкреслюючи важливе клінічне значення для своєчасної розробки індивідуальної терапевтичної стратегії.

2. Рекомендовано використовувати показник МДА в якості негативного незалежного прогностичного предиктора когнітивних розладів при РС.

3. Доцільно оцінювати показники  $\beta$ 2-МГ та НТ в якості додаткового маркера наявності КП при РС, у зв'язку з виявленим статистично значимим тісним взаємозв'язком між рівням  $\beta$ 2-МГ та даними нейропсихологічних тестів у хворих з РРРС.

4. Застосування комплексної терапії ІНФ- $\beta$ -1 $\alpha$  («Бетфер 1 $\alpha$  плюс») в дозі 30 мкг в/м одноразово на тиждень у поєднанні з антиоксидантом («Армадін») у дозі 4 мл в/в, крапельно, протягом 10 днів з подальшим пероральним прийомом протягом місяця (3 курси за рік) статистично достовірно уповільнює прогресування хвороби та зменшує частоту загострень, позитивно впливає на показники когнітивної сфери, параметри антиоксидантного захисту та клітинного імунітету у хворих з РРРС, що робить клінічно доцільним застосування даного способу лікування.

### СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Варвашеня П.С. Особенности когнитивных нарушений у больных с ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза / П.С. Варвашеня // Сучасні медичні технології. – 2015. – №1 (24). – С. 71–75 (*дисертантом самостійно здійснювався аналіз літературних джерел, проведено відбір хворих, виконано клінічне обстеження, у тому числі і на тлі терапії, статистична обробка та узагальнення матеріалу*).

2. Варвашеня П.С. Патогенетическое значение нарушений свободно-радикальных процессов в формировании когнитивного диссонанса при рассеянном склерозе / П.С. Варвашеня // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – № 2, т. 2 (93). – С. 105–109 (*дисертантом самостійно здійснювався аналіз літературних джерел, проведено відбір хворих, виконано клінічне обстеження, у тому числі і на тлі терапії, статистична обробка та узагальнення матеріалу*).

3. Варвашеня П.С. Клинико-диагностическое и прогностическое значение бетта-2-микроглобулина и неоптерина у больных с ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза / П.С. Варвашеня // Вісник морської медицини. – 2015. – №2. – С. 60-69 (*дисертантом самостійно здійснювався аналіз літературних джерел, проведено відбір хворих, виконано*

клінічне обстеження, у тому числі і на тлі терапії, статистична обробка та узагальнення матеріалу).

4. Варвашеня П.С. Когнитивные расстройства у больных с рассеянным склерозом в зависимости от клинических особенностей заболевания / П.С. Варвашеня // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – № 3, т. 2 (123) – С. 88-95 (дисертантом самостійно здійснювався аналіз літературних джерел, проведено відбір хворих, виконано клінічне обстеження, у тому числі і на тлі терапії, статистична обробка та узагальнення матеріалу).

5. Бучакчийская Н.М. Патогенетические аспекты иммуномодулирующей терапии при рассеянном склерозе / Н.М. Бучакчийская, П.С. Варвашеня // European Journal of Biomedical and Life Sciences. - 2015. – №3. – С. 21-26 (дисертантом самостійно здійснювався аналіз літературних джерел, проведено відбір хворих, виконано клінічне обстеження, у тому числі і на тлі терапії, статистична обробка та узагальнення матеріалу).

6. Варвашеня П.С. Динамика бетта-2-микроглобулина и неоптерина сыворотки крови при рассеянном склерозе / П.С. Варвашеня // Матеріали конференції «Щорічна медична конференція молодих науковців», Київ, 15-16 жовтня 2015 р. – Київ, 2015. – С. 100-101 (дисертантом самостійно здійснювався аналіз літературних джерел, проведено відбір хворих, виконано клінічне обстеження, у тому числі і на тлі терапії, статистична обробка та узагальнення матеріалу).

7. Варвашеня П.С. Антиоксидантный потенциал интерферонотерапии у пациентов с ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза / П.С. Варвашеня // Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції «Нові завдання сучасної медицини», Львів, 23-24 жовтня 2015 р. – Львів, 2015. – С. 12-15 (дисертантом самостійно здійснювався аналіз літературних джерел, проведено відбір хворих, виконано клінічне обстеження, у тому числі і на тлі терапії, статистична обробка та узагальнення матеріалу).

8. Варвашеня П.С. Медикаментозная терапия когнитивного дефицита у больных с рассеянным склерозом / П.С. Варвашеня // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука в практику охорони здоров'я», Полтава, 20 листопада 2015 р. – Полтава, 2015. – С. 15-16 (дисертантом самостійно здійснювався аналіз літературних джерел, проведено відбір хворих, виконано клінічне обстеження, у тому числі і на тлі терапії, статистична обробка та узагальнення матеріалу).

## АНОТАЦІЯ

**Варвашеня П.С. Динаміка клініко-патогенетичних особливостей хворих із ремітуючо-рецидивуючою формою розсіяного склерозу в залежності від виду лікування. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2016.



У дисертаційній роботі на підставі комплексного дослідження параметрів оксидативного стресу, даних нейропсихологічного тестування та оцінки метаболізму маркерів імунного запалення (бета-2-мікроглобулін і неоптерин) при розсіяному склерозі, встановлено характер змін вільно-радикальних процесів, імунологічних порушень і основні фактори, що детермінують як формування когнітивного дисонансу, так і реалізацію нейропротекторного ефекту імунологічної терапії у хворих із ремітуючо-рецидивуючою формою розсіяного склерозу, необхідні для подальшого прогнозування перебігу захворювання та оптимізації лікувальних програм.

Застосування комплексної терапії «Бетфер 1α плюс» в дозі 30 мкг в/м одноразово на тиждень у поєднанні з антиоксидантом («Армадін») у дозі 4 мл в/в, крапельно, протягом 10 днів з подальшим пероральним прийомом протягом місяця (3 курси за рік) статистично достовірно уповільнює прогресування хвороби та зменшує частоту загострень ( $p < 0,05$ ), позитивно впливає на показники когнітивної сфери, параметри антиоксидантного захисту та клітинного імунітету у хворих з РРРС, що робить клінічно доцільним застосування даного способу лікування.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, Бетфер 1α плюс, Армадін, бета-2-мікроглобулін, неоптерин, оксидативний стрес, когнітивні порушення.

## АННОТАЦІЯ

**Варвашеня П.С. Динамика клинико-патогенетических особенностей больных с ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза в зависимости от вида лечения. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МОЗ Украины, Киев, 2016.

В диссертационной работе на основании комплексного исследования параметров ОС, данных нейро-психологического тестирования и оценки метаболизма маркеров иммунного воспаления при РС, установлен характер изменений свободно-радикальных процессов, иммунологических нарушений и основные факторы, которые детерминируют как формирование когнитивного диссонанса, так и реализацию нейропротекторного эффекта иммунологической терапии у больных с РРРС, необходимые для последующего прогнозирования течения заболевания и оптимизации лечебных программ.

У больных рассеянным склерозом выявлены значимые когнитивные нарушения, частота которых составила 73 %. Анализ кратковременной и долговременной памяти по Лурия, сенсомоторных таблиц Шульте и теста Тулуз-Пьерона показал, что при бальном показателе EDSS более 3,5 баллов, в стадии обострения, при длительном анамнезе заболевания (более 5 лет), пациенты обладали достоверно более низкой продуктивностью запоминания слов, существенным нарушением памяти при оценке в отсроченном воспроизведении,

имели снижение внимания и скорость обработки информации, недостаток оперативной памяти.

Оценка показателей Монреальской шкалы в зависимости от выраженности неврологических проявлений и фазы активности процесса указывала на более грубые нарушения разных когнитивных сфер у больных с EDSS более 3,5 балла и при обострении, причем в этих подгруппах также зарегистрировано достоверно большее количество лиц с баллом по Монреальской шкале менее 25 включительно ( $\chi^2=11,74$ , при  $p=0,01$ ).

Обнаружено, что у пациентов с рассеянным склерозом имеет место выраженное нарушение оксидативного равновесия, которое характеризуется увеличением активности генерации свободных радикалов и индукцией активных форм кислорода по мере увеличения длительности течения рассеянного склероза и в фазу активности заболевания. Причем активация процессов оксидации сопровождалась нарушением со стороны антиоксидантного потенциала, что объективно проявлялось снижением уровня витамина E, а также активности ключевого фермента класса оксиредуктаз – каталазы.

У больных с ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза в фазу активации патологического процесса наблюдалось достоверное увеличение уровня универсальных маркеров активации иммунной системы (в 2,7 и 2,3 раза для бетта-2-микроглобулина и неоптерина, соответственно, в сравнении с ремиссией ( $p<0,05$ )). При этом, согласно расширенной шкалы инвалидизации, уровни сывороточного бетта-2-микроглобулина и неоптерина у больных с баллом по EDSS более 3,5 оказались ниже практически на 1/3, при сопоставлении с пациентами, имеющих менее 3,0 балла по EDSS ( $p<0,01$ ).

У больных с ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза на фоне терапии «Бетфер 1α плюс» и «Армадин» наблюдалась наибольшая достоверная нормализующая динамика уровня универсальных маркеров активации иммунной системы (бетта-2-микроглобулин и неоптерин).

Анализ когнитивных нарушений показал, что на фоне проводимого лечения наибольших позитивных различий в динамике удалось достичь у лиц с терапией «Бетфер 1α плюс» в комбинации с Армадином, в сравнении с больными с монотерапией «Бетфер 1α плюс» или с пациентами без болезнь-модифицирующей терапии. Частота обострений была минимальна в группах лечения с интерфероном (2 (8 %) в 1 подгруппе и 3 (13 %) во 2-й подгруппе) в сравнении с пациентами без болезнь-модифицирующей терапии (23 (44,23 %)) ( $p<0,05$ ), причем в группе «Бетфер 1α плюс» с Армадином наблюдалось минимальное количество эксацербаций рассеянного склероза. Тяжесть клинических проявлений после проводимого лечения статистически значимо уменьшилась только в группе с назначением препарата «Бетфер 1α плюс» с Армадином или монотерапии (балл по EDSS уменьшился на 31,39 % и 28,23 % ( $p<0,01$ ), соответственно, причем все больные группы «Бетфер 1α плюс» с Армадином после лечения имели только легкую степень EDSS.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, Бетфер 1 $\alpha$  плюс, Армадин, бета-2-микроглобулин, неоптерин, оксидативный стресс, когнитивные нарушения.

## SUMMARY

**Varvashenya P.S. Dynamics clinical and pathogenetic features of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, depending on the type of treatment. – The Manuscript.**

The thesis for obtaining a scientific degree of the Candidate of medical sciences in speciality 14.01.15 – nervous diseases. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2016.

The thesis based on a comprehensive study of parameters of oxidative stress, data of neuropsychological testing and assessment of metabolic markers of immune inflammation (beta-2-microglobulin and neopterin) in multiple sclerosis, established the character of changes of free radical processes, immunological disorders and major factors determining cognitive dissonance as the formation and implementation of the neuroprotective effect of immune therapy in patients with relapsing-remitting forms of multiple sclerosis necessary for further prognosis of the disease and optimize treatment programs, which generally decides on actual scientific problem of modern neurology.

The using of adjuvant therapy "Betfer 1 $\alpha$  plus" in dose of 30 mg/m once a week in combination with antioxidant ("Armadin") at a dose of 4 ml/in, drip for 10 days followed by oral administration for a month (3 Courses per year) significantly slows the progression of the disease and reduces the frequency of exacerbations ( $p < 0,05$ ), positively affects cognitive performance parameters of antioxidant and cellular immunity in patients with relapsing-remitting forms of multiple sclerosis, making clinically appropriate use of this method of treatment.

**Key words:** multiple sclerosis, Betfer 1 $\alpha$  plus, Armadin, beta-2-microglobulin, neopterin, oxidative stress, cognitive impairment.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АОС	– антиоксидантна система
АФК	– активні форми кисню
ВР	– вільні радикали
ІНФ	– інтерферон
КП	– когнітивні порушення
КФ	– когнітивні функції
МДА	– малоновий діальдегід
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НТ	– неоптерин
ОС	– оксидативний стрес
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
РРРС	– ремітуючо-рецидивуюча форма розсіяного склерозу
РС	– розсіяний склероз
ХМТ	– хворобо-модифікуюча терапія
ЦНС	– центральна нервова система
β2-МГ	– бета-2-мікроглобулін
EDSS	– Expanded Disability Status Scale- розширена шкала інвалідизації
MoCA-тест	– Монреальська шкала
FS	– Functional Systems Score – шкала функціональних систем