

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П. Л. ШУПИКА**

Кирилюк Софія Ярославівна

УДК: 616.832-004.2-036-02-08

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ
ТА ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ЙОГО
ЛІКУВАННЯ**

14.01.15 – нервові хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ-2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Негринч Тетяна Іванівна**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра неврології, професор кафедри

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, **Бачинська Наталія Юріївна**, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», завідувач відділу вікової фізіології та патології нервової системи

доктор медичних наук, професор **Волошина Наталія Петрівна**, ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України", завідувач відділу нейроінфекцій та розсіяного склерозу

Захист відбудеться «15» грудня 2016 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «11» листопада 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
к. мед. н., доцент



О.В. Клименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема розсіяного склерозу (РС) є не лише медичною, але й соціально-економічною та однією з найбільш актуальних у сучасній неврології (Соколова Л.І., 2011; Негрич Т.І., 2012; Волошина Н.П., 2014; Міщенко Т.С., 2014).

Патогенез РС, незважаючи на значні досягнення в його вивченні, залишається до кінця не з'ясованим. Активно ведуться пошуки біомаркерів імунопатологічних процесів при цьому захворюванні. У хворих на РС знайдено автоантитіла зі спорідненістю до окремих білків мієліну, зокрема до основного білка мієліну (анти-ОБМ АТ), які залучені в процеси демієлінізації (Kuhle J., 2007; Hedegaard C.J. 2009; Rozenblum G.T., 2014; Nielsen C.H., 2016). Їх визначення використовують для діагностики цього захворювання та оцінки ступеня тяжкості (Kuhle J., 2007; Mallucci G., 2015; Nielsen C.H., 2016).

Останнім часом з'явилися дані про виявлення автоантитіл до гістону H1 (анти-гістон H1 АТ) при РС (Кіт Ю.Я., 2008). Гістони – основний клас білків, необхідних для збірки й упакування молекул дезоксирибонуклеїнової кислоти у хромосоми (Mishra B., 2010; Roque A., 2016). Функції гістону H1 не обмежуються його участю у структурній реорганізації хроматину ядра еукаріотичних клітин, цей білок також присутній поза ядром та позаклітинно (Parseghian M.H., 2006; Mishra B., 2010; Chen R. 2014). Роль антитіл (АТ) до гістону H1 у патогенезі РС до кінця не визначена (Кіт Ю.Я., 2008). *In vitro* показано, що позаклітинний гістон H1, вивільнений з ушкоджених нейронів, активує клітини мікроглії, які, у свою чергу, виробляють цитокіни і інші прозапальні фактори та, спричинюючи запальні процеси, бере участь у руйнуванні нейронів і, таким чином, проявляє свою нейротоксичність (Gilthorpe J., 2013). Припускають участь гістону H1 в апоптозі нейронів, а також відомо, що він діє як автоантиген (Gilthorpe J., 2013). Досліджено, що анти-гістонові АТ, викликаючи активацію системи комплементу, є залученими в механізмах запальних процесів (Schett G., 2002; Stummvoll G.H., 2009).

На підставі цих даних було зроблено припущення, що присутність анти-гістон H1 АТ у сироватці крові хворих на РС може відображати автоімунні процеси, залучені в розвиток захворювання. Сучасні дані літератури з цього приводу є досить обмеженими, тому подальше вивчення ролі анти-гістон H1 АТ у патогенезі РС є надзвичайно важливим, оскільки, їх виявлення в сироватці крові може бути корисним додатковим діагностичним та прогностичним біомаркером патологічного процесу. Патогенетичне та клінічне значення анти-гістон H1, а також анти-ОБМ АТ у залежності від демографічних, клінічних, нейропсихологічних показників, проявів втомі при РС залишається також не вивченим, що обумовлює актуальність проведених досліджень.

В останні роки доведено важливе місце когнітивних порушень (КП) у клінічній картині як РС (Негрич Т.І., 2012; Шмидт Т.Е., 2012; Amato M.P., 2013; Соколова Л.І., 2013; Niino M., 2016), так і інших захворювань нервової системи (Боброва В.І., Зозуля І.С., 2010; Трінус К.Ф., 2013; Бачинська Н.Ю., 2014; Слободін Т.М., Головченко Ю.І., 2016). При РС часто виявляються депресія та втома (Старинець Н.Г., 2011; Moussa A., 2015; Fiest K.M., 2016; Hanken K., 2016). Визначення цих порушень має значення для диференційної діагностики ступеня

тяжкості нервових хвороб та допомагає об'єктивізувати загальний стан пацієнтів, що необхідно враховувати при проведенні лікувально-реабілітаційних заходів (Карабань І.М., 2006; Боброва В.І., Зозуля І.С., 2010; Старинець Н.Г., 2011; Коваленко О.Є., 2016; Niino M., 2016). На сьогодні механізми розвитку нейропсихологічних розладів та втому залишаються недостатньо висвітленими при РС. Одним із стратегічних напрямів на сучасному етапі є виявлення біомаркерів, які здатні контролювати динаміку змін нейропсихологічних показників, передбачати прогресування процесу.

Важливим є вдосконалення комплексного підходу для виявлення КП, депресивних проявів та втому у хворих на РС та розробка відповідної терапії. Одним із ефективних сучасних препаратів імуномодулюючої терапії (ІМТ) є фінголімод, модулятор сфінгозин-фосфатних рецепторів (Hohlfeld R., Kappos L., 2010; Ляшенко Е.А., 2011; Негрич Т.І., 2012; Шмидт Т.Е., 2012). Вплив фінголімоду на КП, прояви втому, депресію, показники якості життя (ЯЖ) залишається не дослідженим. З метою лікування неврологічних захворювань, у тому числі РС, обговорюється перспектива використання препаратів антиоксидантного ряду (альфа-ліпоевої кислоти (АЛК), комбінованого препарату фолієвої кислоти та калію йодиду – йодофолу), які здатні також, певною мірою, впливати на деякі ланки патогенезу захворювання і поліпшувати самопочуття пацієнтів та є економічно доступнішими в порівнянні з ІМТ (Колендо О.О., 2004; Соколова Л.І., 2013; Боброва В.І., 2013; Зозуля І.С., 2014; Konikowska K., 2014; Chaudhary P., 2015).

Актуальність проведеної роботи полягала в необхідності вивчення діагностичної та прогностичної ролі аутоантитіл до гістону Н1 і ОБМ при РС залежно від клінічних особливостей захворювання, у тому числі, від нейропсихологічного статусу пацієнтів, як одного з визначальних у клінічній картині РС, а також важливість пошуку способів корекції цих проявів сучасними лікарськими засобами.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького в межах науково-дослідної роботи "Клініко-патогенетичні особливості хвороб нервової системи різного генезу (розсіяний склероз, епілепсія, вертеброневрологічні патології, хвороба Паркінсона) в мешканців Західноукраїнського регіону" (Державний реєстраційний номер – 0109U000018). Лабораторні дослідження за темою стали можливими завдяки договору про науково-медичну співпрацю з відділом регуляції проліферації клітин і апоптозу Інституту біології клітини НАН України (м. Львів).

Мета дослідження – удосконалення діагностичної тактики та оптимізація лікування хворих на розсіяний склероз на підставі даних комплексного імунологічного та нейропсихологічного дослідження.

Завдання дослідження:

1. Оцінити когнітивні функції, депресивні прояви, втому та показники якості життя у хворих на розсіяний склероз.

2. Дослідити зміни рівня автоантитіл сироватки крові до основного білка мієліну при різних варіантах клінічного перебігу та ступенях тяжкості розсіяного склерозу.

3. Дослідити зміни рівня автоантитіл сироватки крові до гістону Н1 при різних варіантах клінічного перебігу та ступенях тяжкості розсіяного склерозу.

4. Оцінити каталітичну активність абзимів сироватки крові хворих на розсіяний склероз, зокрема їх здатність руйнувати основний білок мієліну та гістон Н1 залежно від клінічних характеристик захворювання.

5. Вивчити вплив сучасного засобу патогенетичної терапії фінголімоду та метаболічних препаратів альфа-ліпоєвої кислоти і йодофолу на когнітивні порушення, депресивні прояви, втому та показники якості життя у хворих на розсіяний склероз.

Об'єкт дослідження: розсіяний склероз у залежності від особливостей автоімунних процесів.

Предмет дослідження: клінічні параметри РС, показники когнітивних функцій, депресивних проявів, втоми, якості життя, рівень антитіл до гістону Н1 і основного білка мієліну у сироватці крові хворих та каталітична активність абзимів сироватки крові пацієнтів залежно від клінічних характеристик цього захворювання.

Методи дослідження: – анамнестичний, загально-клінічний, клініко-неврологічний (розширена шкала ступеня інвалідизації, шкала ураження функціональних систем за J. Kurtzke), нейропсихологічний (Покроковий слуховий серійний тест на додавання, батарея тестів лобної дисфункції, методика Ф.Є. Рибаківа, методика А.Р. Лурія, таблиці Шульте, шкала депресії Бека), оцінювання втоми (шкала вираженості втоми, шкала, яка описує втому, модифікована шкала впливу втоми) та якості життя (опитувальник Функціональної оцінки розсіяного склерозу, Європейський опитувальник якості життя), імунологічний (імуноензимний аналіз, афінна хроматографія, спектрофотометрія для визначення рівня анти-гістон Н1 та анти-ОБМ антитіл у сироватці крові), статистична обробка результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі на підставі проведених комплексних клінічних, нейропсихологічних та імунологічних досліджень вперше вивчено діагностичну та прогностичну роль анти-гістон Н1 АТ сироватки крові хворих на РС при різних варіантах клінічного перебігу та ступенях тяжкості захворювання. Вперше встановлено, що анти-гістон Н1 АТ сироватки крові показали більшу чутливість у порівнянні з анти-ОБМ АТ, визначення яких широко використовується при РС. Вперше досліджено коливання рівня анти-гістон Н1 та анти-ОБМ АТ у сироватці крові пацієнтів залежно від стану неврологічних, когнітивних функцій, проявів депресії і втоми, показників якості життя. Доведено, що анти-гістон Н1 АТ, відіграючи важливу роль у патогенезі РС, можуть розглядатися як додатковий діагностичний біомаркер, а також біомаркер активності неврологічних і нейропсихологічних порушень при цьому захворюванні. Вперше запропоновано схему участі анти-гістон Н1 АТ у розвитку та прогресуванні запальних і, ймовірно, нейродегенеративних процесів при РС.

Вперше встановлено зв'язок між високим рівнем анти-ОБМ АТ у сироватці крові та розладами таких когнітивних функцій, як динамічний праксис, здатність до концептуалізації, семантична категорія плинності мови і наявністю скарг на підвищену втоми у хворих на РС.

Вперше проведено порівняльний аналіз здатності імуноглобулінів класу G (IgG), очищених із сироватки крові пацієнтів з РС, гідролізувати ОБМ і гістон H1.

Вперше доведено, що препарат другої лінії ІМТ - фінголімод - сприяв редукції проявів втоми, покращував такі когнітивні функції як здатність до концептуалізації, зорова пам'ять та показник ЯЖ «рухливість» в обстежених осіб. Вперше показано, що лікування АЛК позитивно впливало на швидкість обробки інформації, прояви лобної дисфункції, показники ЯЖ хворих на РС, а застосування комбінованого препарату фолієвої кислоти та калію йодиду (йодофолу) виявилось ефективним при лікуванні втоми.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів. На підставі комплексного клінічного та імунологічного обстеження хворих на РС визначено нові діагностично-прогностичні показники РС з урахуванням їх зв'язку з нейропсихологічними порушеннями, проявами втоми та оптимізовано підходи до лікувальної тактики цих розладів.

Вперше доведено, що для діагностики РС, визначення ступеня тяжкості, характеру перебігу захворювання важливо додатково проводити імунологічне дослідження рівня АТ класу IgG до гістону H1 у сироватці крові пацієнтів (Патент України на корисну модель №102459). Обґрунтовано, що рівень даних АТ дозволяє оцінити тяжкість неврологічного дефіциту, КП, депресивних розладів і проявів втоми. Показано доцільність дослідження анти-ОБМ АТ у сироватці крові хворих як додаткового критерію для діагностики РС та оцінки тяжкості неврологічного дефіциту, втоми, а також розладів таких когнітивних функцій, як динамічний праксис, здатність до концептуалізації, семантична категорія плинності мови.

З'ясовано, що визначення каталітичної активності IgG сироватки крові щодо руйнування гістону H1 можна використовувати для оцінки тяжкості перебігу РР РС.

Обґрунтовано, що в програму обстеження пацієнтів з РС, поряд із загальноприйнятим клініко-неврологічним оглядом, варто включати визначення показників когнітивних функцій, депресивних проявів, втоми, ЯЖ, що дозволить більш повно оцінити стан хворих та ефективність лікувальних заходів.

Доведено доцільність використання препарату другої лінії ІМТ фінголімоду для лікування КП і втоми у пацієнтів з РС. Показано, що використання АЛК у комплексній терапії пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим перебігом РС у стадії ремісії, які не приймали ІМТ, призводило до покращення когнітивних функцій і таких показників ЯЖ, як рухливість, мислення і втоми, а застосування комбінованого препарату фолієвої кислоти та калію йодиду (йодофолу) виявилось ефективним при лікуванні втоми.

Впровадження результатів дослідження. Основні наукові та практичні результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність неврологічних відділень Львівської обласної клінічної лікарні, Комунальної установи «Одеська обласна клінічна лікарня», Київської міської клінічної лікарні №9, Комунального

закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня центральної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова, Комунальної установи «б-а міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя, Комунального закладу «Вінницька обласна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенка», Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні, відділу нейроінфекцій та розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології психіатрії та наркології національної академії медичних наук України», у навчально-педагогічний процес кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри неврології та нейрохірургії Державного вищого навчального закладу «Івано-Франківський національний медичний університет».

Особистий внесок дисертанта. Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Автор самостійно проаналізувала літературні джерела за темою дисертації, особисто провела комплексне клініко-неврологічне, нейропсихологічне обстеження, оцінювала прояви втоми та ЯЖ пацієнтів згідно з відповідними опитувальниками. Самостійно проведено обробку первинної документації, розподіл хворих на групи, формування електронної бази даних, статистичну обробку та аналіз результатів дослідження. Здобувач оволоділа методами імунологічного дослідження крові та брала участь у їх проведенні. Дисертант проводила лікування обстежених осіб із застосуванням фінголімоду, АЛК, йодофолу на базі неврологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні. Здобувачем самостійно написані всі розділи дисертації, автореферат, сформульовані висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх висвітлення в періодичних виданнях. Спільно з науковим керівником доктором медичних наук, професором Негрич Тетяною Іванівною сформульовані мета і завдання дисертаційної роботи, розроблений дизайн дослідження, обговорені отримані результати та здійснено впровадження результатів дослідження в медичну практику.

Консультативну допомогу та сприяння при виконанні лабораторних досліджень за темою дисертаційної роботи надав член-кореспондент НАН України, д.біол.н., професор Р.С. Стойка (Інститут біології клітини НАН України).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені на IV Національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодні й майбутнє» (Харків, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи», присвяченій 110-річчю заснування кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, 2013), Вікторівських читаннях «Безпечність лікарських засобів і раціональна фармакотерапія» (Київ, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (Івано-Франківськ, 2014), XVI Міжнародній конференції «Современные стратегии и тактика в неврологии» (Трускавець, 2014), науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи» (Київ, 2014).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 17 наукових робіт. Серед них – 9 статей та 8 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій. Серед статей – 8 у фахових наукових виданнях, затверджених ДАК МОН України (з них три роботи одноосібні та 7 у виданнях, що цитуються в міжнародних науково-метричних базах даних), одна стаття в спеціалізованому російському журналі. Отримано патент України на корисну модель та розроблено 3 раціональні пропозиції.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках друкованого тексту (основного тексту – 148 сторінок), складається з вступу, огляду наукової літератури, опису матеріалів і методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаної літератури. Робота ілюстрована 47 таблицями, 9 рисунками. Список літератури складається із 240 джерел (із них 70 кирилицею та 170 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Дисертаційна робота виконана на кафедрі нервових хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та у Львівському обласному науковому центрі з вивчення проблем розсіяного склерозу та інших демієлінізуючих захворювань, що знаходиться на базі Львівської обласної клінічної лікарні.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік від 18 до 60 років; наявність достовірного РС згідно з критеріями МакДональда (2010); згода хворого на участь у дослідженні. Критерії невключення пацієнтів у дослідження наступні: вік менше за 18 років та понад 60 років; наявність супутніх гострих чи хронічних захворювань; вагітність.

Програма дослідження, яка складалася з чотирьох етапів, розроблена з використанням системного підходу відповідно до поставленої мети та завдань дисертаційної роботи. На першому етапі власних досліджень вивчалися особливості КП у хворих на РС. Також досліджувалися особливості депресивних проявів, втоми та ЯЖ в обстежених осіб із встановленням кореляційного зв'язку між ними та показниками КП. Визначався кореляційний зв'язок між даними соціально-демографічних, клінічних характеристик пацієнтів та показниками КП.

Для вирішення цього завдання було обстежено 65 пацієнтів з РС, середній вік яких складав $37,17 \pm 1,33$ років, а тривалість хвороби – $7,83 \pm 0,97$ роки. Усі хворі або взагалі не приймали глюкокортикостероїди чи ІМТ, або приймали як мінімум за рік до проведеного дослідження. Серед обстежених жінок було 44 особи (67,69%), чоловіків – 21 (32,31%). З рецидивуючо-ремітуючим перебігом РС (РР РС) було 38 (58,46%) хворих (28 (43,08%) – у стадії загострення, 10 (15,38%) – у ремісії), із вторинно-прогресуючим (ВП РС) – 15 (23,08%), первинно-прогресуючим (ПП РС) – 4 (6,15%), а в дебюті захворювання – 8 (12,31%). З легким ступенем інвалідизації було 24 (36,93%) особи, середнім – 30 (46,15%), тяжким – 11 (16,92%). Середній бал за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) становив $4,3 \pm 0,17$.

Отримані дані хворих на РС першого етапу власних досліджень порівнювали з показниками 20-ти практично здорових осіб контрольної групи, серед яких було 13 (65%) жінок, 7 (35%) чоловіків. Усі вони були одноразовими донорами Львівської обласної станції переливання крові. Середній вік становив $36,85 \pm 3,63$ років. Особам контрольної групи проводили нейропсихологічне дослідження, оцінку показників втоми та ЯЖ.

На другому етапі досліджень у 55-ти хворих на РС з попередньої вибірки вивчали патогенетичне і клінічне значення авто-АТ до ОБМ та гістону Н1 при різних варіантах клінічного перебігу та ступенях тяжкості РС. Досліджували залежність рівня анти-гістон Н1 та анти-ОБМ АТ у сироватці крові цих пацієнтів від показників неврологічного дефіциту, КП, втоми, депресивних проявів та ЯЖ. Сироватка крові 10 перших осіб із вищезгаданої вибірки була використана для калібрування методики дослідження. Отримані результати порівнювали з даними контрольної групи, описаної вище, особам якої проводили імунологічне дослідження. Середній вік обстежених становив $38,16 \pm 1,48$ років, з перевагою жінок (67,27%, $n=37$). Середня тривалість РС – $8,29 \pm 1,10$ років. З РР РС було 32 (58,18%) хворих, (у стадії загострення – 22 особи (40%), у ремісії – 10 (18,18%)), з ВП РС – 14 (25,45%), ПП РС – 4 (7,27%), а в дебюті РС – 5 (9,09%). Середній бал за шкалою EDSS – $4,48 \pm 0,19$.

На третьому етапі було вивчено каталітичну активність абзимів сироватки крові хворих на РС щодо гідролізу ОБМ та гістону Н1 залежно від клінічних характеристик захворювання. Протеолітичну активність препаратів IgG, очищених із сироватки крові, визначали на прикладі 6-ти пацієнтів, у яких було виявлено найбільшу різницю між рівнями анти-гістон Н1 та анти-ОБМ АТ у сироватці крові. Дані, отримані після поглибленого зіставлення клінічних показників із результатами імуноензимного аналізу окремо взятої вибірки пацієнтів, відображають стан даної проблеми при цьому захворюванні в цілому. Серед шести обстежених – двоє чоловіків і четверо жінок. Середній вік хворих – $32,5 \pm 4,7$ років, середня тривалість хвороби – $6 \pm 1,7$ років, бал за шкалою EDSS – $5,25 \pm 1,1$. Четверо осіб мали середній ступінь тяжкості РС за шкалою EDSS, двоє – тяжкий. Четверо обстежених було із РР РС (двоє на стадії загострення, двоє в ремісії), один хворий – із ПП РС і ще один пацієнт перебував на стадії дебюту. До контрольної групи увійшло 6 практично здорових осіб відповідного віку та статі, одноразових донорів Львівської обласної станції переливання крові.

На четвертому етапі було вивчено вплив сучасних засобів ІМТ та метаболічної терапії антиоксидантного спрямування на перебіг РС. Досліджували вплив лікування фінголімодом на неврологічний дефіцит, КП, прояви втоми, рівень депресії та ЯЖ у 7-ми хворих з РР РС. Ці особи попередньо тривало (більше 2 років) приймали інтерферони-бета, проте через відсутність позитивного ефекту їх застосування було скасовано. Критерієм включення обстежених у дане дослідження також була відсутність прийому ІМТ або глюкокортикостероїдів як мінімум протягом року до проведення дослідження. Середній вік пацієнтів становив $31 \pm 2,7$ років, середня тривалість хвороби – $8,1 \pm 2,5$ років, а бал за шкалою EDSS – $4,9 \pm 0,6$. Фінголімод призначали по одній таблетці 0,5 мг на день протягом року.

Також оцінювали вплив АЛК на неврологічний дефіцит, КП, прояви втоми, рівень депресії та ЯЖ 25-ти пацієнтів з РР РС, на стадії ремісії, середнім віком – $36,8 \pm 2,3$ років, тривалістю хвороби – $5,5 \pm 0,9$ років. Середній бал за шкалою EDSS відповідав $4,1 \pm 0,2$. АЛК призначали у вигляді ін'єкцій препарату в дозі 600 мг (внутрішньовенно краплинно) 1 раз на добу протягом 5-ти днів, з подальшим пероральним прийомом (300 мг 2 рази на день 25 днів).

Досліджували ефективність комбінованого препарату фолієвої кислоти та калію йодиду (йодофолу) в лікуванні втоми в 20-ти хворих з РР РС, на стадії ремісії, середнім віком – $35,4 \pm 1,9$ років, тривалістю хвороби – $5,4 \pm 1$ років та балом за шкалою EDSS – $4,1 \pm 0,2$. Йодофол призначали по одній таблетці (400 мкг фолієвої кислоти та 200 мкг калію йодиду) на день протягом трьох місяців.

Усі особи, яким призначали АЛК чи йодофол, не приймали ІМТ або глюкокортикостероїди як мінімум протягом року до проведення дослідження.

У пацієнтів з РС ретельно збирали анамнез, вивчали дані медичної документації, проводили клініко-неврологічне обстеження. Ступінь неврологічного дефіциту визначали за допомогою розширеної шкали ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale, EDSS) та шкали ураження функціональних систем за J. Kurtzke, 1983 (Functional System, FS).

Для визначення вмісту анти-гістон Н1 і анти-ОБМ АТ та дослідження ензиматичної активності препаратів IgG щодо цих антигенів використовували імунологічний метод. Імунологічні дослідження проводили на базі відділу регуляції проліферації клітин і апоптозу Інституту біології клітини НАН України під керівництвом члена-кореспондента НАН України, д.біол.н., професора Р.С. Стойки.

Виділення IgG АТ із сироватки крові хворих та здорових людей проводили за стандартною методикою (Фримель Г., 1987). Зранку натще проводився забір крові із вени ліктьового згину в пластикові пробірки. Для подальших досліджень використовували сироватку, яку зберігали при температурі -20°C протягом одного місяця. Із сироватки крові виділяли фракцію загальних Ig, шляхом афінної хроматографії на колонці, наповненій протеїн G-агарозою. Елюцію IgG з колонки здійснювали за допомогою буфера 0,1 М Tris-гліцин, рН 2,3. Концентрацію білка в зразках вимірювали за допомогою спектрофотометра NanoDropND -1000 (США).

Визначення спорідненості препаратів IgG до ОБМ та гістону Н1 проводили за допомогою імуоензимного аналізу (ІЕА) (Chamczuk A.J., 2002). В якості антигенів при ІЕА використовували комерційний препарат ОБМ бика та гістон Н1 людини. Визначення рівня АТ здійснювали, вимірюючи оптичне поглинання розчинів препаратів АТ при 450 нм, на сканері мікропланшетів BioTek (США), позначаючи показники такого поглинання як умовні одиниці (ум.од.) рівня АТ.

Для дослідження протеолітичної активності використовували препарати IgG, очищені з сироватки крові афінною хроматографією. Аналіз протеолітичної активності препаратів IgG щодо розщеплення гістону Н1 і ОБМ проводили за методикою описаною Latry V.J. (2003).

З метою оцінки когнітивних функцій використовували Покроковий слуховий серійний тест на додавання, PASAT (Rao S.M., 1989), за допомогою якого вивчали швидкість обробки інформації; Батарею тестів лобної дисфункції, FAB (Dubois V.,

1999), завдяки якій оцінювали здатність до концептуалізації, динамічний праксис, просту і складну реакцію вибору, плинність мови, наявність хапальних рефлексів. Окремо досліджували фонологічну та семантичну категорії плинності мови. Дослідження зорової пам'яті проводили за методикою Ф.Є. Рібакова (1910), а вербальної – шляхом заучування 10 слів за А.Р. Лурія (1962). Увагу оцінювали за таблицями Шульте (Рубинштейн С.Я., 2006).

Наявність депресивної симптоматики виявляли за шкалою депресії Бека (Beck A.T., 1961). Визначення втоми проводили за допомогою шкали вираженості втоми, FSS (Krupp L.B., 1989), шкали, яка описує втоми, FDS (Iriarte J., 1999) та модифікованої шкали впливу втоми, MFIS (Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, 1998). При дослідженні ЯЖ були використані шкала Функціональної Оцінки Розсіяного склерозу, FAMS (Cella D.F., 1996) та Європейський Опитувальник Якості Життя, EuroQol-5D (EuroQol Group, 1990).

Статистична обробка отриманих результатів. Первинні дані, отримані в ході роботи, опрацьовувались з використанням програм Microsoft Excel, AtteStat, SPSS та Statistica 6.0. На основі первинних даних було сформовано варіаційні ряди, які перевірялись на нормальність розподілу, використовуючи критерій Шапіро-Франсія. Для опису кожного варіаційного ряду було використано середнє арифметичне та його стандартну похибку ($\bar{X} \pm m$). Для оцінки вірогідності різниці отриманих середніх результатів у порівнюваних групах використовувався критерій Стьюдента, а при малих кількостях обстежених у групах додатково здійснювалась перевірка за допомогою критеріїв Манна-Уїтні та Вілкоксона. Порівнюючи відносні величини, розраховували критерії Стьюдента та ксі-квадрату. Для встановлення взаємозв'язку між отриманими даними використовували критерій кореляції Пірсона та ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Усі описані відмінності між групами та кореляційна залежність вважались достовірними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Згідно з результатами проведених досліджень першого етапу роботи, при порівняльному аналізі оцінки когнітивних функцій хворих на РС та осіб контрольної групи встановили, що в обстежених з РС зі значною частотою зустрічалися такі КП, як розлади швидкості обробки інформації (78,46% проти 20%), ознаки лобної дисфункції (70,77% проти 0%), порушення фонологічної категорії плинності мови (69,23% проти 35%) та уваги (47,69% проти 10%), при $p < 0,01$.

Результати дослідження показали відмінності в порівнянні з даними літератури щодо виражених розладів зорової та вербальної пам'яті у хворих на РС (Гант О. Є., 2009; Chiaravalotti Nancy D., 2009). Тільки частка осіб з порушеною короткотривалою вербальною пам'яттю була вищою, ніж у контрольній групі (6,15% проти 0%, $p < 0,05$).

Проведено аналіз виконання FAV. Більшість обстежених мали легкий ступінь лобної дисфункції (40%, $p < 0,01$ щодо контрольної групи), водночас значний ступінь спостерігався у 4,62% пацієнтів ($p < 0,05$). У хворих на РС особливо страждали здатність до узагальнення та концептуалізації (58% осіб, $p < 0,01$ у порівнянні з контрольною групою), динамічний праксис (43,08%, $p < 0,05$), проста (33,85%,

$p < 0,01$) та складна реакція вибору (24,62%, $p < 0,01$). Одержані дані свідчили про високий рівень порушення виконавчих функцій в обстежених осіб.

Детально розглянувши особливості депресивних проявів у хворих на РС за шкалою Бека, встановили, що депресія різного ступеня тяжкості була у 41,54% обстежених ($p < 0,01$ щодо контрольної групи). Серед цих пацієнтів найбільшу частку складали особи з легкою депресією (18,46%). Виявили, що найчастіше у хворих на РС, на відміну від практично здорових осіб, спостерігалися порушення настрою та сну, втрата працездатності, втомлюваність, відчуття неспроможності, відраза до самого себе, плаксивість, порушення соціальних зв'язків, нерішучість ($p < 0,01$). У 10,77% досліджуваних відзначалися думки суїцидального характеру ($p < 0,05$).

Втома спостерігалася в обстежених хворих на РС з високою частотою – у 89,33% осіб (проти 10% у контрольній групі, при $p < 0,01$). Переважала втома середнього (40%) та важкого (30,77%) ступенів. Значною була частка пацієнтів із втомою при звичайних фізичних навантаженнях та в спокої (78,46% та 55,39% відповідно, при $p < 0,01$ у порівнянні з контрольною групою). Згідно з даними опитувальника FDS, виявлено високі середні бали показників, які оцінювали вираженість, частоту втоми (щоденну і менше ніж 15 днів на місяць) та симптом Утгоффа ($p < 0,01$ у порівнянні з практично здоровими особами).

Отже, висока частота та вираженість КП, втоми та депресії переводять ці синдроми в ранг провідних у клінічній картині РС та визначають актуальність проведення досліджень щодо вивчення їх імунопатогенезу.

Значний неврологічний дефіцит, КП, депресивні прояви та втома у хворих на РС погіршували їх ЯЖ. Спостерігалася значне пониження загального середнього балу опитувальника FAMS, а також шкал «рухливість», «загальне благополуччя» та «мислення і втома» ($p < 0,01$). За візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), яка є складовою частиною опитувальника EuroQol-5D, пацієнти достатньо низько оцінювали стан свого здоров'я – на $55,95 \pm 2,8\%$ ($p < 0,01$). EuroQol-5D індекс також був значно нижчий від норми ($p < 0,01$). Згідно з даними EuroQol-5D більшість осіб відзначали помірно виражені порушення рухливості, активності в повсякденному житті, настрою, а також больові відчуття й нездужання. Таким чином, у хворих на РС погіршення ЯЖ відбувалося внаслідок, як неврологічного дефіциту, так і через наявність КП, втоми та розладів настрою.

Було вивчено кореляційні зв'язки між соціально-демографічними, клінічними показниками, проявами депресії, втоми, даними ЯЖ в обстежених пацієнтів з РС та показниками когнітивних функцій. Виявлено, що наявність зайнятості в пацієнтів корелювала із меншою кількістю осіб з КП ($r = -0,48$), розладами уваги ($r = -0,36$), кращими показниками загального балу FAV ($r = 0,31$) та здатності до концептуалізації ($r = 0,35$), $p < 0,05$. Інтелектуальний характер праці корелював із меншими частками осіб з КП ($r = -0,48$), розладами уваги ($r = -0,47$), ознаками лобної дисфункції ($r = 0,35$), кращими показниками швидкості обробки інформації ($r = 0,31$) та фонологічної категорії плинності мови ($r = 0,34$), $p < 0,05$. Спостерігався негативний кореляційний зв'язок між часткою хворих з вищою освітою і здатністю до концептуалізації ($r = -0,34$) та молодшим віком обстежених і загальним балом FAV ($r = -0,37$), $p < 0,05$. При дебюті РС відзначалася менша частка осіб з розладами

фонологічної категорії плинності мови (зворотній кореляційний зв'язок, $r = -0,36$, $p < 0,05$). Збільшення частки обстежених з ВП РС супроводжувалося зростанням частки пацієнтів з КП ($r = 0,34$), гіршими показниками швидкості обробки інформації ($r = -0,43$), короткотривалої вербальної пам'яті ($r = -0,32$), $p < 0,05$. Встановлено кореляційний зв'язок між високим балом шкали EDSS та значною часткою осіб з КП ($r = 0,46$), гіршими показниками швидкості обробки інформації ($r = -0,35$), вираженістю лобної дисфункції ($r = -0,49$), розладами здатності до концептуалізації ($r = -0,35$), уваги ($r = 0,32$), $p < 0,05$. При цьому гірші показники когнітивних функцій спостерігалися при більших розладах таких FS за J. Kurtzke, як функції черепних нервів, пірамідна система, мозочок та здатність пересування, $p < 0,05$. Наявність депресії корелювала з нижчими показниками швидкості обробки інформації ($r = -0,30$), короткотривалої вербальної пам'яті ($r = -0,34$), уваги ($r = 0,40$), $p < 0,05$. Встановлено, що при наростанні втоми погіршувалися довготривала вербальна пам'ять, здатність до концептуалізації, плинність мови та увага ($p < 0,05$).

Оцінено кореляційний зв'язок між показниками КП та ЯЖ. Виявили, що погіршення ЯЖ супроводжувалося розладами швидкості обробки інформації, короткотривалої та довготривалої вербальної пам'яті, уваги, плинності мови, здатності до концептуалізації, динамічного праксису ($p < 0,05$). Спостерігали кореляційний зв'язок між середнім балом шкали «рухливість» за FAMS та погіршенням показників уваги ($r = -0,33$), швидкості обробки інформації ($r = 0,35$), загального балу тесту FAB ($r = 0,37$), здатності до концептуалізації ($r = 0,37$), семантичної категорії плинності мови ($r = 0,34$), $p < 0,05$. Бал шкали «загальне благополуччя» збільшувався при зростанні показника фонологічної категорії плинності мови ($r = 0,35$) та покращенні уваги ($r = -0,31$), $p < 0,05$.

Таким чином, кращі показники когнітивних функцій корелювали з наявністю зайнятості, інтелектуального характеру праці, вищої освіти в пацієнтів, молодшим віком, дебютом захворювання, а гірші показники – з наявністю ВП РС, тяжкого ступеня інвалідизації, значних порушень пірамідної, координаторної систем, функцій черепних нервів, тяжкістю при пересуванні, наявністю депресії, втоми. Окрім цього, КП погіршували ЯЖ пацієнтів, що підтвердило дані літератури (Chiaravallotti Nancy D., 2009; Негрич Т.І., 2012; Lysandropoulos A.P., 2015). Отже, КП є важливим синдромом у клінічній картині РС, який необхідно враховувати при проведенні лікувально-реабілітаційних заходів у пацієнтів.

На наступному етапі було досліджено роль анти-гістон Н1 та анти-ОБМ АТ у патогенезі РС. Встановили, що в сироватці крові хворих на РС присутні АТ класу IgG до гістону Н1 та ОБМ незалежно від віку, статі, тривалості патологічного процесу, ступеня інвалідизації, наявності загострення чи ремісії при РР РС. Рівень анти-ОБМ АТ у сироватці крові пацієнтів становив $0,26 \pm 0,02$ ум.од., а в практично здорових осіб – $0,04 \pm 0,01$ ум.од. ($p < 0,01$), рівень анти-гістон Н1 АТ – $0,32 \pm 0,02$ ум.од. та $0,07 \pm 0,01$ відповідно ($p < 0,01$). Рівень анти-гістон Н1 АТ був вищим у порівнянні з рівнем анти-ОБМ АТ ($p < 0,05$). Встановлено також прямий кореляційний зв'язок між рівнями цих обох АТ ($r = 0,89$, $p < 0,05$). Отже, виявлення анти-гістон Н1 АТ у сироватці крові пацієнтів з РС можна використовувати як більш точний діагностичний маркер захворювання, у порівнянні з анти-ОБМ АТ.

Вивчено залежність рівня анти-гістон Н1 та анти-ОБМ АТ у сироватці крові пацієнтів з РС від їх демографічних даних та клінічних характеристик цього захворювання. Особливу увагу звертали на зв'язок рівня даних АТ з показниками когнітивних функцій, депресії, втоми та ЯЖ обстежених. Усіх хворих умовно поділили на 3 групи в залежності від рівня АТ у сироватці крові – з низьким рівнем (0-0,199 ум.од.), середнім (0,2-0,399 ум.од.) і високим ($\geq 0,4$ ум.од.).

Встановлено, що при тяжкому ступені інвалідизації пацієнтів з РС рівень анти-гістон Н1 АТ у сироватці крові був вищим у порівнянні з легким ступенем ($0,4 \pm 0,05$ ум.од. проти $0,27 \pm 0,03$ ум.од., при $p < 0,05$). У групі обстежених з низьким рівнем цих АТ, на відміну від хворих з високим рівнем, спостерігали більшу частку осіб з легкою інвалідизацією (52% проти 10%, $p < 0,01$) та меншу – з тяжкою інвалідизацією (4% проти 30%, $p < 0,05$). При високому рівні анти-гістон Н1 АТ виявили вищий середній бал шкали EDSS на протипагу низькому рівню ($p < 0,05$). Оцінюючи стан функціональних систем за шкалою FS J. Kurtzke, зауважили, що при більш високому рівні анти-гістон Н1 АТ у пацієнтів показники усіх FS були гіршими ($p < 0,05$). Особливий зв'язок рівня досліджуваних АТ виявили з пірамідною системою. У хворих на РС з високим рівнем АТ відзначався більший середній бал у цій системі в порівнянні з тими, у яких рівень анти-гістон Н1 АТ був нижчим ($3,15 \pm 0,17$ проти $2,36 \pm 0,14$ при низькому рівні і проти $2,4 \pm 0,18$ при середньому, $p < 0,01$). Це підтвердилося виявленням прямим кореляційним зв'язком між досліджуваними показниками ($r = 0,34$, $p < 0,05$). Отже, зростання неврологічного дефіциту та ступеня інвалідизації пацієнтів з РС прямопропорційно пов'язане зі збільшенням вмісту анти-гістон Н1 АТ у сироватці крові.

Рівень анти-ОБМ АТ у сироватці крові обстежених осіб достовірно відрізнявся від показників контрольної групи уже в дебюті РС ($0,19 \pm 0,07$ ум.од. проти $0,04 \pm 0,01$ ум.од., $p < 0,05$) та залежав від частоти загострень при РР РС ($1,5 \pm 0,27$ при високому рівні проти $0,58 \pm 0,12$ при середньому та $0,58 \pm 0,13$ при низькому, $p < 0,01$), на відміну від анти-гістон Н1 АТ, що свідчило про активність демієлінізуючих процесів на початку хвороби, а також про більшу їх інтенсивність при РР РС з частими загостреннями.

Аналізуючи показники перебігу РС при різних рівнях анти-ОБМ АТ, встановили, що серед обстежених з низьким рівнем АТ була достовірно більша частка осіб з легким ступенем інвалідизації на відміну від високого рівня (50% проти 0%, при $p < 0,01$). У пацієнтів з високим рівнем анти-ОБМ АТ частіше і значніше страждали функції зору, сечовипускання, пірамідної, чутливої та координаторної систем (за FS, $p < 0,05$). Таким чином, тяжкість патологічного процесу при РС також пов'язана з високим рівнем анти-ОБМ АТ у сироватці крові хворих та відповідно зі значною активністю процесів демієлінізації, що підтвердило дані літератури (Kuhle J., 2007; Mallucci G., 2015; Nielsen C.H., 2016).

Згідно з отриманими результатами, можна зробити висновок, що вираженість неврологічного дефіциту пацієнтів з РС пов'язана більшою мірою зі зростанням рівня анти-гістон Н1 АТ у сироватці крові, на відміну від анти-ОБМ АТ, оскільки високий рівень цих АТ супроводжувався гіршим станом стовбурових функцій, пірамідної системи та здатності до пересування хворих. Водночас, анти-ОБМ АТ –

важливі учасники патогенезу захворювання уже в дебюті патологічного процесу та при РР РС з частими загостреннями.

Вивчено зміни рівня досліджуваних АТ у сироватці крові пацієнтів з РС залежно від стану їх когнітивних функцій. За високого рівня анти-гістон Н1 АТ спостерігали більшу частку осіб із КП (85% проти 56% при низькому рівні та проти 50% при середньому), нижчий середній бал FАВ ($13,85 \pm 0,67$ проти $15,84 \pm 0,32$ при низькому рівні та проти $15,5 \pm 0,39$ при середньому), гірші показники семантичної категорії плинності мови ($12,05 \pm 1,19$ балів проти $17,28 \pm 0,95$ при низькому рівні та проти $17,05 \pm 1,07$ при середньому), $p < 0,05$. У цій групі були більшими частки пацієнтів із порушеною увагою, помірним та значним ступенем лобної дисфункції, розладами здатності до концептуалізації та фонологічної категорії плинності мови в порівнянні з хворими з низьким рівнем анти-гістон Н1 АТ ($p < 0,05$). За допомогою кореляційного аналізу встановили, що високий рівень анти-гістон Н1 АТ супроводжувався гіршою здатністю до концептуалізації ($r = 0,31$) та більшою кількістю осіб з розладами семантичної категорії плинності мови ($r = -0,32$), $p < 0,05$.

Аналізуючи зміни рівня анти-ОБМ АТ у сироватці крові від стану когнітивних функцій, виявили, що при високому рівні АТ були більша частка хворих із КП (87,5% проти 62,5% при низькому рівні), гірші показники динамічного праксису (середній бал $1,75 \pm 0,37$ проти $2,58 \pm 0,1$ при низькому рівні та частка осіб із цим розладом 75% проти 39,39% при низькому рівні й проти 37,5% при середньому), а при середньому – нижчі показники семантичної категорії плинності мови ($13,46 \pm 0,97$ балів проти $17,48 \pm 0,95$ при низькому рівні), $p < 0,05$. Встановлено, що порушення здатності до концептуалізації прямо корелювало зі збільшенням рівня анти-ОБМ АТ ($r = 0,34$, $p < 0,05$).

Таким чином, при більш високому рівні обох досліджуваних АТ у сироватці крові частіше спостерігали КП у пацієнтів з РС, гірші показники здатності до концептуалізації та семантичної категорії плинності мови. Високий рівень анти-гістон Н1 АТ супроводжувався значнішими розладами уваги, фонологічної категорії плинності мови, наростанням ознак лобної дисфункції. Погіршення динамічного праксису відзначалося при вищому рівні анти-ОБМ АТ. Беручи до уваги те, що більша кількість показників когнітивних функцій погіршувалася при наростанні у сироватці крові рівня анти-гістон Н1 АТ у порівнянні з анти-ОБМ АТ, відзначено більшу роль у розвитку когнітивної дисфункції при РС саме анти-гістон Н1 АТ.

Вивчено зв'язок показників депресивних проявів за опитувальником Бека у хворих на РС з рівнем анти-гістон Н1 та анти-ОБМ АТ у сироватці крові. В обстежених з високим рівнем анти-гістон Н1 АТ середній бал соматичної субшкали становив $6,9 \pm 1,15$, а при середньому – $4,05 \pm 0,77$, $p < 0,05$. Виявили кореляційний зв'язок між часткою осіб з порушеним настроєм та рівнями обох АТ ($r = 0,40$ щодо анти-гістон Н1 АТ, $r = 0,42$ щодо анти-ОБМ АТ, $p < 0,05$). Отже, зі збільшенням рівня як анти-гістон Н1, так і анти-ОБМ АТ у сироватці крові посилювалася депресивна симптоматика хворих внаслідок порушення настрою, а високий рівень анти-гістон Н1 АТ спостерігався при наростанні соматичного еквіваленту депресії.

Дослідили також зміни рівня анти-гістон Н1 та анти-ОБМ АТ у сироватці крові хворих на РС від показників втоми. Встановили, що показники втоми

пов'язані з рівнем обох АТ. Вищий рівень даних АТ у сироватці крові супроводжувався більшою часткою осіб із тяжкою втомою, вищими середніми балами шкал FSS та FDS та балами показників шкали FDS – «вираженості втоми», втоми при фізичних навантаженнях, щоденної втоми, у порівнянні з пацієнтами з нижчими рівнями ($p < 0,05$). Це підтвердили дані кореляційного аналізу, оскільки, встановлено, що чим більші показники обох АТ, тим вищі бали шкали FSS ($r = 0,37$ щодо анти-гістон Н1 АТ, $r = 0,33$ щодо анти-ОБМ АТ) і субшкали FDS «вираженість втоми» ($r = 0,37$ щодо анти-гістон Н1 АТ, $r = 0,30$ щодо анти-ОБМ АТ) та більша частка обстежених із тяжкою втомою ($r = 0,33$ щодо анти-гістон Н1 АТ, $r = 0,32$ щодо анти-ОБМ АТ), $p < 0,05$. До коливання рівня анти-гістон Н1 АТ у сироватці крові виявилися чутливими показники втоми в спокої та симптому Утгоффа, $p < 0,05$. Більш високий рівень анти-ОБМ АТ спостерігали при значних середньому балі MFIS та частці пацієнтів з втомою 15 та більше днів на місяць, $p < 0,05$.

Відзначено зміни рівня анти-гістон Н1 та анти-ОБМ АТ у сироватці крові від показників ЯЖ хворих на РС. Більш високий рівень анти-гістон Н1 АТ у сироватці крові супроводжувався гіршими показниками EuroQol-5D індексу, повсякденної активності за EuroQol-5D та «рухливості» і «загального благополуччя» за FAMS, $p < 0,05$. Аналізуючи взаємозв'язок показників ЯЖ з рівнем анти-ОБМ АТ, виявили вищий середній бал за FAMS та її шкалами «рухливість», «симптоми» і «загальне благополуччя» у групі хворих з низьким рівнем АТ у порівнянні з середнім рівнем ($p < 0,05$). Отже, спостерігалися зміни окремих показників ЯЖ при зростанні рівня анти-гістон Н1 та анти-ОБМ АТ у сироватці крові пацієнтів з РС.

Таким чином, гірші показники неврологічного дефіциту, КП, депресивних проявів відзначалися при більш високому рівні анти-гістон Н1 АТ у сироватці крові хворих на РС. Знайдені закономірності стосувалися стовбурових функцій, пірамідної системи, здатності до пересування, ознак лобної дисфункції, об'єму уваги, фонологічної категорії плинності мови, соматичного еквіваленту депресії. Чим тяжчий клінічний перебіг РС, тим вищий рівень анти-гістон Н1 АТ у сироватці крові обстежених. Вищі рівні як анти-гістон Н1, так і анти-ОБМ АТ спостерігалися при гірших показниках втоми та ЯЖ.

На основі отриманих даних і аналізу літератури, один зі шляхів розвитку патологічного процесу при РС можна представити у вигляді схеми (рис. 1).

Враховуючи значення позаклітинного гістону Н1 та АТ до нього в розвитку патологічних процесів центральної нервової системи, сформульовано гіпотезу, що при РС позаклітинний гістон Н1 і анти-гістон Н1 АТ беруть участь у синтезі прозапальних цитокінів мікроглією, активації системи комплементу та стимулюють клітинний апоптоз. Зміни рівня анти-гістон Н1 АТ у сироватці крові хворих зі ступенем інвалідизації, вираженістю неврологічного дефіциту, КП, депресії, втоми та дані про можливі механізми участі позаклітинного гістону Н1 у патологічних процесах при РС доводять, що визначення анти-гістон Н1 АТ можна використовувати як біомаркер запальних та, ймовірно, нейродегенеративних процесів, а також як діагностичний біомаркер клінічного перебігу РС. За присутності анти-гістон Н1 АТ у сироватці крові можна діагностувати РС, а за рівнем цих АТ визначати тяжкість захворювання. Наявність виявлених АТ також

може вказувати на ймовірний взаємозв'язок процесів запалення та нейродегенерації на усіх стадіях захворювання.

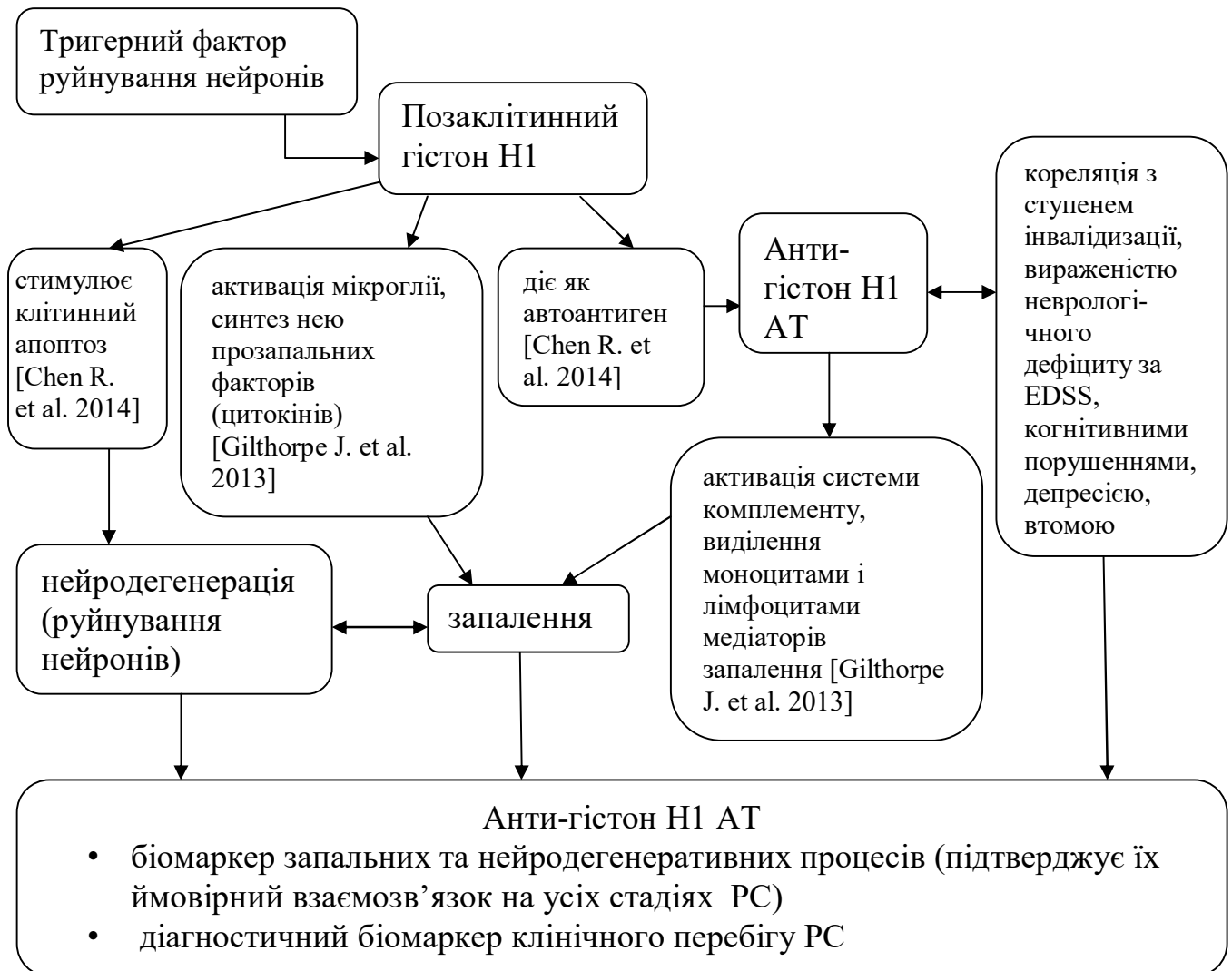


Рис. 1 Схематичне зображення ролі анти-гістон Н1 АТ у розвитку патологічного процесу при РС

Результати роботи підтвердили дані літератури, що анти-ОБМ АТ відіграють важливу роль у патогенезі РС і слугують маркером тяжкості його перебігу (Kuhle J., 2007; Mallucci G., 2015; Nielsen С.Н., 2016).

На третьому етапі власних досліджень порівняно здатність Іg, виділених із сироватки крові пацієнтів з РС, гідролізувати ОБМ і гістон Н1, а також обговорено потенційну роль цієї активності абзимів, як патогенетичного чинника та діагностичного маркера при РС (рис. 2).

Встановлено, що всі шість препаратів Іg, виділених із сироватки крові пацієнтів з РС, володіли протеолітичною активністю щодо ОБМ. При цьому, здатність руйнувати гістон Н1 мали тільки два препарати АТ, які належали пацієнткам з РР РС, у стадії важкого загострення зі значними проявами КП, депресії та втоми. Жоден з препаратів АТ, отриманих із сироватки крові шістьох клінічно здорових донорів, не гідролізував ОБМ чи гістон Н1. Правдоподібно, що у хворих з

тяжкими загостреннями при РР РС запальні процеси перебігають більш інтенсивно. Властивість IgG гідролізувати гістон Н1 прямопропорційна до вмісту анти-гістон Н1 АТ у препаратах IgG. Зокрема, вміст досліджуваних АТ у препаратах із цією каталітичною активністю був одним із найвищих. Ймовірно, каталітична активність Ig залежить від таких клінічних характеристик РС, як тип перебігу, ступінь тяжкості та стадія патологічного процесу.

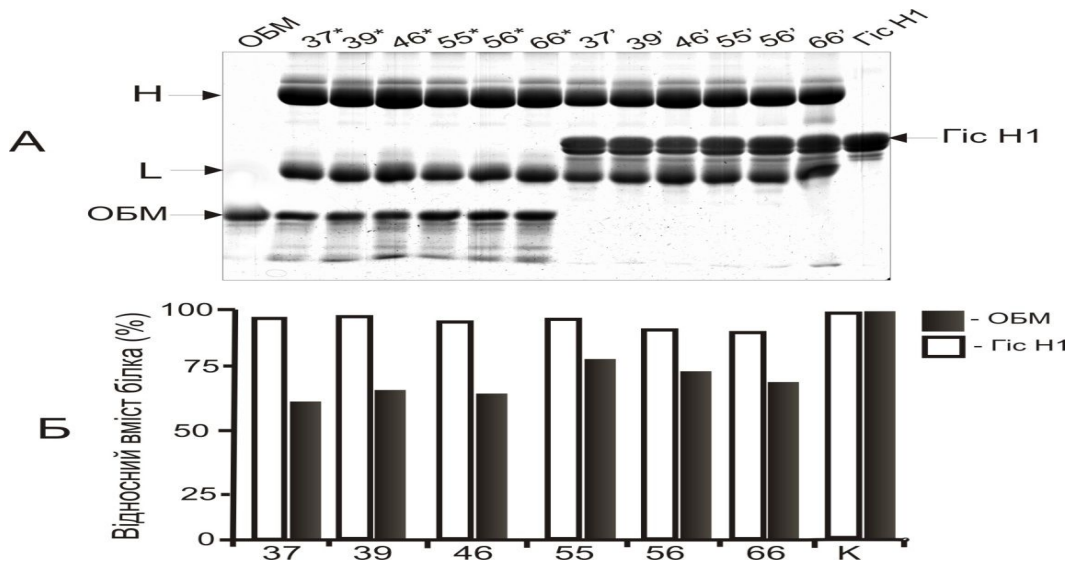


Рис.2 Електрофоретичний аналіз продуктів гідролізу гістону Н1 та основного білка мієліну за дії IgG-антитіл, очищених із сироватки крові хворих на РС

Примітки:

гіс Н1 – гістон Н1;

А – електрофорез білків. Номерами вказані препарати IgG інкубовані з ОБМ (N^{*}) або гістоном Н1 (N[']). Зліва стрілками вказано положення важких (H) і легких (L) ланцюгів IgG і ОБМ на гелі, справа вказано положення гістону Н1;

Б – відносний вміст білкових субстратів в електрофоретичних доріжках, вирахований за допомогою комп'ютерної програми Gel-ProAnalyzer;

К – ОБМ і гістон Н1 інкубовані за відсутності IgG-антитіл (контроль).

На підставі отриманих даних на третьому етапі власних досліджень зроблено висновок, що присутність абзимів, здатних гідролізувати гістон Н1, у сироватці крові хворих на РС відображає певні аутоімунні процеси, залучені в розвиток цього захворювання. Біологічна функція виявлених абзимів, як і анти-гістон Н1 АТ при РС залишається до кінця не з'ясованою. Ймовірно, каталітично-активні АТ до гістону Н1 при РС беруть участь в активації запальних та, можливо, нейродегенеративних процесів. Це дозволяє припустити, що каталітичну активність Ig до гістону Н1 можна використовувати як маркер активності перебігу РР РС.

Метою четвертого етапу досліджень було вивчення впливу різних видів лікування на неврологічні, нейропсихологічні розлади, прояви втоми та показники ЯЖ у хворих на РС.

Виявили, що на фоні річного прийому препарату другої лінії ІМТ фінголімоду у пацієнтів з РС понизилася частота загострень ($p < 0,05$). Спостерігали покращення здатності до концептуалізації з 2(1,5; 2,5) балу на початку лікування до 3(3; 3) через 6 і 12 місяців. Після терапії зменшилася частка осіб з розладами зорової пам'яті з

42,9% до 0%, $p < 0,05$. Використання фінголімоду зменшувало прояви втоми – понижувалася частка обстежених з тяжкою втомою через 12 місяців терапії та втома при звичайних фізичних навантаженнях уже через 6 місяців від початку лікування, $p < 0,05$. Бал шкали «рухливість» опитувальника ЯЖ FAMS зріс з 11(5,5; 16) до 17(13,5; 24,5), $p < 0,05$. Таким чином, отримані результати показали доцільність використання фінголімоду при лікуванні КП та втоми у хворих на РС.

При лікуванні пацієнтів з РС АЛК відзначено достовірне покращення церебральних функцій хворих за оцінкою FS, J. Kurtzke, за допомогою яких визначали пам'ять, увагу, настрій (бал понизився з $1,2 \pm 0,1$ до $0,8 \pm 0,1$, $p < 0,05$). Застосування АЛК позитивно впливало на швидкість обробки інформації (бал тесту PASSAT 2 зріс з $29,7 \pm 2,5$ до $38,2 \pm 2,8$) та на збільшення частки осіб без ознак лобної дисфункції за FAB (з 40% до 68%), що свідчило про покращення мислення в обстежених, $p < 0,05$. Виявлено покращення показників ЯЖ пацієнтів, а саме рухової активності за даними EuroQol-5D та FAMS, шкали «мислення і втома» за FAMS, самооцінки стану здоров'я за ВАШ та зменшення больових відчуттів та нездужання за EuroQol-5D, $p < 0,05$. Отримані дані доводять доцільність використання АЛК у комплексному лікуванні хворих на РС з метою покращення КП.

Оцінено вплив комбінованого препарату фолієвої кислоти та калію йодиду (йодофолу) на прояви втоми у пацієнтів з РС. Отримані результати дослідження показали, що після лікування йодофолом зменшилися середні бали шкали MFIS (з $39,9 \pm 1,8$ до $32,4 \pm 2,8$) та вираженості втоми за шкалою FDS (з $3,9 \pm 0,4$ балів до $2,8 \pm 0,3$), а також частка осіб з тяжким ступенем втоми (з 45% до 10%), $p < 0,05$. Проведене дослідження свідчить про доцільність призначення йодофолу хворим на РС при наявності в клінічній картині захворювання проявів втоми.

Таким чином, у представлений роботі вперше визначили нові біомаркери, які дозволяють оцінити стан запальних та нейродегенеративних процесів при РС, а також дослідили їх зв'язок з особливостями клінічного перебігу захворювання. Виявили зв'язок нейропсихологічних порушень, втоми із рівнем знайдених біомаркерів та дослідили нові шляхи їх корекції.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі подано новий підхід щодо покращення діагностики та ефективності лікування хворих на РС шляхом аналізу особливостей його перебігу з урахуванням показників рівня автоантитіл сироватки крові до гістону H1, ОБМ та каталітичної активності абзимів сироватки крові.

2. У хворих на РС зі значною частотою зустрічалися КП (78,46%, $p < 0,01$ у порівнянні з практично здоровими особами). Найбільш вираженими виявилися порушення швидкості обробки інформації, об'єму уваги, здатності до концептуалізації, простої і складної реакції вибору ($p < 0,01$), динамічного праксису, плинності мови ($p < 0,05$). Депресивні розлади були зафіксовані у 41,54% пацієнтів з РС, а втома – у 89,33% ($p < 0,01$).

Кращі показники когнітивних функцій корелювали з наявністю зайнятості, інтелектуального характеру праці, вищої освіти у пацієнтів, молодшим віком, дебютом захворювання, а гірші показники – з наявністю ВП РС, тяжкого ступеня

інвалідизації, значних порушень пірамідної, координаторної систем, функцій черепних нервів, тяжкістю при пересуванні, наявністю депресії, втоми ($p < 0,05$). На показники ЯЖ впливали розлади швидкості обробки інформації, вербальної пам'яті, уваги, семантичної категорії плинності мови, динамічного праксису і здатності до концептуалізації ($p < 0,05$).

3. У сироватці крові хворих на РС виділили АТ класу IgG до гістону Н1 та ОБМ ($p < 0,01$ щодо практично здорових осіб). Спорідненість авто-АТ до гістону Н1, а також їх рівень у сироватці крові значно вищі в порівнянні зі спорідненістю цих же зразків щодо ОБМ ($0,32 \pm 0,02$ ум.од. проти $0,26 \pm 0,02$ ум.од., $p < 0,05$). Більш високий рівень анти-гістон Н1 АТ у сироватці крові, на відміну від анти-ОБМ АТ, супроводжувався гіршими показниками таких неврологічних та нейропсихологічних порушень, як розлади стовбурових функцій, здатності до пересування, ознаки лобної дисфункції, дефіцит об'єму уваги, розлади фонологічної категорії плинності мови, соматичний еквівалент депресії ($p < 0,05$).

4. Високий рівень анти-гістон Н1 АТ спостерігали при тяжкому ступені інвалідизації, значних проявах неврологічного дефіциту (за усіма функціональними системами J. Kurtzke), КП (ознаках лобної дисфункції, розладах плинності мови, уваги, здатності до концептуалізації), втоми (за шкалами FSS і FDS), депресії (внаслідок соматичного еквіваленту) та погіршенні показників ЯЖ (EuroQol-5D індексу, повсякденної активності, шкал FAMS «загальне благополуччя», «рухливість»), $p < 0,05$. Визначення рівня даних АТ служить біомаркером не тільки запальних та нейродегенеративних процесів при цьому захворюванні, але й визначає динаміку неврологічного дефіциту та активність його перебігу.

5. Анти-ОБМ АТ виявлялися вже в дебюті РС ($0,19 \pm 0,07$ ум.од. проти $0,04 \pm 0,01$ ум.од. у контрольній групі), $p < 0,01$. Для хворих з високим рівнем анти-ОБМ АТ у сироватці крові були характерними значна частота загострень при РР РС ($1,5 \pm 0,27$ при високому рівні АТ, $0,58 \pm 0,12$ – середньому і $0,58 \pm 0,13$ – низькому), виражені прояви неврологічного дефіциту (порушення функцій зору, тазових органів, пірамідної, чутливої та координаторної систем), КП (розлади динамічного праксису, семантичної категорії плинності мови, здатності до концептуалізації), втоми (за шкалами FSS, FDS, MFIS) та гірші показники ЯЖ (за опитувальником FAMS та його шкалами «рухливість», «симптоми» і «загальне благополуччя»), $p < 0,05$. Виявлені зміни свідчать про те, що анти-ОБМ АТ відіграють важливу роль у патогенезі РС і слугують додатковим маркером тяжкості клінічного перебігу неврологічних порушень, втоми та розладів деяких когнітивних функцій.

6. IgG, очищені із сироватки крові хворих на РС, володіли здатністю руйнувати ОБМ і, в окремих осіб, гістон Н1. Каталітичні властивості Ig щодо гістону Н1, ймовірно, залежали від клінічних характеристик РС, зокрема від РР типу перебігу та наявності загострень патологічного процесу. Виявлені каталітичні властивості Ig є важливими у патогенезі РС, підтримують автоімунні процеси, а визначення абзимів до гістону Н1 можна вважати маркером активності перебігу РР РС.

7. Застосування препарату імуномодулюючої терапії фінголімоду протягом року сприяло пониженню частоти загострень, покращувало здатність до

концептуалізації, зорову пам'ять, «рухливість» як складову ЯЖ (за FAMS) та зменшувало прояви втоми у пацієнтів з РР РС ($p < 0,05$).

Лікування АЛК позитивно впливало на швидкість обробки інформації, зменшувало прояви лобної дисфункції та покращувало такі показники ЯЖ, як «рухливість», «мислення і втома» (за FAMS), наявність больових відчуттів і нездужання, самооцінка стану здоров'я (за EuroQol-5D) у хворих з РР РС ($p < 0,05$).

Застосування комбінованого препарату фолієвої кислоти та калію йодиду (йодофолу) протягом трьох місяців виявилось ефективним при лікуванні втоми пацієнтів з РР РС: знижувався середній бал шкали MFIS, вираженість втоми за шкалою FDS та зменшилася частка осіб з тяжким ступенем втоми ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для кращої оцінки стану хворих на РС та об'єктивізації ефективності лікувальних заходів поряд зі загальноприйнятим клініко-неврологічним обстеженням доцільно визначати показники когнітивних функцій, депресивних проявів, втоми та якості життя.

2. Для діагностики РС, визначення ступеня тяжкості і характеру перебігу захворювання рекомендується проводити комплексне клінічне обстеження хворих та імунологічне дослідження рівня IgG до гістону H1 у сироватці крові. Виявлення анти-гістон H1 АТ у сироватці крові пацієнтів доцільно використовувати як діагностичний біомаркер клінічного перебігу РС, а також як біомаркер запальних та нейродегенеративних патологічних процесів при цьому захворюванні. Високий рівень анти-гістон H1 АТ вказує на несприятливий перебіг РС та є ймовірним предиктором розвитку та прогресування нейропсихологічних порушень.

3. З метою оцінки тяжкості КП та втоми рекомендується визначення анти-ОБМ АТ у сироватці крові хворих на РС.

4. У схему комплексного лікування пацієнтів з РС доцільно включати препарати, які не лише сповільнюють прогресування неврологічного дефіциту, але й покращують показники когнітивних функцій, втоми та якості життя. Рекомендовано призначати фінголімод та препарати метаболічної терапії АЛК і йодофол, як ефективні засоби терапії РС.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кирилюк С.Я. Когнітивна дисфункція в патогенезі розсіяного склерозу / С.Я. Кирилюк // Український неврологічний журнал. – 2012. – №2 (23). – С. 28-36.

2. Кирилюк С.Я. Сучасні погляди на лікування когнітивних порушень при розсіяному склерозі (Огляд літератури) / С.Я. Кирилюк // Український вісник психоневрології. – 2012. – том 20, вип.4 (73). – С. 13-16.

3. Негрич Т.І. Роль симптоматичної терапії антиоксидантного спрямування в лікуванні хворих на розсіяний склероз / Т.І. Негрич, С.Я. Кирилюк, С.К. Євтушенко, І.В. Хубетова // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. – №5(59). – С. 81-87. *(Дисертант провела аналіз даних літератури, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення роботи).*

4. Негрич Т.І. Механізми виникнення і способи лікування синдрому втоми при розсіяному склерозі / Т.І. Негрич, С.Я. Кирилюк // Український неврологічний журнал. – 2013. – №3, (28). – С. 32-37. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клінічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення роботи).*

5. Мироновский С.Л. Анти-гистон Н1 IgG-антитела как потенциальные маркеры диагностики течения рассеянного склероза / С.Л. Мироновский, Т.И. Негрич, С.Я. Кирилюк, Р.С. Стойка, Ю.Я. Кит / Нейроиммунология. – 2013. – Том XI, № 3-4. – С. 18-23. *(Дисертант самостійно провела клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів дослідження).*

6. Кирилюк С.Я. Роль автоантитіл до основного білка мієліну та гістону Н1 у патогенезі нейропсихологічних розладів у хворих на розсіяний склероз / С.Я. Кирилюк, Т.І. Негрич, Р.С. Стойка, Ю.Я. Кит // Український неврологічний журнал. – 2014. – №3-4. – С. 48-54. *(Дисертант самостійно здійснила аналіз даних літератури, клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів дослідження та оформлення роботи).*

7. Кирилюк С.Я. Автоантитіла класу IgG до основного білка мієліну та гістону-Н1 як нові біологічні маркери розсіяного склерозу / С.Я. Кирилюк, Т.І. Негрич, Р.С. Стойка, Ю.Я. Кит // Міжнародний неврологічний журнал. – 2014. – №5 (67). – С. 19-26. *(Дисертант провела аналіз даних літератури, клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення роботи).*

8. Негрич Т.І. Патогенетична корекція фінголімодом розладів неврологічних та нейропсихологічних функцій у хворих на розсіяний склероз / Т.І. Негрич, С.Я. Кирилюк // Міжнародний неврологічний журнал. – 2014. – №1(63). – С. 159-167. *(Дисертант провела аналіз даних літератури, клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, оформлення роботи).*

9. Кирилюк С.Я. Когнітивні порушення у хворих на розсіяний склероз та їх залежність від соціальних і демографічних чинників / С.Я. Кирилюк // Український неврологічний журнал. – 2015. – №1 (34). – С. 56-65.

10. Кирилюк С.Я. Оцінка ефективності впливу комбінованого препарату фолієвої кислоти та калію йодиду (йодофолу) на синдром втоми у хворих на розсіяний склероз / С.Я. Кирилюк, Т.І. Негрич // Матеріали конференції «Актуальные вопросы клинической нейрофармакологии». – Киев, 2013. – С. 133. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клінічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку результатів дослідження).*

11. Негрич Т.І. Вивчення впливу фінголімоду на когнітивні порушення та якість життя хворих на розсіяний склероз / Т.І. Негрич, С.Я. Кирилюк, // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи», присвяченої 110-річчю заснування кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Київ, 2013. – С. 119-120. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, оформлення тез).*

12. Кирилюк С.Я. Альфа-ліпоєва кислота як ефективний засіб симптоматичної терапії розсіяного склерозу / С.Я. Кирилюк, Т.І. Негрич // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи», присвяченої 110-річчю заснування кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Київ, 2013. – С. 141. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клінічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення роботи та формулювання висновків).*

13. Негрич Т.І. Вивчення впливу фінголімоду на вираженість синдрому втоми у хворих на розсіяний склероз / Т.І. Негрич, С.Я. Кирилюк // Тези доповідей національного конгресу «Людина та ліки – Україна». – Київ, 2014. – С. 22. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку і аналіз результатів дослідження).*

14. Кирилюк С.Я. Стан когнітивних функцій у хворих на розсіяний склероз / С.Я. Кирилюк, Т.І. Негрич // Матеріали другого міжнародного конгресу «Всеукраїнський форум нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи». – Дніпропетровськ, 2014. – С. 15. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клінічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення тез та формулювання висновків).*

15. Кирилюк С.Я. Синдром патологічної втоми у хворих на розсіяний склероз / С.Я. Кирилюк, Т.І. Негрич // Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». – Івано-Франківськ, 2014. – С. 24-25. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клінічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення тез та формулювання висновків).*

16. Кирилюк С.Я. Оцінка якості життя у хворих на розсіяний склероз / С.Я. Кирилюк, Т.І. Негрич // Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». – Івано-Франківськ, 2014. – С.25-26. *(Дисертант самостійно провела аналіз літературних даних, здійснила клінічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення тез та формулювання висновків).*

17. Негрич Т.І. Синдром втоми при розсіяному склерозі: патофізіологія та способи лікування / Т.І. Негрич, С.Я. Кирилюк // Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи». – Київ, 2014. – С. 111. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клінічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення тез та формулювання висновків).*

18. Патент на корисну модель 102459 Україна, МПК G01N 33/53. Спосіб діагностики та визначення тяжкості перебігу розсіяного склерозу / Негрич Т.І., Кирилюк С.Я., Стойка Р.С., Кіт Ю.Я.; заявник і патентовласник Львів. націонал. мед. у-тет. – № u201505278; заявл. 28.05.2015; опубл. 26.10.2015, Бюл. №20. – 4 с. *(Дисертант самостійно здійснила аналіз даних літератури, патентний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення роботи).*

АНОТАЦІЯ

Кирилюк С.Я. Клініко-патогенетичні особливості розсіяного склерозу та вивчення ефективності сучасних методів його 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.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностичної тактики та оптимізації лікування хворих на розсіяний склероз на підставі даних комплексного імунологічного та нейропсихологічного дослідження. Вивчені особливості когнітивних функцій у пацієнтів з РС з урахуванням клініко-демографічних характеристик, емоційного стану, вираженості втоми в обстежених та вплив виявлених когнітивних порушень на якість життя. Встановлено, що когнітивні розлади, а також втома та депресія зі значною частотою зустрічалися у хворих на РС. Проведено дослідження значення автоантитіл класу IgG сироватки крові пацієнтів з РС до гістону H1 та основного білка мієліну в патогенезі РС. Виявлено, що рівень антитіл до гістону H1 у сироватці крові значно вищий в порівнянні з рівнем основного білка мієліну. Встановлено, що анти-гістон H1 АТ можуть відігравати важливу роль у патогенезі РС та слугувати діагностичним маркером перебігу як неврологічних, так і нейропсихологічних порушень. Розроблено схему можливої участі анти-гістон H1 АТ у розвитку та прогресуванні запальних і нейродегенеративних процесів при РС. Рівень анти-ОБМ АТ у сироватці крові хворих пов'язаний переважно із вираженістю неврологічного дефіциту та втоми. Встановлено, що IgG, очищені із сироватки крові хворих на РС, володіли здатністю гідролізувати основний білок мієліну і, в окремих осіб, гістон H1. Доведено ефективність застосування фінголімоду, альфа-ліпоєвої кислоти та йодофолу при лікуванні когнітивних порушень та втоми в пацієнтів з РС.

Ключові слова: розсіяний склероз, когнітивні порушення, депресія, втома, якість життя, антитіла, гістон H1, основний білок мієліну, абзими, лікування.

АННОТАЦИЯ

Кирилюк С.Я. Клинико-патогенетические особенности рассеянного склероза и изучение эффективности современных методов его лечения. - Рукопись.

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

Диссертация посвящена совершенствованию диагностической тактики и оптимизации лечения больных рассеянным склерозом на основании данных комплексного иммунологического и нейропсихологического исследования.

Изучены особенности когнитивных функций у пациентов с РС с учетом клинико-демографических характеристик, показателей эмоционального состояния, утомляемости у обследованных и влияние обнаруженных когнитивных нарушений на качество жизни. Установлено, что когнитивные расстройства, депрессия и утомляемость со значительной частотой встречались у больных РС. На основе корреляционного анализа установлено, что лучшие показатели когнитивных

функций связаны с наличием занятости, интеллектуального характера труда, младшего возраста, высшего образования у пациентов, дебюта заболевания, а худшие – с наличием вторично-прогрессирующего течения РС, тяжелой инвалидизации, значительных расстройств пирамидной, координаторной систем, сложностей при передвижении, депрессии и утомляемости. Наличие когнитивных нарушений ухудшали показатели качества жизни.

Проведено исследование значения аутоантител сыворотки крови больных к гистону H1 и основному белку миелина (ОБМ) в патогенезе РС. Установлено, что в сыворотке крови больных РС присутствуют аутоантитела класса IgG к гистону H1 и ОБМ, независимо от возраста пациентов, длительности заболевания, степени инвалидизации, наличия стадии обострения или ремиссии при рецидивирующе-ремитирующем течении РС. Уровень антител к гистону H1 был значительно выше по сравнению с ОБМ. Выраженность неврологического дефицита, когнитивных нарушений, депрессивных проявлений, в большей степени, связана с ростом уровня анти-гистон H1 АТ в сыворотке крови пациентов с РС. Практически в равной степени уровни анти-гистон H1 и анти-ОБМ АТ зависели от показателей утомляемости и качества жизни. Уровень анти-ОБМ АТ связан с частотой обострений при рецидивирующе-ремитирующем РС и играл роль при дебюте болезни. Установлено, что анти-гистон H1 АТ участвуют в патогенезе РС и могут служить биомаркерами, позволяющими оценить состояние воспалительных и, вероятно, нейродегенеративных процессов при РС, а также биомаркером для диагностики и установления активности его клинического течения. Обнаружено, что IgG, очищенные из сыворотки крови пациентов с РС имели способность разрушать ОБМ и, у отдельных лиц, гистон H1.

Доказана эффективность применения финголимода, альфа-липоевой кислоты и комбинированного препарата фолиевой кислоты и калия йодида (йодофола) в лечении когнитивных нарушений и утомляемости у пациентов с РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, депрессия, утомляемость, качество жизни, антитела, гистон H1, основной белок миелина, абзимы, лечение.

SUMMARY

Kyryliuk S.Y. Clinical and pathogenetic features of multiple sclerosis and study of the effectiveness of modern methods of treatment. – Manuscript.

Thesis for the scientific degree of candidate of medical sciences, speciality 14.01.15– nervous diseases. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine. – Kyiv, 2016.

The dissertation is dedicated to improvement of diagnostics and treatment of patients with multiple sclerosis (MS) based on results of a comprehensive immunobiological and neuropsychological research.

The features of cognitive functions of patients with MS considering their clinical and demographic characteristics, emotional state, severity of fatigue, and impact of the identified cognitive impairment on the quality of life were examined. Cognitive impairment, fatigue and depression were frequently found in patients suffering from MS. The role of class IgG antibodies to histone H1 and to myelin basic protein (MBP) in the

serum of patients with MS was explored. It was discovered that the affinity of the serum antibodies to histone H1 is significantly higher compared to their affinity to MBP. It was found that anti-histone H1 antibodies may play an important role in the pathogenesis of MS and serve as a diagnostic and prognostic marker of neurological and neuropsychological disorders. The scheme of possible involvement of anti-histone H1 antibodies in the development and progress of inflammatory and neurodegenerative processes in MS was elaborated. Level of anti-MBP antibodies in the blood serum of patients mainly depended on the severity of neurological deficit and fatigue. It was established that IgG isolated from the serum of patients with MS had the capacity to hydrolyze the MBP, and, in some cases, histone H1. The administration of fingolimod, alpha lipoic acid and yodofol in treatment of cognitive disturbances and fatigue in patients with MS was proven to be effective.

Keywords: multiple sclerosis, cognitive impairments, depression, fatigue, quality of life, antibodies, histone H1, myelin basic protein, abzymes, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛК – альфа-ліпоєва кислота

Анти-гістон H1 АТ – антитіла до гістону H1

Анти-ОБМ АТ – антитіла до основного білка мієліну

АТ – антитіла

ВАШ – візуально-аналогова шкала оцінки якості життя

ВП РС – вторинно-прогресуючий перебіг розсіяного склерозу

ІМТ – імуномодуюча терапія

ІЕА – імуноензимний аналіз

КП – когнітивні порушення

ОБМ – основний білок мієліну

ПП РС – первинно-прогресуючий перебіг розсіяного склерозу

РР РС – рецидивуючо-ремітуючий перебіг розсіяного склерозу

РС – розсіяний склероз

ум.од. – умовні одиниці

ЯЖ – якість життя

EDSS – Expanded Disability Status Scale (розширена шкала ступеня інвалідизації)

EuroQol-5D – EuroQuality of life-5 Dimensions (Європейський опитувальник якості життя)

Ig – імуноглобуліни

IgG – імуноглобуліни класу G

FAB – Frontal assessment battery (батарея тестів лобної дисфункції)

FAMS – Functional Assessment of Multiple Sclerosis (Функціональна оцінка розсіяного склерозу)

FDS – Fatigue Descriptive Scale (шкала, що описує втоми)

FS – Functional System (шкала ураження функціональних систем за J. Kurtzke)

FSS – Fatigue Severity Scale (шкала вираженості втоми)

MFIS – Modified Fatigue Impact Scale (модифікована шкала впливу втоми)

PASAT – Paced auditory serial addition test (покроковий слуховий серійний тест на додавання)