

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

МАЛИК СВІТЛАНА ЛЕОНІДІВНА

УДК: 616.832-004.2:614.253.8(477.44):577.16

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МНОЖИННОГО СКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ
ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ З УРАХУВАННЯМ РІВНЯ
ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ВІТАМІНУ D₃**

14.01.15 – нервові хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Московко Сергій Петрович**, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри нервових хвороб з курсом нейрохірургії та післядипломної освіти лікарів

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Слободін Тетяна Миколаївна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, професор кафедри неврології №1;

доктор медичних наук, професор **Шкробот Світлана Іванівна**, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології.

Захист дисертації відбудеться «__»_____2016 р. о __ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.613.01 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

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

Автореферат розісланий « 17 » жовтня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. В. Клименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Множинний склероз (МС) – хронічне прогресуюче демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, що в більшості випадків має хвилеподібний, рідше – неухильно прогресуючий перебіг (Шкробот С. І., та співавт., 2006; Petersen G. et al., 2014; Flachenecker P. et al., 2014; Russell W., 2014), та є однією з найбільш частих причин інвалідизації осіб молодого віку (Московко С. П. та співавт., 2012, Слободин Т. Н., 2012; Булеца Б. А. та співавт., 2013; Гудзенко Г. В., 2013; Колосинська О. О., 2013).

У деяких центральних і західних областях України частота виявлення МС на 100 тис. населення в 3-5 разів більша, ніж у південно-східному регіоні (Гудзенко Г. В., 2013; Оринчак Л. Б., 2013). Тому обговорюється зв'язок МС із чинниками зовнішнього середовища: складом води, ґрунту (недостатній вміст мікроелементів); якістю продуктів харчування (вживання в їжу великої кількості тваринних жирів); освітленням тощо (Milo R. et al., 2010; Ascherio A., 2013; Konikowska K. et al., 2014; Goodin D.S., 2014). Важливе значення в етіології захворювання надається вітаміну D (Harandi A. et al., 2014; Delvin E. et al., 2014). Останніми роками МС стали відносити до групи захворювань, розвиток яких асоціюють з дефіцитом вітаміну D (Ascherio A. et al., 2014; Duan S. et al., 2014). На думку групи дослідників, генетична варіація, котра знижує концентрацію вітаміну D в організмі, пов'язана з розвитком МС (Cierny D. et al., 2014). Водночас, вивчення впливу факторів ризику появи дефіциту вітаміну D на розвиток множинного склерозу є предметом активного обговорення і може мати регіональні відмінності, які пов'язані з етно-географічними та популяційними особливостями.

Встановлено, що вітамін D чинить як імунорегуляторний, так і модулюючий ефект завдяки своїй протизапальній імунній активності і частково підвищує функціональну спроможність регуляторних Т-клітин (Munger K. L. et al., 2014). В даному контексті актуальним є вивчення впливу рівнів забезпеченості вітаміном D на клінічні характеристики МС із розкриттям патогенезу та прогнозу захворювання. Так, результати проспективних і ретроспективних досліджень останніх років демонструють, що ризик рецидиву МС нижчий при більш високому сироватковому рівні 25(OH)D, причому останній корелює зі ступенем інвалідизації при прогресуючих формах (Ueda P. et al., 2014). Існують дані про сезонні коливання кількості вогнищ з накопиченим гадолінієм на МР-томограмах і про зворотний взаємозв'язок активності процесу та сироваткового рівня 25(OH)D на популяційному рівні. Тому питанням протекторної ролі вітаміну D в розвитку МС присвячені численні дослідження (Tizaoui K. et al., 2014; Ueda P. et al., 2014). Проте залишається не вивченою кінцева ефективність додавання вітаміну D₃ до стандартної терапії (що модифікує перебіг хвороби), потребує уточнення вплив

холекальциферолу на окремі симптоми та віддалені наслідки захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з курсом нейрохірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова «Клініко-епідеміологічна характеристика основних захворювань нервової системи в Подільському регіоні України» (номер державної реєстрації 0196U004916), в реалізації якої дисертант є відповідальним співвиконавцем.

Мета дослідження – удосконалити діагностичний підхід та підвищити ефективність лікування та прогнозу у хворих на множинний склероз на основі аналізу особливостей перебігу та динаміки неврологічного дефіциту з урахуванням показників рівня забезпеченості вітаміном D₃.

Завдання дослідження:

1. Уточнити наявність факторів ризику розвитку дефіциту вітаміну D та дослідити їх ймовірний зв'язок із ризиком розвитку множинного склерозу в популяції Вінницької області.

2. Вивчити вплив рівня забезпеченості вітаміном D у хворих на множинний склероз на клінічні характеристики захворювання в досліджуваній популяції.

3. Визначити вплив сироваткових рівнів 25-гідрокси-холекальциферолу та сонячної експозиції на ступінь прояву втоми, психоемоційних симптомів, функціональних та когнітивних порушень у пацієнтів із множинним склерозом у популяції Вінницької області.

4. Дослідити достовірний вплив на перебіг множинного склерозу річного курсу компенсації дефіциту обміну 25-гідрокси-холекальциферолу за допомогою офіційного препарату холекальциферолу (вітаміну D₃).

5. Оцінити динаміку когнітивних та емоційних порушень, розладів ходи та показників якості життя під впливом самостійної терапії вітаміном D₃ та в комплексі із засобами, що модифікують перебіг множинного склерозу.

Об'єкт дослідження: множинний склероз в залежності від забезпеченості вітаміном D₃.

Предмет дослідження: перебіг МС в залежності від стану обміну 25-гідрокси-холекальциферолу, фактори ризику розвитку дефіциту вітаміну D, показники змін неврологічного статусу, магнітно-резонансно-томографічні зміни, втоми, психоемоційні симптоми, когнітивні порушення, функція ходи, якість життя, способи лікування хворих на МС із застосуванням офіційних препаратів вітаміну D.

Методи дослідження: загальноклінічний, клініко-неврологічний, інструментальні (магнітно-резонансна томографія головного мозку – МРТ, система GAITRite), лабораторний (визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові), математичний (статистичний аналіз даних).

Наукова новизна отриманих результатів. Внаслідок проведеного дослідження, отримані нові дані щодо особливостей перебігу та динаміки

неврологічного дефіциту в залежності від показників рівня забезпеченості вітаміном D₃ у популяційній когорті хворих на МС.

Досліджені наявність факторів ризику розвитку дефіциту вітаміну D в дитячому та підлітковому віці та їх вплив на ризик розвитку МС у дорослому віці в популяції Вінницької області.

Вперше вивчені та проаналізовані взаємозв'язки рівня забезпеченості вітаміном D із клінічними характеристиками МС (активністю, типом перебігу захворювання, індексом прогресування) у мешканців Подільського регіону України.

На підставі комплексного дослідження з використанням клінічного, тестових та інструментальних методів отримано детальні дані стосовно впливу сироваткових рівнів 25(OH)D й сонячної експозиції на ступінь прояву втоми, психоемоційних симптомів, функціональних та когнітивних порушень у пацієнтів з МС у популяції Вінницької області.

Встановлено зниження частоти рецидивів МС на 21,2% та частки пацієнтів з нейровізуалізаційною активністю захворювання на 23,9% у випадках застосування холекальциферолу як доповнення до лікування імуномодулюючими препаратами. Доведено достовірний вплив річного курсу компенсації дефіциту обміну 25(OH)D за допомогою офіційних препаратів вітаміну D₃ на збереження стабільності неврологічного стану впродовж однорічного періоду спостереження.

Доповнено уявлення про вплив вітаміну D₃ на окремі симптоми МС та якість життя хворих.

Вперше вивчено вплив терапії вітаміном D₃ самотійно та в комплексі з засобами, що модифікують перебіг захворювання, на динаміку розладів ходи, когнітивних та емоційних порушень у хворих на множинний склероз.

Практичне значення отриманих результатів. Дослідження присутності та частоти виявлення основних факторів ризику розвитку дефіциту вітаміну D у хворих на МС у популяції Вінницької області може стати основою у плануванні та практичній реалізації цільових програм лікувально-діагностичної допомоги хворим на регіональному рівні.

На основі проведених досліджень встановлено, що всі хворі на МС мають знижений вміст 25(OH)D в сироватці крові. Виявлення дефіциту вітаміну D, оцінка ризику його виникнення та обтяжуючих супутніх факторів може позначитися на виборі подальшої терапії та загальному веденні хворих.

Продемонстрована в роботі роль дефіциту холекальциферолу в посиленні втоми, когнітивної дисфункції, депресивних розладів та його вплив на перебіг МС має привернути увагу фахівців до необхідності компенсації сироваткового рівня 25(OH)D як важливої складової поліпшення якості життя хворих.

Доведена ефективність призначення хворим на МС офіційних препаратів вітаміну D як доповнення до лікування імуномодулюючими препаратами, що дозволило поліпшити результати протирецидивного лікування та якість життя хворих.

Впровадження результатів дослідження. Основні наукові та практичні результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес Вінницької обласної психоневрологічної лікарні імені академіка О. І. Ющенка, Вінницького обласного центру множинного склерозу та споріднених демієлінізуючих захворювань, неврологічного відділення І міської клінічної лікарні м. Вінниці, неврологічного відділення Міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, неврологічної служби Вінницької області та в навчальний процес на кафедрі нервових хвороб з курсом нейрохірургії та післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Особистий внесок пошукача. Дисертація є особистою роботою дисертанта. Автором самостійно проведений аналіз наукової літератури, інформаційно-патентний пошук за темою дисертаційної роботи, створена та започаткована методика реєстру МС у Вінницькій області. Разом із науковим керівником, доктором медичних наук, професором Московко Сергієм Петровичем сформульовані мета та завдання дослідження, розроблений дизайн дослідження, обговорені отримані результати. Автором особисто проведені епідеміологічні дослідження з детальним аналізом отриманих даних, збір матеріалу для когортного та клінічного дослідження. Практична частина клінічних досліджень та лікування пацієнтів з МС проведені дисертантом самостійно. Власноруч проведені детальний статистичний аналіз й аналіз отриманих результатів, їх упорядкування у вигляді таблиць та графічних зображень. Особисто автором написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, забезпечене їх висвітлення в періодичних виданнях та впровадження до клінічної практики.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені в доповідях на Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні аспекти в клінічній неврології» (Івано-Франківськ, 2015 р.), II Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених «Новітні тенденції в медицині і фармації, ВІМСО 2015» (Чернівці, 2015 р.), VI міжнародній науково-практичній конференції молодих учених «Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини» (Вінниця, 2015 р.), науково-практичній конференції за міжнародної участі «14-е чтення ім. В. В. Подвысоцкого» (Одеса, 2015 р.), Streszczenia doniesien na Miedzynarodowa Naukowa Konferencje «Interdyscyplinarne oblicza medycyny» (Uzgorod, 2015 р.), засіданнях Асоціації неврологів Вінницької області (м. Вінниця, 2014-2015 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковані 10 наукових робіт. Серед них: 6 статей у фахових наукових виданнях, зокрема, 3 – у виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 3 – у виданнях, які включені до наукометричних баз даних, 4 – тези в збірниках конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 177 сторінках друкованого тексту, з яких 125 сторінок становлять основний зміст, і складається зі вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому матеріалам та методам дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення

результатів, висновків, практичних рекомендацій. Бібліографічний список джерел містить 249 посилань (40 – кирилицею та 209 – латиною). Робота ілюстрована 45 таблицями та 19 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для виконання сформульованих завдань нами було обстежено 188 хворих на множинний склероз (109 пацієнтів взяли участь в аналітичному епідеміологічному дослідженні, 79 – в когортному). Дослідження проводилося в умовах Вінницького обласного науково-практичного центру МС та споріднених демієлінізуючих захворювань, що створений на базі кафедри нервових хвороб ВНМУ імені М. І. Пирогова та КЗ «Вінницька обласна психоневрологічна лікарня імені академіка О. І. Ющенка».

Організація дослідження ґрунтувалася на положеннях Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association – WMA). Від усіх учасників дослідження було отримано інформовану згоду на участь за погодження Комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 10 від 12 листопада 2015 р.).

Дослідження здійснювалося в три етапи. Перший етап передбачав проведення аналітичного епідеміологічного дослідження для з'ясування популяційних тенденцій щодо частоти виявлення дефіциту вітаміну D, закономірностей річної та сезонної динаміки показників його обміну та уточнення факторів ризику виникнення зниженої забезпеченості вітаміном D у хворих на МС у досліджуваному регіоні.

Другий етап мав на меті встановити вплив дефіциту вітаміну D на окремі симптоми МС, показники активності захворювання, параметри прогресування неврологічного дефіциту, зміни нейровізуалізаційних даних при МРТ-дослідженні головного мозку. Для цього було проведене проспективне когортне дослідження за участю 79 хворих із достовірним діагнозом МС.

Заключним етапом дослідження було вивчення переносимості та безпечності, достовірного впливу на перебіг МС річного курсу компенсації дефіциту обміну вітаміну D за допомогою офіційних препаратів вітаміну D. У ньому взяли участь 158 осіб з ремітуючо-рецидивуючим МС (РРМС) (нерандомізоване контрольоване клінічне дослідження), які спостерігалися на попередніх етапах дослідження. Хворих було розподілено на чотири групи, кожна з яких виконувала свою програму, однак обстеження було ідентичним.

Для вивчення наявності факторів ризику виникнення дефіциту вітаміну D та його імовірного впливу на розвиток МС у популяції хворих Вінницької області нами було проведене аналітичне епідеміологічне дослідження за методом «випадок – контроль». Із загальної кількості хворих шляхом випадкового відбору була відокремлена група із 109 (30 чоловіків, 79 жінок) хворих із достовірним діагнозом МС віком від 18 до 58 років (в середньому – $37,24 \pm 8,9$ року). З них переважна більшість мала типовий перебіг захворювання – ремітуючо-рецидивуючий та

вторинно-прогресуючий (75,2% та 17,4% випадків відповідно). Для хворих були підібрані 109 «парних» контролів (конкордантність за статтю, віком (± 5 років), національністю, місцем народження та проживання). Для збору інформації використовувався опитувальник для дослідження факторів ризику зовнішнього середовища при МС (A questionnaire for multinational case-control studies of environmental risk factors in multiple sclerosis (EnvIMS-Q) та епідеміологічний опитувальник (Oslo International Think-tank on MS Epidemiology), рекомендований Міжнародною робочою групою при Норвезькій Академії Науки та Письменності в Осло та валідизований російською мовою. Вони були доповнені нами питаннями стосовно факторів ризику розвитку дефіциту вітаміну D, наявної соматичної патології, а також питаннями, котрі відображають як фенотип шкіри, так і поведінковий стереотип щодо інсоляції, зокрема, респондентів опитували щодо реакції шкіри на сонце, особливостей та кольору засмаги, наявності сонячних опіків тощо. Була здійснена деталізація опитування респондентів за віковим принципом (0-6 років; 7-15 років; ≥ 15 років).

В когортному дослідженні взяли участь 79 (53 жінок, 26 чоловіків) хворих віком від 18 до 57 років (в середньому – $36,2 \pm 8,4$ року) з достовірним МС згідно критеріїв клінічного діагнозу McDonald (2010), котрі оглядалися впродовж 2014 року на амбулаторному прийомі, в стаціонарі та вдома. Переважна більшість хворих мала встановлений ремітуючо-рецидивуючий тип перебігу МС – 69 (87,3%), а інші 10 пацієнтів (12,7%) – вторинно-прогресуючий перебіг.

Визначення ступеня тяжкості неврологічного дефіциту проводилось за шкалою EDSS. Для оцінки комплексної функції рук використовувався тест 9-НРТ (9 Holes Plug Test), функція ніг досліджувалася за допомогою проби з ходою на фіксовану відстань (25 футів) і час виконання проби вимірюється в секундах (T25FW – Test 25-Foot Walk). Когнітивні функції досліджувалися за допомогою слухового тесту в поєднанні з усним пред'явленням числового ряду – PASAT-3 (Paced Auditory Serial Addition Test). Також для вивчення когнітивних порушень застосовувалася скринінгова методика MMSE (Mini Mental State Examination) M.F. Folstein et al. (1975). Крім того, учасники дослідження заповнювали анкети оцінки якості життя SF-36 (The MOS 36-item Short Form Health Survey), шкалу Гамільтона для оцінки тривоги (Hamilton Rating Scale for Anxiety – HARS) та депресії (Hamilton Rating Scale for Depression – HDRS), стандартну версію Модифікованої Шкали Втоми (Modified Fatigue Impact Scale – MFIS).

Функцію ходи досліджували за допомогою системи GAITRite®, виробництва США (CIR Systems Inc., Clifton, NJ). Для вивчення впливу додаткового моторного завдання на просторово-часові параметри ходи людини використовувався пристрій для оцінки здатності хворого стабілізувати положення рук. Пристрій являє собою дерев'яну основу довжиною 52,5 см та шириною – 13,5 см, на якій на висоті 8 см вмонтовані дві металеві перекладини довжиною 40 см на відстані 4 см. На перекладинах вільно розташовується пластмасова куля діаметром 5,7 см, масою 185,0 г. Обмежувачі на кінцях перекладин утримують кулю від падіння. Загальна

маса пристрою становить 1015,0 г.

Визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові здійснювалося за допомогою рідинної хроматографії з використанням стандартного комерційного набору реактивів «25-OH-VITAMIN D» («Agilent Technologies», США) згідно інструкцій фірми-виробника. Рівень вітаміну D, менший за 50 нмоль/л, розглядався як дефіцит, значення від 50,1 до 74,9 нмоль/л розглядалися як недостатність, а показники від 75,0 до 200,0 нмоль/л розцінювалися як варіант норми.

Виходячи з даних когортного дослідження, на третьому, заключному, етапі наукової роботи було проведене вивчення показників переносимості та безпечності, достовірного впливу на перебіг МС річного курсу компенсації дефіциту обміну вітаміну D за допомогою офіційних препаратів вітаміну D. У дослідженні взяли участь 158 осіб з ремітуючо-рецидивуючим МС, які спостерігалися раніше. Їх було розподілено на чотири клінічні групи, що були зіставні за віком, статтю, тривалістю МС, рівнем EDSS. Групу I (контроль) склали 75 хворих з природним перебігом МС. До II групи увійшли 32 хворих, котрим був призначений Аквадетрим® Вітамін D₃ (дозою 4000 МО/добу (8 крапель) наприкінці осені та взимку, 500-1500 МО/добу (1-3 краплі) навесні та влітку). В III групі, чисельністю 29 осіб, пацієнти отримували імуномодуляторну терапію β-інтерфероном-1a (дозою 30 мкг, внутрішньом'язово 1 раз на тиждень) чи глатирамеру ацетатом (дозою 20 мг, підшкірно 1 раз на день) та Аквадетрим® Вітамін D₃ в зазначених вище дозах. Оскільки вплив окремих різновидів такої терапії на перебіг МС, а саме: на частоту загострень і, як вважають, на активність запального компоненту хвороби – є приблизно однаковим, ми не ділили групи хворих на підгрупи за типом лікувального агента. Пацієнти IV групи з 22 хворих отримували імуномодуляторну терапію (β-інтерферони чи глатирамеру ацетат) згідно існуючих рекомендацій.

Хворим на МС, які відповідали критеріям включення до груп дослідження, було запропоноване стандартне клініко-неврологічне дослідження з використанням шкал EDSS, MFIS, MMSE, SF-36, шкал Гамільтона для оцінки депресії та тривоги, дослідження функцій ходи, МРТ-дослідження. В усіх групах проводився моніторинг наявності та частоти клінічно зафіксованих загострень МС, у II та III групах – моніторинг функції нирок (рівня креатиніну) та рівня кальцію в сироватці крові. Повторне обстеження, ідентичне первинному, проводилося через 12 місяців. Всі пацієнти завершили дослідження відповідно протоколу.

Стандартне МРТ дослідження головного мозку було проведене впродовж двох тижнів до початку дослідження або під час первинного візиту та впродовж двох тижнів після завершення дослідження або під час кінцевого візиту. Використовувався апарат «Gyrosan Intera – 0,5 T» з напругою магнітного поля 0,5 Тл («Phillips», Нідерланди) з виконанням зрізів головного мозку в аксіальній, фронтальній та сагітальній площинах (товщина зрізу – 6 мм). Для контрастного посилення нових вогнищ використовувалися препарати гадолінію.

Отримані в процесі дослідження дані аналізувалися за допомогою статистичних методів з використанням пакету програм SPSS 20 (©SPSS Inc.).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведеного нами дослідження продемонстрували наявність підвищення ризику розвитку МС на 7,04% у осіб, що народилися в квітні в порівнянні з тими, котрі народилися в листопаді (СШ: 21,38; ДІ: [2,31-197,8]; $p=0,001$). Певний інтерес викликав той факт, що в групі хворих на МС достовірно меншою була кількість людей, котрі влітку більшість часу перебували на сонці та засмагали у віці від 0 до 6 років (СШ: 0,43; ДІ: [0,249-0,763]), від 7 до 15 років (СШ: 0,36; ДІ: [0,208-0,626]) та від 15 років до початку захворювання (СШ: 0,43; ДІ: [0,247-0,745]), $p<0,001$. Подібна закономірність виявлена і щодо тривалості перебування на свіжому повітрі взимку. Таким чином, більша інсоляція, внаслідок більш тривалого перебування на свіжому повітрі влітку, асоціювалась із зниженням ризику розвитку МС, особливо у віці 7-15 років. Коригування на вплив тривалості перебування на свіжому повітрі взимку дещо вирівнювало ефект сонячної експозиції влітку (вік 7-15 років: СШ: 0,363; ДІ: [0,226-0,584], $p=0,001$).

Під час аналізу показників фенотипу шкіри було з'ясовано, що достовірних відмінностей між групами за кольором шкіри немає. Водночас, частка осіб, котрі засмагають важко і повільно, виявилася серед хворих на МС вищою, ніж в контрольній групі. Так, достовірно більше обстежуваних з МС повідомляли про можливість набуття ними лише світлих відтінків засмаги або реакцію шкіри на сонце у вигляді почервоніння без появи засмаги ($p=0,038$). Також хворі на МС більш схильні до виникнення опіків шкіри вже через 30-60 хвилин перебування під сонячними променями ($p=0,003$).

Нами був встановлений зворотний зв'язок між вживанням вітамінних комплексів, харчових добавок або офіційних препаратів, котрі містять вітамін D, та розвитком МС (СШ: 0,576; ДІ: [0,331-1,003]; $p=0,050$). Отримані результати продемонстрували достовірне зниження ризику розвитку МС серед осіб із зниженим перебування на вулиці влітку у віці 7-15 років, котрі вживали препарати вітаміну D або мультивітаміни влітку (скориговане СШ: 3,322; ДІ: [0,108-0,958], $p=0,038$). Таким чином, протективний ефект вітаміну D мав місце лише в підгрупі осіб з низьким ступенем сонячної експозиції влітку в ранньому юнацькому віці. У проведеному дослідженні (табл.1) часте споживання в дитячому та юнацькому віці рибних страв, котрі є природним джерелом вітаміну D, асоціювалось зі зниженням ризику розвитку МС в дорослому віці (свіжа риба: нескориговане СШ 0,24; ДІ: [0,13-0,46], $p<0,001$; рибні консерви: СШ 0,15; ДІ: [0,08-0,29], $p<0,001$).

Був також виявлений зворотний зв'язок між споживанням яєчного жовтка три або більше разів на тиждень в дитячому та підлітковому віці та розвитком МС у дорослих (нескориговане СШ: 0,27; ДІ: [0,15-0,48]; $p<0,001$).

Таблиця 1

Шанси розвитку множинного склерозу в залежності від частоти споживання продуктів, котрі містять вітамін D

Природні продукти	Нескориговане СШ " (95% ДІ)	p	Скориговане ^a СШ " (95% ДІ)	p
Жир печінки тріски	2,43 [0,61-9,63]	0,208	1,691 [0,413-6,93]	0,466
Риба свіжа	0,439 [0,288-0,669]	<0,001	0,466 [0,303-0,715]	<0,001
Риба консервована	0,239 [0,138-0,413]	<0,001	0,26 [0,15-0,451]	<0,001
Ячний жовток	0,671 [0,557-0,809]	<0,001	0,615 [0,362-1,03]	0,065

Примітки:

- ^a – модель скоригована на тривалість сонячної експозиції влітку;
- " – співвідношення шансів для зміни на одну категорію виміру частоти споживання продукту (чотири рівні: ніколи або <1/місяць, 1/тиждень, 2/тиждень, \geq 3/тиждень).

Частота виявлення дефіциту вітаміну D в досліджуваній когорті становила 35,4% (28/79), а у 5,1% хворих на МС була зафіксована тяжка форма дефіциту вітаміну D (діагностується при показнику 25(ОН)D нижче 25 нмоль/л). Середнє значення концентрації 25(ОН)D в сироватці крові у хворих на МС Вінницької області є нижчим порівняно з нормативними даними (54,46 \pm 15,24 нмоль/л проти 75 нмоль/л відповідно), що свідчить про його недостатність. Ми з'ясували, що показники концентрації 25(ОН)D у сироватці крові хворих не залежать від статі (57,42 \pm 14,21 нмоль/л для чоловіків, 53,02 \pm 15,64 нмоль/л для жінок, p=0,23) та мають подібний розподіл для обох статей в досліджуваній когорті пацієнтів.

Кореляційний аналіз, у проведеному нами дослідженні, виявив наявність зворотного зв'язку між рівнем 25(ОН)D та віком обстежених (r=-0,23; p=0,042). За результатами аналізу показників 25(ОН)D у різних вікових групах було встановлено, що найвищі рівні 25(ОН)D були у пацієнтів віком до 29 років, а достовірно найнижчі – у пацієнтів вікової категорії від 50 років та старше (p<0,05; критерій Манна-Уїтні).

Для подальшого аналізу була відібрана група хворих на МС з дефіцитом вітаміну D у складі 28 осіб. Група пацієнтів без дефіциту вітаміну D, чисельністю 51 особа, була визначена як група порівняння.

Достовірно відрізнявся середній вік учасників дослідження в групах. Так, у хворих на МС з дефіцитом вітаміну D він становив (M \pm σ) 38,71 \pm 9,56 року, серед пацієнтів без дефіциту – 34,75 \pm 7,4 року (t=2,05; p=0,044). Це може свідчити про тенденцію до зростання відсотка осіб, котрі мають дефіцит вітаміну D, із збільшенням віку.

Групи виявилися однорідними за статтю та місцем проживання (p>0,05). Проте при порівнянні типу рухової активності були виявлені достовірні відмінності в групі осіб з малорухливим способом життя. Серед пацієнтів з

дефіцитом вітаміну D така поведінка була властива 9 особам (32,1%), у той час як у пацієнтів без дефіциту – 6 особам (11,8%) (СШ: 3,55; ДІ: [1,109-11,38]; $p=0,027$). Крім того, виявилось, що серед пацієнтів без дефіцитом вітаміну D більша інсоляція внаслідок більш тривалого ($\geq 2-3$ год) перебування на вулиці влітку була властива 34 особам (54,9%), у той час як у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D – 7 особам (25%) (СШ: 0,17; ДІ: [0,07-0,469]; $p=0,01$). Той факт, що хворі на МС із дефіцитом вітаміну D менше перебували на сонці, може бути як однією з причин зниження забезпеченості вітаміном, так і наслідком більшого ступеня інвалідизації в даній групі.

Достовірні відмінності в частоті виявлення ремітуючо-рецидивуючого та вторинно-прогресуючого типів перебігу МС в групах порівняння були відсутні ($p>0,05$). Водночас, була виявлена дещо нижча середня сироваткова концентрація 25(OH)D при вторинному прогресуванні порівняно з рівнем при ремітуючо-рецидивуючому типі МС ($44,04 \pm 22,14$ проти $55,8 \pm 13,77$ нмоль/л відповідно; $t=2,24$; $p=0,028$).

Під час порівняння кількості загострень в анамнезі значущих відмінностей між групами знайдено не було ($p=0,71$). Проте рівень 25(OH)D у сироватці крові хворих під час фази загострення МС ($n=17$) виявився достовірно нижчим порівняно з рівнем в період ремісії ($50,87 \pm 14,05$ проти $52,74 \pm 14,2$ нмоль/л відповідно; $p<0,001$).

За нашими даними, вміст 25(OH)D у плазмі крові хворих на МС не впливав на оцінку стадії захворювання (оцінену за шкалою EDSS), але, коли оцінювалась відносна агресивність перебігу МС – за показником індексу прогресування (EDSS/тривалість МС у роках), зв'язок встановлювався на рівні коефіцієнта лінійної кореляції $-0,287$ ($p=0,010$). Так, у пацієнтів без дефіциту вітаміну D індекс прогресування в середньому був на 37,6% нижчим, ніж у групі хворих з дефіцитом ($p=0,032$). Отже, результати дослідження дозволяють стверджувати, що рівень 25(OH)D у сироватці крові хворих на МС можна використовувати як один із прогностичних маркерів перебігу патологічного процесу.

Певний інтерес викликав той факт, що в групі хворих з дефіцитом вітаміну D нами визначались більш високі середні значення оцінок розладів пірамідних функцій ($p=0,027$) та зорових розладів ($p=0,017$), котрі, в найбільшому ступені корелювали з сироватковими рівнями 25(OH)D ($r=-0,331$; $p=0,003$ та $r=-0,31$; $p=0,005$ відповідно). У процесі порівняння характеристик ходи у довільно обраному темпі були виявлені достовірні відмінності в середніх значеннях швидкості ходи ($p=0,006$), суттєве зменшення яких у хворих з дефіцитом вітаміну D супроводжувалося зменшенням частоти кроків ($p=0,02$) за рахунок збільшення тривалості самого кроку ($p=0,057$) разом із зменшенням його довжини ($p=0,005$). Отримані дані свідчать, що у пацієнтів із зниженим вітамін D-статусом має місце паттерн ходи із збільшенням тривалості стояння та опору і з утрудненням перенесення ноги. Такий малюнок може бути наслідком впливу атаксії на розлад ходи, коли за зниженої стійкості пацієнт підсвідомо обирає малюнок із меншим

ризиком падінь. Підтвердженням тому є й суттєве зростання показника різниці тривалості кроків ($p=0,032$) та тенденція до зростання їх довжини. При проведенні кореляційного аналізу впливу показників обміну вітаміну D на оцінку основних параметрів ходи у довільно обраному темпі сироватковий рівень 25(OH)D корелював тільки із швидкістю ходи ($r=0,26$, $p=0,022$), довжиною кроку ($r=0,302$, $p=0,008$) та різницею у тривалості кроків ($r=-0,253$, $p=0,027$).

Нами були встановлені достовірні відмінності середніх значень оцінок ступеню прояву втоми за шкалою MFIS у хворих без дефіциту вітаміну D та у пацієнтів із дефіцитом ($31,78\pm 14,46$ та $39,29\pm 15,4$ бала відповідно; $p=0,034$) та депресії за шкалою HDRS ($9,61\pm 5,42$ та $13,46\pm 9,22$ бала; $p=0,022$). Достовірні відмінності між групами були виявлені також для показника частоти когнітивної дисфункції (11,8% проти 35,7% у хворих із дефіцитом вітаміну D; $p=0,011$), середнє значення оцінки якої за шкалою MMSE було достовірно вищим у хворих без дефіциту вітаміну D ($29,1\pm 1,35$ бала проти $27,93\pm 2,87$ бала у хворих із дефіцитом вітаміну D; $p=0,049$) (табл. 2). За результатами тесту PASAT також були отримані дані про більш виражену когнітивну дисфункцію у хворих з дефіцитом вітаміну D внаслідок зниження швидкості обробки рахункової інформації та здатності виконувати два завдання одночасно.

Таблиця 2

Відмінності груп щодо частоти виявлення та ступеня прояву функціональних, психопатологічних та когнітивних розладів

Тест	Без дефіциту вітаміну D (n=51)		З дефіцитом вітаміну D (n=28)	
	Частота виявлення розладів, %	Середньо- групова оцінка (M±σ)	Частота виявлення розладів, %	Середньо- групова оцінка (M±σ)
Втома (MFIS ≥ 36 балів)	24 (47,1%)	31,78±14,46	17 (60,7%)	39,29±15,4*
Депресія (HDRS ≥ 8 балів)	29 (56,9%)	9,61±5,42	16 (57,1%)	13,46±9,22*
Тривожний синдром (HARS ≥ 8 балів)	36 (70,6%)	13,02±8,4	24 (85,7%)	16,71±8,17
9-Hole Test (с)	–	26,77±14,85	–	25,2±5,7
25-Foot Walk (с)	–	6,41±1,63	–	7,28±2,99
PASAT (кількість правильних відповідей)	–	53,31±5,09	–	50,39±6,87*
Когнітивні розлади (MMSE ≤ 27 балів)	6 (11,8%)	29,1±1,35	10 (35,7%)*	27,93±2,87*

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників при порівнянні з іншою групою $p<0,05$.

Показник забезпеченості організму вітаміном D зворотно корелював із

ступенем прояву фізичних та психосоціальних порушень, пов'язаних з астеною, депресивними та когнітивними розладами, як в загальній групі хворих на МС, так і серед пацієнтів з дефіцитом вітаміну D ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3

Кореляційний аналіз впливу показників обміну вітаміну D на оцінки втоми, депресії, тривоги, функціональних та когнітивних порушень у хворих на множинний склероз

Показники	Всі пацієнти (n=79)	Без дефіциту вітаміну D (n=51)	З дефіцитом вітаміну D (n=28)
MFIS (загальна оцінка втоми)	-0,389**	-0,331*	-0,460*
MFIS (фізична субшкала)	-0,383**	-0,291*	-0,450*
MFIS (психосоціальна субшкала)	-0,268*	-0,101	-0,408*
MFIS (когнітивна субшкала)	-0,228*	-0,184	-0,261
HDRS	-0,438*	-0,200	-0,646*
HARS	-0,196	-0,114	0,069
EDSS	0,042	0,40	0,292
9-Hole Test	0,120	0,182	0,101
25-Foot Walk	-0,267	-0,131	-0,275
PASAT	0,333**	-0,095	0,603**
MMSE	0,235*	-0,112	0,058

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Певний академічний інтерес являє той факт, що більш високі рівні сонячної експозиції відповідають меншій частоті депресії в учасників дослідження. Дана асоціація не зникла і після врахування інших показників. Коли до моделі дослідження були внесені обидва показники – рівень 25(OH)D і тривалість сонячної інсоляції, величина коефіцієнта сонячної експозиції залишилася практично незмінною (β : -0,342; CI: [-0,277, -0,046], $p = 0,007$), тоді як асоціація депресії з 25(OH)D залишалася статистично незначущою ($p = 0,166$). Це, на нашу думку, свідчить про те, що в популяції Вінницької області вплив сонячної експозиції на частоту виникнення депресії здійснюється переважно за допомогою механізму, який не залежить від рівня 25(OH)D. Зв'язок між сонячною експозицією та частотою виникнення депресії не залежить від статі, тривалості МС та типу перебігу захворювання ($p > 0,05$). Також ні рівні 25(OH)D, ні сонячна експозиція не впливають на наявність та ступінь прояву тривожних розладів у пацієнтів з МС.

Ми встановили залежність ступеня прояву фізичної втоми, оціненої за фізичною субшкалою MFIS, від сироваткових рівнів 25(OH)D. При цьому, рівень значущості істотно не змінився після врахування віку, оцінки за шкалою EDSS, типу перебігу МС, тривалості захворювання, пори року. Більш висока сонячна

експозиція була асоційована з нижчими оцінками фізичної втоми у досліджуваних пацієнтів з МС. Після коригування на інші фактори зв'язок між сонячною експозицією та фізичною втомою залишився значущо обернено асоційованим. Внесення до моделі показників 25(OH)D та сонячної експозиції збільшило величину коефіцієнта сонячної експозиції (β : -0,309; CI: [-4,444 -0,518], $p=0,014$), тоді як асоціацію втоми з рівнем 25(OH)D нівелювало ($p=0,092$).

З-поміж 75 хворих із природним перебігом МС рецидиви були задокументовані у 34 (45,3%) осіб. У хворих, які отримували офіційний препарат холекальциферолу, загострення було зафіксоване в 11 (34,4%) випадках, в групі з холекальциферолом та імуномодуляторною терапією – у 7 (24,1%) випадках, у групі з модифікуючої перебіг МС терапією – у 9 (40,9%) випадках. Під час порівняння отриманих даних щодо зв'язку проведеної терапії і загострень МС ми не виявили відмінностей у частоті випадків екзацербаций у I та II групах ($p>0,05$). Водночас, було зафіксовано зменшення кількості випадків загострення МС у хворих III групи на 21,2% (24,1% проти 45,3% в I групі; СШ: 0,38; ДІ: [0,146-1,006], $p=0,047$). Таким чином, доповнення імуномодулюючої терапії препаратом холекальциферолу (вітаміну D₃) асоціювалось із зменшенням у 2,6 рази частки пацієнтів, які мали загострення МС впродовж річного курсу компенсації дефіциту обміну 25(OH)D.

В зв'язку з тим, що до теперішнього часу комплексний терапевтичний вплив вітаміну D на клінічні симптоми захворювання детально не вивчався, нами, крім узагальнених оцінок динаміки неврологічного дефіциту (EDSS), був проведений аналіз динаміки оцінок окремих функціональних систем, котрі стандартно вимірюються при визначенні стадії розвитку захворювання. Динаміка оцінок розладів в окремих функціональних системах впродовж однорічного періоду спостереження оцінювалась як «покращення» при зниженні оцінки в певній системі на 1-3 бали і як «погіршення» при аналогічному збільшенні таких оцінок. Незмінність оцінок при первинному та кінцевому (через рік) огляді позначалась як «без змін».

Таким чином, в зоровій системі динаміка розладів при однорічному спостереженні в групі хворих з природним перебігом МС (I група) та пацієнтів, які отримували імуномодулюючу терапію (IV група), виявилась практично однаковою: невелика частка хворих мала покращення у визначений термін.

В проаналізованій кореляційній матриці (лінійна кореляція Пірсона), до якої входили оцінки змін в окремих функціональних системах (в балах, із знаком спрямованості змін) та наявність специфічної терапії, модифікуюча перебіг терапія не продемонструвала впливу на зміни оцінок жодної функціональної системи при однорічному спостереженні. Тоді як зміни оцінок зорової системи та церебральних функцій корелювали з наявністю терапії холекальциферолом ($r=-0,183$, $p=0,021$ та $r=-0,180$, $p=0,024$ відповідно). У моделі порядкової логістичної регресії, з поправкою на наявність специфічної терапії, застосування холекальциферолу продемонструвало незначну позитивну дію на кінцеві оцінки зорової системи

($p=0,039$) та церебральних функцій ($p=0,049$). Отже, лікувальний ефект вітаміну D на функціонування зорової системи та церебральних функцій є більш вираженим, порівняно з модифікуючою перебіг терапією, у ранні терміни лікування (до одного року).

Впродовж 12 місяців спостереження об'єми вогнищ у T₂-режимі (табл. 4) відчутніше збільшилися в I групі пацієнтів ($p<0,001$), порівняно з хворими II, III та IV груп, котрі отримували препарат холекальциферолу з імуномодулятором або без такого.

Таблиця 4

Порівняння показників нейровізуалізаційної активності захворювання через 12 місяців лікування у хворих на множинний склероз

Показник	I група	II група	III група	IV група	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄
Об'єм вогнищ в T ₂ -режимі (мм ³), M±σ	1299,4± 927,7	1340,8± 930,1	1371,9± 1087,9	1132,5± 740,3	0,833	0,734	0,441
Кількість активних вогнищ в T ₁ -режимі, M±σ	0,97± 1,61	0,31± 0,74	0,24± 0,69	0,23± 0,53	0,029	0,020	0,036
Кількість хворих з активними вогнищами в T ₁ -режимі, %	39 (52%)	17 (53,1%)	15 (51,7%)	10 (45,5%)	0,915	0,979	0,589
Кількість нових або збільшених у розмірі вогнищ в T ₂ -режимі, M±σ	1,86± 2,74	0,94± 1,56	0,72± 1,03	0,6± 0,91	0,093	0,043	0,047
Кількість хворих з наявністю нових або збільшених у розмірі вогнищ в T ₂ -режимі, %	44 (58,7%)	13 (40,6%)	11 (37,9%)	8 (36,4%)	0,087	0,057	0,065

Примітка. p₁₋₂ – рівень значущості відмінностей показників I та II груп, p₁₋₃ – I та III груп, p₁₋₄ – I та IV груп.

Середня кількість активних вогнищ у T₁-режимі достовірно знизилась впродовж періоду спостереження в усіх аналізованих групах, але більш вираженою динаміка була у хворих II, III та IV груп ($p<0,05$). Пацієнти всіх чотирьох груп не мали відмінностей щодо частоти активних вогнищ в T₁-режимі та нових чи збільшених у розмірах вогнищ в T₂-режимі ($p>0,05$). Середня кількість нових або збільшених у розмірах вогнищ в T₂-режимі через 12 місяців також була вищою в I групі хворих, яка не отримувала лікування. Встановлена відсутність достовірного

($p=0,093$) позитивного впливу монотерапії холекальциферолом на показники активності захворювання в T_2 -режимі, тоді як середня кількість нових чи збільшених у розмірі вогнищ в T_2 -режимі в III та IV групах пацієнтів, які отримували модифікуючу перебіг МС терапію з холекальциферолом або без нього, була статистично достовірно нижчою, ніж в I групі ($p=0,043$ та $p=0,047$, відповідно).

Згідно критеріального підходу, показниками МРТ-активності МС є наявність активних вогнищ в T_1 -режимі або нових чи збільшених у розмірі вогнищ в T_2 -режимі. Через 12 місяців лікування частка пацієнтів з МРТ-ознаками активності МС в I групі була вищою, ніж до лікування. Різниця з II групою хворих була недостовірною ($p=0,007$), тоді як частка пацієнтів з нейровізуалізаційною активністю захворювання в III та IV групах була на 23,9% та 24,4% відповідно меншою, ніж в I групі (СШ: 0,374; ДІ: [0,156-0,912], $p=0,026$ та СШ: 0,3303; ДІ: [0,113-0,816], $p=0,039$). Отже, результати проведеного дослідження продемонстрували, що препарати холекальциферолу (вітаміну D_3) як у вигляді монотерапії, так і в комплексі із засобами, що модифікують перебіг МС, достовірно зменшують нейровізуалізаційні ознаки активності захворювання. Останнє підтверджує менша кількість нових вогнищ у T_2 -режимі та достовірно нижча кількість активних вогнищ у T_1 -режимі ($p<0,05$) у пацієнтів після річного курсу компенсації дефіциту обміну 25(OH) D за допомогою холекальциферолу.

В зв'язку з тим, що питанням впливу модифікуючої терапії (β -інтерферонів, глатирамеру ацетату) на динаміку психоемоційних, когнітивних дисфункцій, функцію ходи тощо присвячені численні дослідження, наступний етап аналізу здійснювався лише в трьох групах пацієнтів з МС: у I групі хворих ($n=25$) з природним перебігом МС, у II та III групах, пацієнти яких отримували відповідно Аквадетрим® Вітамін D_3 ($n=32$) та Аквадетрим® Вітамін D_3 разом з імуномодуляторною терапією (β -інтерферони чи глатирамеру ацетат) ($n=29$). На початку дослідження групи порівнювалися за результатами психологічного тестування та достовірно не відрізнялися за середніми значеннями показників, котрі визначають концепцію «якості життя» протоколу SF-36 ($p>0,05$).

При співставленні початкових та кінцевих даних у I групі, що не отримувала медикаментозного лікування, істотних відмінностей щодо ступеня прояву тривоги, депресії, астенії та когнітивної дисфункції виявлено не було ($p>0,05$). У пацієнтів з II групи, що отримувала препарат холекальциферолу, зміни в оцінках прояву досліджуваних функціональних порушень до та після лікування були незначущими ($p>0,05$). Проте в групі була виявлена присутність позитивної динаміки окремих показників якості життя, а саме: показника загального сприйняття здоров'я ($p=0,016$), життєздатності ($p=0,035$) та психічного здоров'я ($p=0,001$). У III групі хворих було константовано, що призначення препарату холекальциферолу в поєднанні з модифікуючою перебіг МС терапією дало можливість знизити прояв когнітивної дисфункції за результатами тесту PASAT ($p=0,041$), втоми ($p=0,039$), покращити функції нижніх кінцівок за результатами тестування 25-Foot Walk

($p=0,025$) та деякі показники якості життя, зокрема, показник загального сприйняття здоров'я ($p=0,008$) і соціальної активності ($p=0,006$).

Порівнюючи початкові й кінцеві клініко-психологічні дані хворих з природним перебігом МС (І група), та хворих, які приймали препарат холекальциферолу в поєднанні з модифікуючою перебіг МС терапією (ІІІ група), були отримані значущі відмінності в динаміці когнітивної функції за тестом PASAT ($p=0,017$) та втоми ($p=0,02$). На відміну від ІІ групи, пацієнти ІІІ групи продемонстрували достовірно нижчі показники фізичної, і в меншому ступені, когнітивної втоми, порівняно з пацієнтами І групи ($13,66\pm 7,77$ та $10,9\pm 8,31$ бала проти $17,92\pm 6,22$ та $15,48\pm 7,42$ бала в І групі відповідно; $p=0,03$ та $p=0,037$), що й показало відмінності в загальній оцінці астеничного синдрому між І та ІІІ групами ($p=0,006$).

Підсумовуючи результати досліджень можна переконатися, що застосування холекальциферолу сприяло зменшенню депресивних та когнітивних розладів, а також пов'язаних з ними проявів втоми, тоді як терапія вітаміном D₃ в комплексі із засобами, що модифікують перебіг МС, допомогла ефективніше знизити вплив втоми на фізичну та когнітивну сфери життя ($p<0,05$). Такі зміни дозволили покращити окремі показники якості життя хворих на множинний склероз.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі подано новий підхід щодо поліпшення діагностики та ефективності клінічного ведення хворих на множинний склероз шляхом аналізу особливостей перебігу та динаміки неврологічного дефіциту з урахуванням показників рівня забезпеченості вітаміном D₃.

2. Із зниженням ризику розвитку МС асоціюється збільшення інсоляції внаслідок більш тривалого перебування на вулиці впродовж літа в дитячому та юнацькому віці, особливо у віці 7-15 років (СШ: 0,5; ДІ: [0,157-0,825], $p<0,001$, скориговане на споживання риби та жиру печінки тріски або без них). Протективний ефект вітамінних комплексів або харчових добавок з вітаміном D має місце лише в підгрупі осіб із низьким ступенем сонячної експозиції влітку (СШ: 3,322; ДІ: [0,108-0,958], $p=0,038$). Споживання риби один або більше разів на тиждень також асоціюється із зниженням ризику розвитку МС ($p<0,001$).

3. Клінічні характеристики МС в досліджуваній популяції хворих залежали від рівня забезпеченості вітаміном D. Найнижчі значення рівня 25(OH)D в сироватці крові були виявлені під час фази загострення МС ($50,87\pm 14,05$ проти $52,74\pm 14,2$ нмоль/л під час фази ремісії; $p<0,001$) та у хворих з вторинно-прогресуючим типом перебігу захворювання ($44,04\pm 22,14$ проти $55,8\pm 13,77$ нмоль/л при ремітуючо-рецидивуючому МС; $p=0,028$). Показник забезпеченості організму вітаміном D зворотно корелює із індексом прогресування МС (EDSS/тривалість захворювання в роках) ($r=-0,30$; $p=0,007$).

4. У пацієнтів з МС в популяції Вінницької області встановлено зворотний зв'язок між рівнями 25(OH)D або сонячної експозиції та ступенем прояву втоми

($p < 0,01$). Високі рівні 25(OH)D асоційовані з оцінкою ступеня прояву когнітивної дисфункції (β : 1,323; CI:[0,033, 0,218], $p=0,009$). Сонячна експозиція в більшому ступені (β : -0,219; CI:[-2,947, -0,207], $p=0,025$), ніж власна забезпеченість організму вітаміном D, впливає на рівень депресії. Асоціацій між рівнем 25(OH)D або сонячної експозиції та оцінками тривоги, функцій рук та ніг (ходи) виявлено не було.

5. Доведено зниження частоти рецидивів МС на 21,2% та частки пацієнтів з нейровізуалізаційною активністю захворювання на 23,9% у випадках застосування холекальциферолу як доповнення до лікування імуномодулюючими препаратами (СШ: 0,38; ДІ: [0,146-1,006] та СШ: 0,374; ДІ: [0,156-0,912] відповідно), $p < 0,005$. При застосуванні препарату вітаміну D₃ на 10,4% більше хворих впродовж однорічного періоду спостереження зберігають стабільність неврологічного стану, ніж у групі пацієнтів без такого лікування ($p=0,021$).

6. Встановлено, що терапія вітаміном D₃ сприяє вирішенню окремих терапевтичних завдань у пацієнтів з ремітуючо-рецидивуючим МС, зокрема, зниженню втоми, та дозволяє досягти більш високих психічних показників якості життя хворих завдяки гарній переносимості препарату ($p < 0,05$). Поєднання даної практики з модифікуючою перебіг МС терапією дозволило суттєво поліпшити фізичне функціонування ($p=0,027$), життєздатність ($p=0,048$) та соціальну активність ($p=0,039$), що асоціювалось із зниженням рівня втоми ($p=0,039$), у даній категорії хворих. Погіршення показників якості життя достовірно корелювало із збільшенням оцінок ступеня депресії, тривоги, втоми ($p < 0,05$). Зміни в оцінках за шкалою EDSS не впливали на субшкали SF-36, за винятком фізичного функціонування ($p=0,037$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В популяції Подільського регіону України до групи ризику щодо розвитку МС доцільно зараховувати осіб з низькою тривалістю сонячної інсоляції внаслідок зменшення перебування на вулиці впродовж літніх місяців, особливо у віці 7-15 років; недостатнім споживанням природних продуктів, котрі є джерелом вітаміну D₂ та D₃ (жир печінки тріски, риба свіжа та консервована, яєчний жовток тощо), та офіційних препаратів вітаміну D, мультивітамінів або харчових добавок, котрі його містять.

2. Визначення сироваткового рівня 25(OH)D слід проводити серед усіх хворих на МС незалежно від типу перебігу та терміну захворювання.

3. Корекція недостатності чи дефіциту вітаміну D повинна розпочинатися з моменту верифікації діагнозу МС, об'єднуючи активний руховий режим з адекватним рівнем сонячної експозиції, споживанням продуктів, котрі є природними джерелами вітамінів D₂ та D₃ або збагачені ними, а також прийомом вітамінних комплексів чи харчових добавок з вітаміном D.

4. З метою профілактики загострень та прогресування МС обов'язковому відновленню на будь-якій стадії МС підлягають рівні 25(OH)D в крові нижче 50 нмоль/л.

5. Річний курс компенсації недостатності чи дефіциту вітаміну D рекомендується забезпечувати офіційним препаратом холекальциферолу (вітаміну D₃) – Аквадетрим® Вітамін D₃ дозою 4000 МО/добу наприкінці осені та взимку, 500-1500 МО/добу навесні та влітку.

6. Препарати холекальциферолу доцільно використовувати у хворих на МС в комбінації з традиційними лікарськими засобами з метою стабілізації перебігу захворювання, зменшення прояву окремих симптомів та покращення якості життя.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Московко С. П. Оцінка значущості сонячної експозиції та особливостей фенотипу шкіри на ризик розвитку множинного склерозу в популяції Вінницької області / С. П. Московко, С. Л. Малик // Міжнародний неврологічний журнал. – 2015. – № 8 (70) – С. 19-24. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, опис результатів дослідження і підготовка рукопису до друку).*

2. Малик С. Л. Вплив сонячної експозиції та статусу вітаміну D на клінічні характеристики хворих на множинний склероз в популяції Вінницької області / С. Л. Малик, С. П. Московко, Г. С. Московко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2015. – № 5 (75). С. 81-85. *(Автором проведено підбір та аналіз наукової літератури, підбір та аналіз клінічного матеріалу, опис результатів дослідження і підготовка рукопису до друку).*

3. Якість життя хворих з множинним склерозом: терапевтичний вплив холекальциферолу (вітаміну D₃) / С. Л. Малик, С. П. Московко, Г. С. Московко, Н. В. Титаренко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2015. – № 7 (77). – С. 28-35. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовку матеріалу до друку).*

4. Малик С. Л. Споживання вітаміну D з продуктами харчування та ризик розвитку множинного склерозу в популяції Вінницької області / С. Л. Малик // Український неврологічний журнал. – 2015. – № 1. – С. 47-51.

5. Малик С. Л. Особливості перебігу множинного склерозу у хворих Вінницької області з урахуванням рівня забезпеченості вітаміну D / С. Л. Малик // Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. – 2015. – № 2 (40). – С. 70-73.

6. Малик С. Л. Вплив холекальциферолу (вітаміну D₃) на рецидиви та прогресування захворювання у хворих з множинним склерозом: результати клінічного дослідження / С. Л. Малик, Н. В. Титаренко // Вісник морфології. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 442-446. *(Дисертантом проведено патентний пошук, підбір та аналіз клінічного матеріалу).*

7. Малик С. Л. Показники обміну 25-гідрокси-холекальциферолу вітаміну D – 25(OH)D та їх відношення до клінічних проявів множинного склерозу в популяції Подільського регіону України / С. Л. Малик // Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції молодих учених «Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини»: Зб. тез. – Вінниця, 2015. – С. 18.

8. Malyk S. L. Niedobor witaminy D u pacjentow ze stwardnieniem rozsianym oraz jego wplyw na przejawy kliniczne choroby / S. L. Malyk, A. W. Kostiuhenko // Wiadomosci Lekarskie. – 2015. – T. LXVIII, № 3, cz. II. – С. 440. *(Дисертантом особисто здійснено пошук літературних джерел, аналіз сучасного стану проблеми, написання першого варіанту статті).*

9. Московко С. П. Оцінка зв'язку ступеня сонячної експозиції на ризик розвитку депресії та втоми при множинному склерозі в популяції Вінницької області / С. П. Московко, С. Л. Малик, А. В. Костюченко // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні аспекти в клінічній неврології» (м. Івано-Франківськ, 2015 р.): Міжнародний неврологічний журнал. – 2015. – № 4 (74). – С. 128-129. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір груп дослідження, аналіз результатів).*

10. Малик С. Л. Вітамін D₃, місяць народження та ризик розвитку множинного склерозу в популяції Вінницької області: результати дослідження за методом випадок-контроль / С. Л. Малик, А. В. Костюченко, Г. С. Московко // Матеріали II Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених «Новітні тенденції в медицині і фармації, ВІМСО 2015» (м. Чернівці, 2015 р.): Хист. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. – 2015. – С. 224. *(Дисертантом особисто здійснено аналіз наукової літератури, написання та підготовка рукопису до друку).*

АНОТАЦІЯ

Малик С. Л. Особливості перебігу множинного склерозу у хворих Подільського регіону України з урахуванням рівня забезпеченості вітаміну D₃.— 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.

Робота присвячена вивченню взаємозв'язку рівня вітаміну D₃ у сироватці крові із показниками активності та прогресування множинного склерозу. У дослідженні подано новий підхід щодо підвищення ефективності лікування хворих на множинний склероз з урахуванням показників рівня забезпеченості вітаміном D₃ в умовах окремого адміністративного регіону (Вінницька область). Найнижчий рівень вітаміну D в сироватці крові визначався під час фази загострення множинного склерозу та у хворих з вторинно-прогресуючим типом перебігу захворювання. У пацієнтів з множинним склерозом встановлено зворотний зв'язок між рівнями вітаміну D, сонячною експозицією та ступенем прояву втоми. Результати дослідження продемонстрували зменшення частоти рецидивів множинного склерозу на 21,2% та частки пацієнтів з нейровізуалізаційною активністю захворювання на 23,9% у випадках застосування холекальциферолу як доповнення до лікування імуномодуючими препаратами. Поєднання лікування вітаміном D₃ з модифікуючою перебіг терапією дозволило суттєво поліпшити

фізичне функціонування, життєздатність та соціальну активність хворих на множинний склероз, що асоціювалось із зниженням рівня вторми у даній категорії хворих.

Ключові слова: множинний склероз, дефіцит вітаміну D₃, комбінована терапія.

АННОТАЦІЯ

Малік С. Л. Особенности течения рассеянного склероза у больных Подольского региона Украины с учетом уровня обеспеченности витамином D₃. – Рукопись.

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

Работа посвящена изучению взаимосвязи уровня витамина D₃ в сыворотке крови с показателями активности и прогрессирования рассеянного склероза. В исследовании представлен новый подход к повышению эффективности лечения у больных рассеянным склерозом с учетом показателей уровня обеспеченности витамином D₃ в условиях отдельного административного региона (Винницкая область). Самый низкий уровень витамина D в сыворотке крови определялся во время фазы обострения рассеянного склероза и у больных с вторично-прогрессирующим типом течения заболевания. У пациентов с рассеянным склерозом установлена обратная связь между уровнями витамина D, солнечной экспозицией и выраженностью усталости. Результаты исследования продемонстрировали уменьшение частоты рецидивов рассеянного склероза на 21,2% и доли пациентов с нейровизуализационной активностью заболевания на 23,9% в случаях применения холекальциферола как дополнения к лечению иммуномодулирующими препаратами. Сочетание лечения витамином D₃ с модифицирующей течением терапией позволило существенно улучшить физическое функционирование, жизнеспособность и социальную активность рассеянным склерозом, что ассоциировалось со снижением уровня усталости у данной категории больных.

Ключевые слова: рассеянный склероз, дефицит витамина D₃, комбинированная терапия.

SUMMARY

Malyk S. L. Peculiarities of multiple sclerosis patients Podolsk region of Ukraine with the level of security vitamin D₃. – Manuscript.

The dissertation for a degree of candidate of medical science, specialty 14.01.15 – nervous diseases. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2016.

The work is devoted to studying the relationship of vitamin D₃ in the serum indicators of activity and progression of multiple sclerosis. The study presents a new

approach to improve the efficiency of treatment in patients with multiple sclerosis considering indicators of vitamin D₃ supply in terms of individual administrative regions (Vinnytsya region). The lowest level of vitamin D in the blood serum was determined during the phase of exacerbation of multiple sclerosis and in patients with secondary-progressive type of the disease. In patients with multiple sclerosis found an inverse relationship between levels of vitamin D, sun exposure and the severity of fatigue. Results of the study demonstrated a decrease in the frequency of relapses of multiple sclerosis by 21,2% and the proportion of patients with disease activity neurovisualising 23,9% in cases of cholecalciferol, in addition to the treatment of immunomodulatory drugs. Combination treatment with vitamin D₃ therapy, which modifies the disease, allowing significantly improve physical functioning, vitality and social activity in patients with multiple sclerosis, which was associated with lower levels of fatigue in these patients.

Key words: multiple sclerosis, deficiency of vitamin D₃, combined therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

25(OH)D	– 25-гідрокси-холекальциферол
ДІ	– довірчий інтервал
MPT	– магнітно-резонансна томографія
МС	– множинний склероз
PPMC	– ремітуючо-рецидивуючий множинний склероз
СШ	– співвідношення шансів
EDSS	– Expanded Disability Status Scale
MMSE	– Mini Mental State Examination
MFIS	– Modified Fatigue Impact Scale
MSFC	– Multiple Sclerosis Functional Composite
SF-36	– The MOS 36-item Short Form Health Survey

Підписано до друку 20.02.2016 р. Зам. № 376.
Формат 60x90/16. Ум. друк. арк. 0,9. Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М. І. Пирогова, Пирогова, 56.