

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

ЧУПРИНА ГЕННАДІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК: 616.832-004.2-036-092-06-08:615.814.1:615.849.19:615.844.4

**РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ
З УРАХУВАННЯМ КОМОРБІДНОСТІ**

14.01.15 – нервові хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Науковий консультант

доктор медичних наук, професор **Свиридова Наталя Костянтинівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук **Юрик Ольга Єфремівна**, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», завідувач лабораторії нейроортопедії і проблем болю;

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

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

Захист відбудеться «____» _____ 2017 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 «____» _____ 2017 р.

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



О. В. Клименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Розсіяний склероз (РС) є аутоімунним захворюванням, частка якого становить 11 % від усіх захворювань нервової системи (Пономарєв В. В., 2010; Kingwell E. et al., 2013; Marrie R. A. et al., 2015). У світі налічується більше 3 млн хворих на РС і спостерігається тенденція до зростання його поширеності та інвалідизації, особливо у осіб молодого віку (Негрич Т. І., 2013; Мяловіцька О. А., 2015; Волошина Н. П., 2016).

В Україні зареєстровано понад 20 тис. хворих на РС і впродовж останніх двох десятиліть відмічається зростання захворюваності і поширеності РС, з наближенням у північних, західних і центральних регіонах показників поширеності РС до значення зони високого ризику.

Сучасні наукові дослідження відносять РС до мультифакторіальних захворювань. РС розвивається у разі несприятливого поєднання внутрішніх та зовнішніх чинників, що запускають каскад імунопатологічних реакцій, та генетичної передумовленості, яка сприяє розвитку багатогогнищового ураження центральної нервової системи (ЦНС) (Головченко Ю. І., 2014; Московко С. П., 2015). Формування несприятливих типів перебігу захворювання також пов'язано з аналізом чинників механізмів розвитку РС (Loken-Amsrud K. I., 2015; Соколова Л. І., 2016; Труфанов Є. О., 2016).

У разі коморбідності РС з низкою захворювань та станів актуальною є проблема зменшення ефективності курабельності та наростання темпів прогресування, що вимагає більш глибокого вивчення аспектів впливу супутньої патології на патогенез і перебіг РС (Костюченко А. В., 2012; Magyaria M. et al., 2014; Свиридова Н. К., 2016). Тому є доцільним і актуальним проведення подальших досліджень щодо з'ясування напрямків і механізмів впливу коморбідної патології (КМП) на перебіг РС, поглиблення аналізу раннього виявлення симптомів неврологічного дефіциту та прогресування захворювання. З метою оптимізації лікувальної тактики при РС з КМП, за умов прогресування РС, є важливим подальше вивчення питання щодо доцільності адекватного призначення комплексних лікувальних заходів з використанням антиоксидантної, нейропротекторної, ноотропної та знеболювальної терапії, що поліпшують перебіг коморбідних захворювань (Мищенко Т. С., 2012; Негрич Т. І., 2014; Волошина Н. П., 2015; Hommes O. R., 2016; Marrie R. A., 2016).

Серед компонентів комплексного лікування та реабілітації хворих на РС, що сприяють підвищенню рівня нейропластичності ЦНС, окреме місце займають немедикаментозні методи лікування, у тому числі і методи рефлексотерапії (РТ) (Мачерет Є. Л., 2008; Коваленко О. Є., 2012; Мурашко Н. К., 2013; Karpatkin H. I. et al., 2014; Kovalenko O., Yurik O., 2016).

Враховуючи факт, що лікування коморбідних хворих вимагає розширення арсеналу медичних ресурсів (Юрик О. Є., 2013; Franklin M. A. et al., 2014; Волошина Н. П., 2015; Слободін Т. М., 2015), використання методів РТ у хворих на РС з коморбідністю заслуговує уваги і потребує детального вивчення. Адже саме у коморбідних хворих вкрай важливим є застосування неагресивної лікувальної стратегії, зменшення медикаментозного навантаження на хворого, що сприятиме

зменшенню можливих побічних ефектів, притаманних для поліпрагмазії, яка часто є вимушеним кроком при лікуванні декількох захворювань (Боброва В. І., 2013; Koudriavtseva T. et al., 2015; Юрик О. Є., 2016). Тому питання вдосконалення діагностики, лікування та реабілітації хворих на РС є надзвичайно актуальним.

Отже, дослідження особливостей розвитку РС при наявності КМП, можливості впливу коморбідності на його перебіг, визначення чинників, що сприяють загостренню або прогресуванню РС та способів їх запобігання має наукове та практичне значення і є перспективним напрямком для розробки методів діагностики та лікування РС.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з основними планами науково-дослідних робіт Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри неврології і рефлексотерапії НМАПО імені П. Л. Шупика: «Діагностика та лікування патології центральної та периферичної нервової системи з використанням методів рефлексотерапії» (№ держреєстрації 0105V002320 2007–2010 рр.) та «Профілактика, діагностика, комплексне лікування та реабілітація захворювань нервової системи з використанням рефлексотерапії» (№ держреєстрації 0111U002808 2011–2017 рр.).

Мета дослідження. На підставі комплексного клініко-неврологічного, психодіагностичного, нейрофізіологічного, нейровізуалізаційного та лабораторного досліджень патогенетично обґрунтувати та розробити нові підходи до діагностики та лікування хворих на РС з урахуванням коморбідності.

Завдання дослідження:

1. Уточнити клініко-неврологічні особливості проявів РС на тлі коморбідності з урахуванням ступеня важкості, типу перебігу, швидкості прогресування захворювання та оцінити рівень зв'язків з ознаками дебюту РС.
2. Проаналізувати представленість провідних факторів ризику (ФР) розвитку РС, їх зв'язок з загостреннями та прогресуванням захворювання.
3. Дослідити взаємозв'язки різних коморбідних станів при РС з прогресуванням неврологічного дефіциту, тривалістю захворювання та віком хворих.
4. Визначити особливості психоемоційних розладів та порушень сну (ПС) у хворих на РС з урахуванням коморбідності.
5. Оцінити особливості розвитку та перебігу больових синдромів (БС) з урахуванням основних видів коморбідності у хворих на РС.
6. З'ясувати особливості магнітно-резонансно томографічних (МРТ) ознак активності захворювання у хворих на РС на підставі проведення порівняльного аналізу даних МРТ при різних типах перебігу захворювання та з урахуванням коморбідності.
7. Оцінити особливості соматосенсорних викликаних потенціалів (ССВП), даних електронейроміографії (ЕНМГ) та електроенцефалографії (ЕЕГ) у хворих на РС при різних типах перебігу у зв'язку з коморбідністю.
8. Визначити основні клінічні детермінанти якості життя (ЯЖ) хворих на РС та виявити їх відношення до спектру коморбідності та типу перебігу захворювання.

9. На підставі оцінки досліджуваних характеристик створити прогностичну патогенетичну модель характеру впливу коморбідності на перебіг РС для розробки комплексного методу лікування.

Об'єкт дослідження: розсіяний склероз з урахуванням наявності коморбідності.

Предмет дослідження: клініко-неврологічні, нейропсихологічні, нейровізуалізаційні, нейрофізіологічні, лабораторні показники активності перебігу РС з урахуванням коморбідності.

Методи дослідження: клініко-неврологічне дослідження в динаміці з кількісною оцінкою неврологічного дефіциту згідно зі шкалою Functional System (FS) та ступеня важкості РС за даними шкали Expanded Disability Status Scale (EDSS); нейропсихологічне дослідження рівня когнітивних порушень (КП) згідно з даними опитувальника Mini-Mental State Examination (MMSE), проявів втоми у відповідності до даних шкал Fatigue Severity Scale (FSS) та астеничного стану (ШАС), ступеня депресії за даними шкали Beck Depression Inventory-II (BDI-II); дослідження РС за результатами шкал Insomnia Severity Index (ISI) та Epworth Sleepiness Scale (ESS); вивчення характеристик болю за допомогою візуальної аналогової шкали болю (ВАШ) та опитувальника болю МакГілла (ОБМГ); оцінка ЯЖ за допомогою опитувальника SF-36 Health Status Survey (SF-36); інструментальні дослідження (МРТ головного та спинного мозку, ССВП; ЕНМГ; ЕЕГ-картування); синдромальна акупунктурна діагностика (САД), електропунктурна діагностика (ЕПД) методами Накатані і Брату); лабораторні дослідження (біохімічні, імунологічні та нейроімунологічні); статистичні методи з використанням програм SPSS 8.0.0. і Statistica 6.0.

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукової проблеми вдосконалення діагностики та оптимізації лікувальної тактики розвитку РС у хворих з урахуванням КМП на основі проведення клініко-параклінічного обстеження.

Вперше вивчено поширеність та структуру коморбідності при РС, її вплив на прогресування неврологічного дефіциту, тривалість захворювання та віковий аспект для ранньої ідентифікації хворих групи ризику.

Досліджені та проаналізовані провідні фактори ризику розвитку РС та їх вплив на загострення і прогресування захворювання. Уточнені особливості впливу КМП на перебіг РС, що дозволило встановити варіант несприятливого перебігу захворювання, а саме полікоморбідності та кардіоваскулярної патології, визначені напрямки сучасних методик діагностики, що включають ССВП, ЕНМГ.

Вперше, впродовж тривалого спостереження, на підставі аналізу в групах різної клінічної активності РС з урахуванням коморбідності встановлені особливості психоемоційних розладів та порушень сну, зокрема хронічна втома та безсоння, які достовірно важче проявлялись у хворих на РС при наявності коморбідної патології.

Вперше на основі даних МРТ хворих на РС проведений аналіз змін співвідношень МРТ-ознак активності процесу та різних типів захворювання виявив особливості розвитку РС з урахуванням коморбідності.

Встановлено взаємозв'язок різних типів перебігу РС з урахуванням КМП і особливостей дисфункції серединно-стовбурових структур головного мозку за даними ЕЕГ. На підставі вивчення ССВП виявлені субклінічні форми порушення проведення сигналів, збільшення значення латентностей потенціалу соматосенсорної кори, погіршення проведення від нижніх відділів головного мозку до кори у шийних відділах спинного мозку у разі прогресуючого перебігу РС з урахуванням коморбідності. Встановлено взаємозв'язок частоти загострень та збільшення патологічних змін за даними ЕНМГ у вигляді зростання аксонального типу ураження периферичної нервової системи (ПНС) і зменшення частоти демієлінізуючого типу при появі КМП у хворих на РС.

Вперше, базуючись на результатах багатофакторного аналізу здійснено комплексну оцінку та дослідження кореляційних зв'язків основних клінічних характеристик та показників ЯЖ у хворих на РС з урахуванням коморбідності. Встановлено, що максимальне зменшення узагальнених показників ЯЖ спостерігалось при розвитку полікоморбідності та отримана гетерогенна характеристика сприйняття хворими свого захворювання при різних типах перебігу РС.

Вперше на підставі досліджуваних факторів створена патогенетична модель характеру впливу КМП на перебіг РС з урахуванням прогностичних ознак для клінічних, психоемоційних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних показників, що дозволяє індивідуально оцінювати ризик розвитку та прогресування РС.

Вперше виявлено ефективність та проведено порівняльний аналіз застосування комплексного (медикаментозного та немедикаментозного) лікування, доведено зменшення частоти загострень та вплив на перебіг захворювання при РС з урахуванням коморбідної патології та гетерогенності ознак активності захворювання.

Практичне значення отриманих результатів.

Проведений комплексний аналіз клінічних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних, нейровізуалізаційних та лабораторних показників при розвитку РС з коморбідністю дозволяє своєчасно виявити хворих з високим ризиком несприятливого перебігу захворювання.

Обґрунтована необхідність комплексної оцінки стану хворих на РС в аспекті коморбідності з додатковим включенням до клініко-діагностичних заходів визначення показників ССВП, ЕНМГ, ЕЕГ, а також з урахуванням ступеня інвалідизації, рівня втоми та депресії, порушень сну, враховуючи їх значний вплив на показники ЯЖ.

Проведений комплексний аналіз клініко-параклінічних показників у хворих на РС з КМП дозволив визначити предиктори загострення та прогресування захворювання. Доведено, що МРТ-ознаки активності процесу та різних типів РС мають особливості клінічного розвитку у хворих на РС з КМП.

З'ясовані предиктори активності РС при наявності КМП, що вимагає своєчасного призначення патогенетичного лікування РС і диференційованого лікування КМП з урахуванням розробленої патогенетичної моделі характеру впливу КМП на РС, що дозволяє впливати на клініко-параклінічні ознаки активності та прогресування захворювання.

Підтверджена необхідність комплексного (медикаментозного та немедикаментозного) лікування для оптимізації лікувально-реабілітаційного напрямку та програми медико-соціальної підтримки.

Впровадження результатів роботи. Результати дослідження впроваджено в лікувально-діагностичний процес КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня», Київської міської клінічної лікарні № 8, Білоцерківської міської лікарні № 2, Лікарні відновного лікування МВС України, медичного реабілітаційного центру МВС України «Пуща-Водиця», Житомирської центральної міської лікарні № 1, Пологівської центральної районної лікарні Запорізької області та в навчальний процес кафедри неврології і рефлексотерапії НМАПО імені П. Л. Шупика. Клінічні та інструментальні дослідження були проведені на клінічних базах кафедри неврології і рефлексотерапії НМАПО імені П. Л. Шупика (КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня»).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою здобувача. Автором самостійно обрано та обґрунтовано напрямок і дизайн дисертаційної роботи, проведено аналіз літературних даних у відповідності до сучасних уявлень про механізми розвитку РС, розвиток різних видів коморбідності при РС, їх вплив на перебіг захворювання та проаналізовано сучасні погляди на можливість застосування медикаментозних та немедикаментозних методів лікування хворих на РС, виконано патентний пошук з даної проблеми, сформульована мета, основні задачі роботи, визначено репрезентативний об'єм та комплекс методів наукового дослідження, сформульовано первинну базу даних у програмі Excel, проведено статистичний аналіз з використанням програм SPSS 8.0.0. і Statistica 6.0. Автор приймав участь у проведенні клініко-неврологічних, нейрофізіологічних, нейровізуалізаційних, лабораторних досліджень у хворих на РС та груп контролю. Аналіз отриманих результатів, математична обробка матеріалу, його наукова інтерпретація, формулювання практичних рекомендацій та впровадження результатів досліджень у клінічну практику та навчальний процес проведені автором самостійно. Особисто дисертантом написані всі розділи дисертації, сформульовані основні положення та висновки, підготовлено та опубліковано результати дослідження у періодичних наукових виданнях. У наукових працях за темою дисертаційної роботи що були опубліковані у співавторстві, внесок здобувача є визначальним, не було запозичення ідей і розробок співавторів. Матеріали, висновки та положення кандидатської дисертації Чуприни Г. М. при написанні докторської дисертації не використовувались.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи представлені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та подальші шляхи розвитку рефлексотерапії і нетрадиційної медицини в Україні» (Київ, 2006); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Возрастная нейропсихология и нейропсихиатрия» (Київ, 2007); II-му з'їзді рефлексотерапевтів України, присвяченому 30-річчю служби рефлексотерапії в Україні (Київ, 2007); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в спеціалізованій медичній допомозі», присвяченій 145-річчю Київської обласної клінічної лікарні (Київ, 2007); науково-практичній конференції з міжнародною

участю «Рефлексотерапія в Україні: досвід і перспективи» (Київ, 2009); міжнародному медичному форумі «Інновації в медицині – здоров'я нації» у межах симпозиуму «Нові технології для діагностики та лікування захворювань в практиці сімейного лікаря» (Київ, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції в практиці сімейного лікаря» (Київ, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медична реабілітація в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти використання рефлексотерапії» (Київ, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «III Неврологічні читання пам'яті Панченка Д. І.» (Київ, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медична реабілітація в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти використання рефлексотерапії» (Київ, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «IV Неврологічні читання пам'яті Панченка Д. І.» (Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нейрореабілітація: актуальні питання сьогодення» (Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Європейський досвід діагностики та лікування захворювань нервової системи» (Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «V Неврологічні читання пам'яті Панченка Д. І.» (Київ, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Впровадження сучасного Європейського досвіду лікування захворювань нервової системи» (Київ, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інновації в лікуванні неврологічного болю» (Київ, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 61 наукову роботу, в тому числі 26 статей (14 одноосібно) у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 2 – у зарубіжних виданнях, 27 – у наукометричних виданнях, 11 – у матеріалах та збірниках тез науково-практичних конференцій, 1 розділ в національному підручнику.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 299 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу про матеріали та методи дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 79 таблицями, 19 рисунками. Бібліографічний список включає 512 джерел, серед яких – 175 кирилицею та 337 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Проведено клініко-неврологічне, психодіагностичне, нейрофізіологічне, нейровізуалізаційне та лабораторне обстеження 216 хворих (75 чоловіків та 141 жінка) віком від 21 до 62 років (у середньому $39,9 \pm 9,7$) з діагнозом РС за критеріями McDonald (2005 р.; 2010 р.) з різними формами перебігу (ремітуючим та прогресуючим), зі ступенем інвалідизації від 1 до 5,5 балів за EDSS, з коморбідними захворюваннями і без них, що проходили комплексне амбулаторне або стаціонарне лікування на клінічній базі кафедри неврології і рефлексотерапії (КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня») у період з 2007 по 2016 рр. Тривалість дослідження для кожного пацієнта становила 2 роки.

Всі хворі на РС проаналізовані у аспекті коморбідності залежно від наявності або відсутності КМП. Всі хворі на РС були розподілені на дві групи:

- I група – без супутніх захворювань (БСЗ), 109 (50,5 %) хворих;
- II група – з наявністю супутніх захворювань (НСЗ), 107 (49,5 %) хворих.

II групу склали 107 хворих на РС, що мали на момент огляду клінічно значущу КМП, дані про яку були виявлені шляхом детального опитування хворих про супутні захворювання (СЗ), при об'єктивному обстеженні та аналізі медичної документації. При цьому, у групі НСЗ 40 (18,5 %) хворих на РС мали одне СЗ, 27 (12,5 %) – два СЗ, 21 (9,7 %) – три СЗ, а 19 (8,8 %) – чотири і більше СЗ.

До групи контролю увійшло 157 осіб (70 чоловіків та 87 жінок), серед яких було 34 хворих з наслідками перенесеного гострого розсіяного енцефаломієліту, а також 123 практично здорові особи, середній вік яких складав $38,5 \pm 6,2$ і $35,3 \pm 10,1$ років, відповідно. Також було проведено ретроспективний аналіз 115 історій хвороб пацієнтів з РС та 115 історій хвороб пацієнтів з гострим розсіяним енцефаломієлітом для визначення найбільш характерних симптомів ураження нервової системи при обох захворюваннях, чинників ризику РС, характеру КМП.

Дизайн дослідження: на початку роботи (I етап) використовували клініко-анамнестичний, клініко-неврологічний, клініко-соматичний, інструментальний, лабораторний, акупунктурний методи. На проміжному етапі дослідження (II етап, через 1 рік спостереження) було оцінено результати лікування хворих на РС за допомогою клініко-неврологічного, нейропсихологічного, акупунктурного, МРТ дослідження. На заключному етапі дослідження (III етап, через 2 роки спостереження) було оцінено результати лікування хворих на РС за допомогою клініко-неврологічного, нейропсихологічного, акупунктурного, МРТ, ЕЕГ дослідження.

При клініко-анамнестичному обстеженні оцінювались анамнестичні дані, отримані під час розмови з хворим і взяті з медичної документації, з обов'язковим уточненням віку і статі хворого, тривалості РС, віку хворого на час дебюту РС, симптомів дебюту РС, ФР розвитку РС та ФР розвитку загострень і прогресування захворювання, ефективності лікування.

При клініко-неврологічному обстеженні досліджувався неврологічний статус, оцінювались клінічна форма РС, перебіг захворювання, тяжкість стану хворого, проводилися та оцінювались нейропсихологічні дослідження, проводилася диференційна діагностика БС, психоемоційних розладів, інших симптомокомплексів при РС в залежності від їх походження (внаслідок впливу основного патофізіологічного процесу – демієлінізації, чи КМП).

При клініко-соматичному обстеженні проводився розрахунок індексу маси тіла за формулою Кетле, визначалася клінічно наявність або відсутність СЗ, їх тривалість, використовувались лабораторні (клінічні аналізи сечі і крові, біохімічні аналізи), інструментальні (ультразвукові, рентгенологічні) дослідження та огляд інших спеціалістів (офтальмолога, терапевта, кардіолога, ревматолога, стоматолога). До КМП не відносили значно поширені у хворих на РС стоматологічні розлади і ПС, розглядаючи їх як прояв РС.

Проводили підрахунок суми балів функціональних систем за всіма шкалами FS. При аналізі стану хворих на РС в динаміці, «покращенням» вважали зниження оцінки за певною шкалою FS на 1 бал і більше, а під «погіршенням» розуміли збільшення оцінки за певною шкалою FS на 1 бал і більше. Однаковість оцінок (коливання менше 1 балу) при первинному та кінцевому (через два роки) огляді позначалась як «стабілізація».

З'ясовували наявність та частоту клінічно зафіксованих загострень РС за рік у разі ремітуючого перебігу за попередній період і за період дослідження, розраховували середню кількість загострень РС. Розраховували середню швидкість прогресування РС: наростання ступеня важкості обстежених пацієнтів за даними EDSS в балах впродовж періоду часу в 1 рік (б/р): за попередній період і за період дослідження. До повільного прогресування відносили показники середньої швидкості прогресування РС менше 0,25 б/р, до помірного прогресування – показники більше 0,25 і менше 0,75 б/р, до швидкого прогресування – показники більше 0,75 б/р.

З метою статистичного аналізу результатів дослідження використовувались методи варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних показників (%), середніх величин (середньої арифметичної – \bar{X}) та оцінки їх варіабельності (стандартне відхилення – СВ). Для оцінки статистичної значимості клінічних результатів та оцінки 95 % довірчого інтервалу визначалась середня похибка (m). У разі відповідності первинних даних параметрам нормального розподілу, статистичний аналіз проводився з використанням критерію Стюдента, а у разі невідповідності – загальноприйнятими непараметричними методами: для кількісних показників – сума рангів Манна-Уїтні для двох незалежних груп, ранговий дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса для трьох незалежних груп, критерій Даннет (для порівняння з контрольною групою); для якісних показників – класичний χ^2 -критерій Пірсона з поправками Йейтса, Бонфероні (для множинних порівнянь), двосторонній точний критерій Фішера. Для оцінки даних у динаміці використовували критерій Вілкоксона (для порівняння показників одної групи) і критерій Краскела-Уолліса (для порівняння показників декількох груп). Такі якісні показники, як ФР розвитку РС, визначались за допомогою багатофакторного аналізу методом логістичної регресії з статистичними розрахунками відносного ризику (RR), абсолютного ризику (AR) і відношення шансів події (OR) з урахуванням 95 % довірчого інтервалу (CI). Оцінка зв'язку показників проводилась кореляційним аналізом з коефіцієнтом кореляції Пірсона. Для порівняння спостережень до і після лікування використовували критерій Вілкоксона для двох залежних груп. За рівень статистичної достовірності приймали $p < 0,05$. Статистичний аналіз проводився з використанням стандартного програмного пакету SPSS 8.0.0. і Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Загальна структура коморбідності у групі дослідження: автоімунна КМП була зареєстрована у 10 (4,6 %) хворих, респіраторна – у 33 (15,3 %) хворих, нефрологічна – у 15 (6,9 %) хворих, кардіоваскулярна – у 39 (18,1 %) хворих, гастроентерологічна – у 28 (13,1 %) хворих, ортопедична – у 26 (12,0 %), неврологічна – у 73 (33,8 %) хворих (рис. 1).

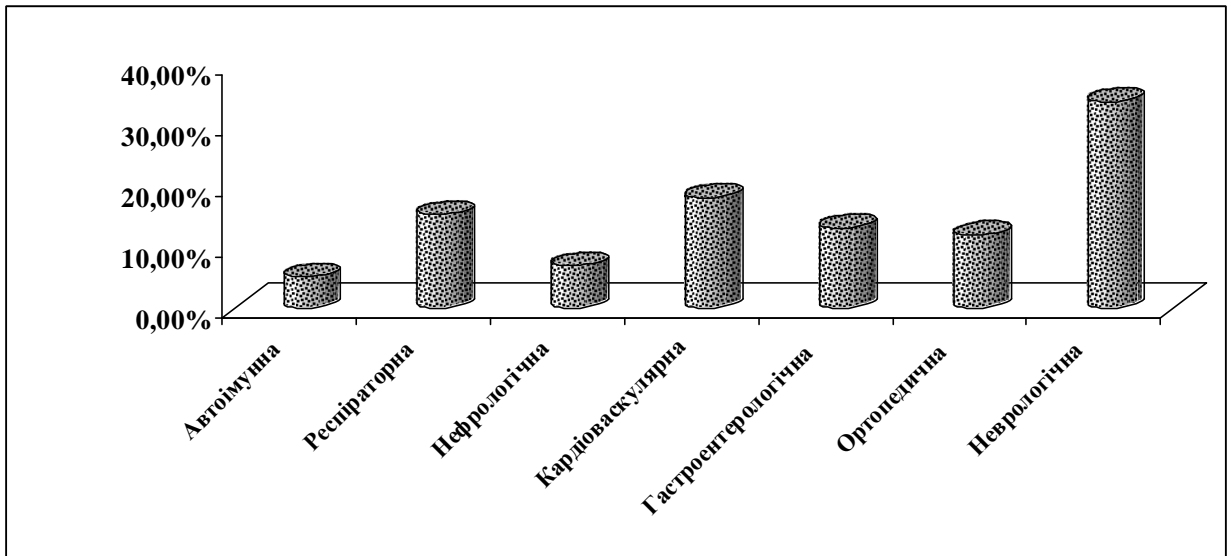


Рис. 1. Структура коморбідності у групі обстежених хворих на РС

В результаті проведення аналізу ФР РС у хворих груп БСЗ і НСЗ доведено, що превалювання в групі БСЗ у якості ФР розвитку РС, а також його загострення або прогресування вірусної інфекції може свідчити про значну роль інфекційних механізмів в патогенезі захворювання. Тоді, як у хворих наявністю КМП в механізмах РС, ймовірно, задіяні неінфекційні чинники психоемоційної, больової або вісцеральної природи. Превалювання у хворих групи БСЗ багатофакторних причин розвитку, загострення і прогресування РС свідчить про їх відносно більшу резистентність і непрямо говорить про більш м'який перебіг РС у них (у порівнянні з хворими на РС з наявністю коморбідності). Проведений аналіз клініко-демографічних показників виявив, що КМП у хворих на РС вікових підгруп 41–50 років і 51–60 років спостерігалась достовірно частіше ($p < 0,05$ і $p < 0,01$, відповідно), ніж в вікових підгрупах 21–30 років ($p = 0,009$) і 31–40 років ($p = 0,002$). Також було показано, що супутня патологія при РС достовірно частіше зустрічалась ($p = 0,035$) у хворих тривалістю РС 11 і більше років.

Порівняльний аналіз груп БСЗ і НСЗ стосовно частоти симптомів дебюту показав, що у групі БСЗ достовірно частіше в дебюті РС зустрічалися полісимптомний початок ($p = 0,00094$) і зорові розлади ($p = 0,045$), тоді як у групі НСЗ – порушення функцій ЧН ($p = 0,0095$) і чутливі розлади ($p = 0,025$).

Порівняльний аналіз груп БСЗ і НСЗ стосовно частоти місяця народження (рис. 2) і частоти місяця дебюту (рис. 3) виявив, що достовірно частіше обстежені хворі на РС обох груп народжувались у травні ($p = 0,0093$) і в квітні ($p = 0,048$) у порівнянні з іншими місяцями, з тенденцією до збільшення частоти місяця народження у травні у хворих групи НСЗ в порівнянні з групою БСЗ. Стосовно частоти місяця дебюту РС, то вона була достовірно вищою у квітні ($p = 0,039$) у хворих обох груп. Таким чином, домінування у хворих на РС місяця народження травня і квітня корелює з піком дебютів захворювання навесні. Домінування дебютів РС у квітні, березні і жовтні говорить про те, що найчастіше дебют РС у обстежених хворих виникає приблизно за місяць до дати їх народження, що обумовлено зниженням резистентності у цей період.

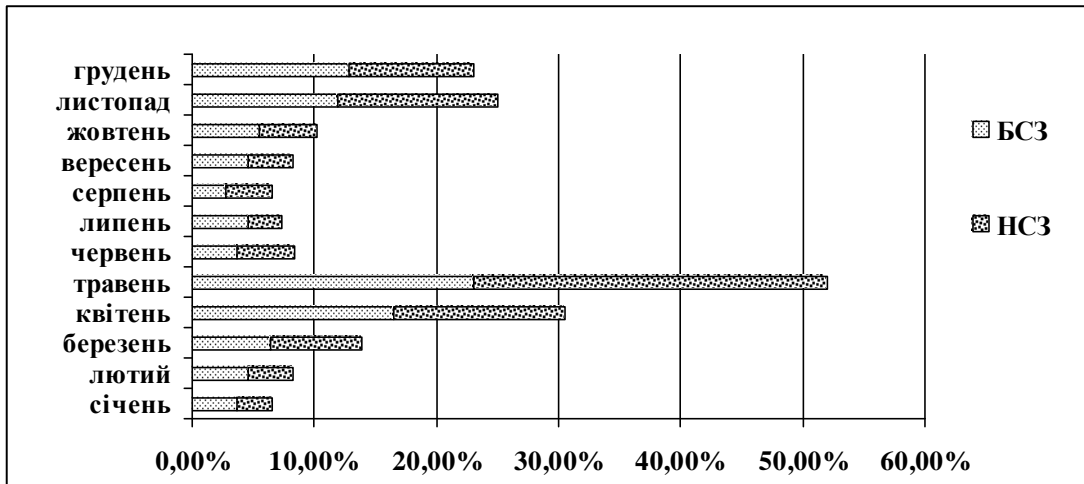


Рис. 2. Розподіл обстежених хворих на РС згідно з місяцем народження

При порівнянні виявлених симптомів хворих на РС і симптомів, досліджених на основі ретроспективного аналізу історій хвороб хворих на РС, з'ясувалось, що достовірна різниця торкалась симптомів РС, пов'язаних з тазовими розладами (73,1 % і 54,8 %, відповідно), ($p < 0,05$) і порушенням церебральних (психічних) функцій (85,2 % і 72,2 %, відповідно), ($p < 0,05$). Це пояснюється, в першому випадку, схильністю хворих до анозогнозії, а в другому – тим, що для об'єктивного дослідження психічних функцій слід застосовувати детальне нейропсихологічне обстеження. При порівнянні виявлених симптомів хворих на РС і хворих з наслідками перенесеного гострого розсіяного енцефаломієліту з'ясувалось, що достовірна різниця торкалась симптомів стовбура мозку (79,6 % і 55,9 %, відповідно) ($p < 0,05$), чутливості (66,2 % і 17,7 %, відповідно) ($p < 0,05$), тазових (73,1 % і 23,5 %, відповідно) ($p < 0,05$), зорових (53,7 % і 20,6 %, відповідно) ($p < 0,05$), церебральних (85,2 % і 52,9 %, відповідно) ($p < 0,05$) функцій. Це свідчить про більшу глибину ураження структур ЦНС при РС у порівнянні з гострим розсіяним енцефаломієлітом.

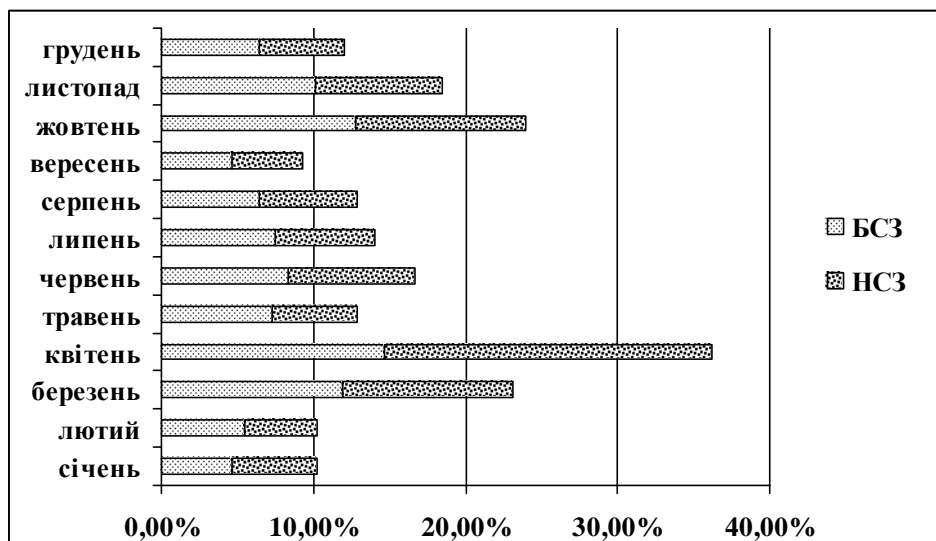


Рис. 3. Розподіл обстежених хворих на РС згідно з місяцем дебюту

Частота найбільш поширених симптомів неврологічного дефіциту у хворих на РС групи дослідження, в аспекті різниці між групами БСЗ і НСЗ, демонструє, що розлади пірамідних функцій однаково часто зустрічались в обох групах. Аналіз рухових порушень виявив, що у групі НСЗ, у порівнянні з групою БСЗ, рухові порушення частіше проявлялися тетрапарезом і високим спастичним тонусом. Мозочкові порушення превалювали ($p < 0,05$) в групі БСЗ, тоді, як достовірно частіше функції стовбура мозку та черепних нервів ($p < 0,05$), чутливості ($p < 0,05$), зорові ($p < 0,01$), церебральні ($p < 0,05$), тазові ($p < 0,01$) функції порушувались у хворих групи НСЗ.

Порівняння груп за балами шкали EDSS проводилося методом непараметричного аналізу (суми рангів Манна-Уїтні для незалежних груп). У групі БСЗ мають місце достовірні менший ступінь інвалідизації за EDSS ($p < 0,05$), менша середня кількість загострень (СКЗ) РС за рік ($p < 0,05$), менша середня швидкість прогресування (СШП) РС за рік ($p < 0,05$) і більш виражені стато-координаторні порушення ($p < 0,05$) у порівнянні з групою НСЗ. Тоді, як в групі НСЗ мають місце достовірні, більш виражені спастичність ($p < 0,05$), розлади функції черепних нервів ($p < 0,05$), зорові і нейропсихологічні порушення ($p < 0,05$). За іншими параметрами – пірамідними, чутливими розладами, дисфункцією кишківника і сечового міхура, статевими порушеннями, відмінності між групами не досягали рівня статистичної значущості ($p > 0,05$), хоча поширеність тазових розладів була вищою в групі НСЗ.

При дослідженні ССВП було виявлено (рис. 4), що збільшення значення латентностей потенціалу первинної соматосенсорної кори (P23) і більш пізнього компонента (N30), що має широкий розподіл в півкулях і пов'язаний з подальшою обробкою інформації, а також погіршення проведення від нижніх відділів стовбура головного мозку до кори (інтервал N13-N20) і у шийних відділах спинного мозку (інтервал N11-N13) у разі прогресуючого перебігу РС в порівнянні з рецидивуючим, відображає достовірно більш виражене вогнищеве ураження ЦНС, характерне для прогресування хвороби, з домінуванням в групі НСЗ ($p = 0,042$).

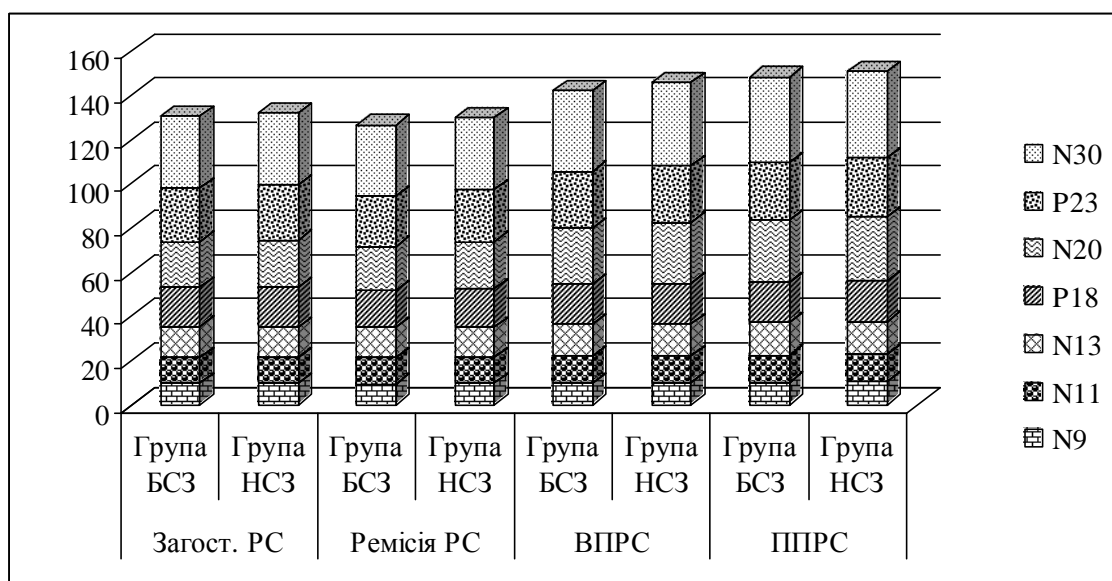


Рис. 4. Аналіз показників ССВП у обстежених хворих на РС в залежності від форми перебігу (латентність, мс)

При зіставленні показників ССВП хворих при ремісії РС з прогресуючим перебігом (ВПРС і ППРС) виявлено достовірні відмінності практично всіх параметрів відповіді в обох групах БСЗ і НСЗ без суттєвої різниці між ними ($p = 0,075$).

При порівнянні даних встановлено значне збільшення латентності піку N13 (потенціал каудальних відділів стовбура головного мозку), піку P18 (відповідь зорового горба) і кіркової відповіді (латентності піків N20, P23, N30), а також, відповідно, погіршення проведення в шийних відділах спинного мозку (інтервал N11-N133) і збільшення часу проведення в головному мозку (інтервал N13-N20). Виявлені достовірні розбіжності латентності піку N9, що відображає периферичну активацію нервових стовбурів плечового сплетення.

Збільшення латентності периферичної відповіді при прогресуючому перебігу РС в порівнянні з ремітуючим, а також в групі НСЗ у порівнянні з групою БСЗ, з одного боку, може бути пов'язано зі старшим віком хворих з прогресуючим РС, а з іншого – бути обумовленим залученням ПНС і превалюванням БС у хворих групи НСЗ. Отримані дані корелюють з думкою інших дослідників (Мяловіцька О. А., 2007; Карнаух Ю. Д., 2010), які також повідомляли про ураження структур ПНС при РС у вигляді моно- поліневропатій, радикулопатій, субклінічного ураження аксонального і демієлінізуючого характеру. Відмінності параметрів ССВП в залежності від варіанту перебігу та стадії активності РС узгоджуються з результатами інших дослідників (Несруллаева Н. А., 2011; Брюхов В.В., 2013; Переседова А.В., 2013): зміни ССВП при стимуляції верхніх кінцівок наявні при ВПРС частіше, ніж при ремітуючому перебігу РС.

За результатами аналізу основних показників ЕНМГ у хворих на РС групи дослідження з наявністю БС на різних етапах захворювання встановлено, що в групі НСЗ має місце тенденція до більш широкого представлення ураження ПНС у порівнянні з групою БСЗ. Виявлені ЕНМГ ознаки ураження ПНС клінічно пов'язані з БС у хворих на РС, а також достовірно корелюють з клінічними розладами чутливості, зоровими та окоруховими порушеннями. Отримані нами результати аналізу показників ЕНМГ стосовно ураження ПНС клінічно відповідають початковій стадії сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, яка протікала у 84,8 % обстежених хворих на РС субклінічно. Лише у 15,2 % обстежених хворих на РС: 13,1 % хворих групи НСЗ з наявністю полімодального БС, гастроентерологічної (8,4 %), респіраторної (3,7 %) та автоімунної (1,9 %) коморбідності та 8,3 % хворих групи БСЗ з наявністю полімодального БС, мали місце чіткі клінічні симптоми полінейропатії, які проявлялися у вигляді дистальних, симетричних змін больової і температурної чутливості з гіпестезіями, гіперестезіями, дизестезіями, парестезіями і болями. Було виявлено залежність між ступенем ураження ПНС за даними ЕНМГ та перебігом РС: фактично при незмінній амплітуді М-відповіді при всіх варіантах перебігу РС, у разі прогресуючого перебігу захворювання спостерігається поглиблення патологічних змін за рахунок збільшення резидуальної латентності і зменшення швидкості проведення імпульсу.

Поглиблення патологічних змін ЕНМГ спостерігаються у хворих обох груп з полімодальним перебігом БС, а також у хворих групи НСЗ за умов полікоморбідності. Доведено, що наявність БС і КМП пояснює превалювання

аксонального і аксонально-демієлізуючого типу ураження ПНС у групі НСЗ. Зменшення представництва аксонального типу ураження ПНС, а з іншого боку, зростання у групі БСЗ поширеності демієлізуючого типу, підтверджує роль КМП у формуванні аксонального типу ураження ПНС у хворих на РС.

При проведенні аналізу ЕЕГ у хворих на РС, незалежно від наявності або відсутності КМП, на фонових ЕЕГ встановлено недостовірну різницю ознак дезорганізації електричної активності, що проявлялося, переважно, в зміщенні фокусу в тім'яні відділи, згладжуванні зональних відмінностей, загостреності змін форми хвиль, порушенні модуляцій, зниженні частоти альфа-ритму до 8–9 Гц (у чверті хворих в обох групах). 46,7 % хворих на РС загальної вибірки (40,0 % – групи БСЗ, 53,3 % – групи НСЗ) мали ознаки зниження висхідних активуючих впливів на кору з боку ретикулярної формації стовбура головного мозку. У 80,0 % хворих в обох групах (73,3 % – БСЗ і 86,7 % – НСЗ) реєстрували різного ступеня вираженості високоамплітудну повільнохвильову активність в лобних відділах. Виявлені ознаки зниження порога судомної готовності (53,3 % хворих групи БСЗ і 80,0 % хворих групи НСЗ), що проявлялося наявністю гострохвильової активності альфа і бета-1 діапазону частот, а також появою комплексів гостра хвиля- повільна хвиля і спалахів множинних (бета-1 і бета-2) хвиль. У 20,0 % хворих обох груп рівномірно на фонових ЕЕГ була зареєстрована пароксизмальна активність у вигляді комплексів високоамплітудних (бета-1 і бета-2) хвиль.

При спектральному аналізі потужності ЕЕГ, за показником максимум абсолютної потужності ($P_{абс}$) статистично значущі відмінності між групами БСЗ і НСЗ виявлені в діапазонах частот дельта, бета-1 і бета-2. У дельта-діапазоні частот у хворих групи НСЗ виявлено перевищення потужності електричної активності в центрально-скроневому відведенні правої півкулі ($p = 0,041$); у даній групі виявлена виражена тенденція до збільшення $P_{абс}$ в передньо-скроневому відведенні правої півкулі в порівнянні з контролем ($p = 0,051$).

За показником максимум відносної потужності ($P_{відн}$) статистично значущі відмінності між групами виявлені в дельта-, альфа- і тета-діапазонах частот. В дельта-діапазоні частот відмінності виявлені в передньо-лобних відведеннях (зліва – $p = 0,044$; справа – $p = 0,009$). В обох випадках величина $P_{відн}$ у хворих групи НСЗ була вище контрольного рівня, в правій півкулі – також вище, ніж у хворих групи БСЗ (в лівій півкулі це перевищення не досягло рівня статистичної значущості: $p = 0,064$). У альфа-діапазоні частот було виявлено достовірне зменшення величини $P_{відн}$ в групі НСЗ в порівнянні з групою контролю в потиличному і тім'яному відведеннях правої півкулі (відповідно $p = 0,031$; $p = 0,045$). Група БСЗ за цим показником статистично не відрізнялася від контролю. У тета-діапазоні частот відмінності виявлені в центральних ($p = 0,018$) та потиличних ($p = 0,021$) відведеннях зліва. В обох випадках величина $P_{відн}$ у хворих групи НСЗ була вище контрольного рівня, а в центральних відведеннях – також вище, ніж у хворих групи БСЗ ($p = 0,042$). У дельта-діапазоні частот в групі НСЗ в лобних відведеннях величина максимуму спектральної потужності ($P_{спек}$) була вище, ніж у контрольній групі ($p = 0,0093$). У групі БСЗ, навпаки, $P_{спек}$ в задньо-скроневому відведенні лівої півкулі була нижче, ніж у контрольній групі ($p = 0,046$). З декількох відведень – скроневих, лобних, потиличних – в групі БСЗ $P_{спек}$ була

нижче, ніж в групі НСЗ ($p = 0,036$). У бета-2-діапазоні частот в групі НСЗ $P_{\text{спек}}$ в лівій півкулі (в потиличному, тім'яному, задньо- і передньо-скроневому відведеннях) була достовірно вищою, ніж у контрольній групі ($p = 0,0098$). Достовірні зміни $P_{\text{спек}}$ в інших діапазонах частот не виявлені.

Для виявлення кореляційного взаємозв'язку між електрофізіологічними та психофізіологічними параметрами застосовували непараметричний коефіцієнт кореляції Пірсона. У хворих на РС обох груп з наявністю БС було виявлено пряму кореляцію між $P_{\text{абс}}$ електричної активності мозку в бета-2-діапазоні частот в потиличних відведеннях обох півкуль та інтенсивністю болю за ВАШ. Не виявлено кореляційного взаємозв'язку між зміною електричної активності мозку і показниками, що характеризують психологічні особливості хворих.

Проведено аналіз даних МРТ головного мозку у 188 (87 %) хворих (група НСЗ – 96 хворих і група БСЗ – 92 хворих) і шийного відділу спинного мозку у 105 (48 %) хворих РС (група НСЗ – 56 хворих і група БСЗ – 49 хворих), здійсненої на апараті «Philips Intera» з напруженістю магнітного поля 1,5 Т за стандартною методикою.

За даними МРТ-дослідження в групах НСЗ і БСЗ вогнища демієлізації (ВД) виявлялися в шийному відділі спинного мозку (36 % та 14 % хворих, відповідно), стовбурі мозку (29 % та 21 % хворих, відповідно), мозочку (12 % та 25 % хворих, відповідно), середньому мозку (4 % та 3 % хворих, відповідно), внутрішній капсулі (5 % та 4 % хворих, відповідно), таламусі (9 % та 3 % хворих, відповідно), семіовальних центрах (30 % та 36 % хворих, відповідно), мозолистому тілі (39 % та 34 % хворих, відповідно), перивентрикулярно (91 % та 73 % хворих, відповідно), потиличних (26 % та 20 % хворих, відповідно), тім'яних (32 % та 26 % хворих, відповідно), скроневих (17 % та 21 % хворих, відповідно) і лобних (39 % та 44 % хворих, відповідно) частках головного мозку. Звертає на себе увагу достовірно більша частота ураження шийного відділу спинного мозку ($p < 0,05$), стовбура мозку ($p < 0,05$), таламуса ($p < 0,05$) в групі НСЗ і мозочка ($p < 0,05$) – в групі БСЗ, що корелює клінічно з більшою частотою БС у хворих групи НСЗ і більш частими мозочковими розладами у групі БСЗ. Серед отриманих даних статистично значимою є також вища частота утворення ВД в перивентрикулярній області в групі НСЗ ($p = 0,038$).

При проведенні аналізу МРТ головного мозку хворих на РС в залежності від розміру ВД у зв'язку з різними типами перебігу з'ясувалось, що при ремітуючих формах перебігу РС в режимі T2 виявлялись ВД діаметром від 3 мм до 22,7 мм, при ВПРС – діаметром від 3 мм до 29,4 мм, при ППРС – діаметром від 3 мм до 24,5 мм. Дрібні ВД виявлені у всіх хворих на РС. ВД середніх розмірів приблизно однаково зустрічались і при двох формах прогресування РС і при ремітуючому перебігу захворювання, різниця не досягала статистичної значущості ($p = 0,066$). ВД великих розмірів і зливні ВД зустрічались достовірно частіше при ВПРС ($p = 0,047$ і $p = 0,039$, відповідно). Достовірно частіше T1 – ВД виявлялись при ВПРС ($p = 0,0082$) і при ППРС ($p = 0,041$).

Дослідження спинномозкової рідини (СМР) було проведене у 42 хворих на РС загальної вибірки (по 21 хворому груп БСЗ і НСЗ). При макроскопічному дослідженні ліквор був у більшості випадків безбарвним (95,2 % та 90,5 % хворих,

відповідно) і прозорим (по 100 % хворих груп БСЗ і НСЗ), і лише у 1(4,8 %) хворого групи БСЗ і 2 хворих групи НСЗ (9,5 %) було світло-жовте забарвлення. При проведенні мікроскопічного дослідження СМР у 14(33,3 %) хворих на РС загальної вибірки клітин у лікворі не було (38,1 % хворих групи БСЗ і 28,6 % хворих групи НСЗ), у 17 (40,5 %) хворих на РС (47,6 % хворих групи БСЗ і 33,3 % хворих групи НСЗ) спостерігався цитоз у межах норми – до 3 клітин у 1 мм³ СМР, у 9 (21,4 %) хворих на РС (14,3 % хворих групи БСЗ і 28,6 % хворих групи НСЗ) спостерігався незначний лімфоцитарний плеоцитоз – до 10 клітин у 1 мм³ СМР і лише у 2 (4,8 %) хворих на РС (9,5 % хворих групи НСЗ) лімфоцитарний плеоцитоз сягав значення до 20 клітин у 1 мм³ СМР.

При біохімічному дослідженні СМР, вміст хлоридів, білка і глюкози відповідав нормальним значенням у всіх 42 (100 %) обстежених хворих на РС.

При аналізі даних біохімічного дослідження ліквору за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, було виявлено позитивний результат на вірус Епштейна-Барр у 3 (7,1 %) хворих на РС загальної вибірки (9,5 % хворих групи БСЗ і 4,8 % хворих групи НСЗ), на цитомегаловірус – у 1 (4,8 %) хворого на РС групи БСЗ, на вірус герпесу 6 типу – у 1 (4,8 %) хворого на РС групи БСЗ), на вірус герпесу 7 типу – у 1 (4,8 %) хворого на РС групи БСЗ. Таким чином, наші результати аналізу досліджень СМР підтвердили дані інших дослідників про незначні зміни ліквору у хворих на РС: макроскопічні, мікроскопічні, біохімічні (Лисянний Н. И., 2011; Соколова Л. И., 2013; Comi G., 2014).

При аналізі імунологічного дослідження крові 42 хворих на РС в аспекті коморбідності вивчали такі показники: абсолютне і відсоткове значення рівня лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+), NK клітин (CD16+), В-лімфоцитів (CD20+), імунорегуляторний індекс (співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів); для оцінки гуморального імунітету визначали рівень циркулюючих імунних комплексів, функціональної активності імунних клітин – рівень адгезивної активності нейтрофілів. Також оцінювали рівень автоантитіл до таких антигенів мозку: основного білку мієліну (ОБМ), нейроспецефічної енолази, білку S-100, загальному людському мозковому антигену (ЗЛМА). Статистично достовірних відмінностей між групами БСЗ і НСЗ для середніх значень більшості показників отримано не було. Звертає на себе увагу значний розкид даних як у бік збільшення, так і зменшення показників, що пов'язано зі значним спектром імунопатологічних процесів, які відбуваються у хворих в залежності від активності і стадії процесу. Має місце тенденція до зниження абсолютного рівня CD4+ лімфоцитів у групі НСЗ, яка не досягла рівня статистичної значущості ($p = 0,072$). Спостерігається достовірно ($p = 0,037$) зменшення абсолютної кількості і відносного рівня NK клітин в групі НСЗ, а також зменшення імунорегуляторного індексу ($p = 0,045$) у групі НСЗ, в порівнянні з групою БСЗ. Також відмічається недостовірною тенденція до збільшення абсолютного і відносного рівня CD8+ лімфоцитів ($p = 0,062$) у групі НСЗ. Отримана достовірною різниця рівнів ОБМ ($p = 0,033$) і ЗЛМА ($p = 0,044$) між групами хворих на РС у бік збільшення в групі НСЗ. Таким чином, отримані результати свідчать про системні і більш глибокі розлади рівня NK-клітин, ОБМ, ЗЛМА, імунорегуляторного циклу у хворих на РС з КМП, в порівнянні з групою БСЗ.

Було проведено розширене нейропсихологічне дослідження у хворих на РС: оцінки рівня депресії за допомогою шкали BDI-II, оцінки рівня втоми за допомогою шкал FSS і ШАС, оцінки рівня КП за допомогою шкали MMSE в аспекті коморбідності.

Клінічно виражена депресія спостерігалась у 49 (22,7 %) хворих на РС загальної вибірки, зокрема у 20 (18,4 %) хворих групи БСЗ і 29 (27,1 %) хворих групи НСЗ. Результати за шкалою BDI-II коливалися від 5 до 37 балів. У 167 (77,3 %) хворих на РС результат був менше 14 балів (відсутність клінічно вираженої депресії), у 25 (11,6 %) – $\geq 14 \leq 19$ балів (легка депресія), у 19 (8,8 %) – $\geq 20 \leq 28$ балів (помірна депресія) і у 5 (2,3 %) – $\geq 29 < 63$ балів (важка депресія).

При проведенні оцінки втоми по FSS за сумою балів середній показник рівня втоми в загальній вибірці становив $3,9 \pm 1,1$ (в групі БСЗ – $3,3 \pm 0,9$; в групі НСЗ – $4,5 \pm 1,3$ ($p < 0,01$)). Клінічно виражена втома спостерігалась у 135 (62,5 %) хворих РС загальної вибірки, зокрема у 63 (57,8 %) хворих групи БСЗ і у 72 (67,3 %) хворих групи НСЗ. Результати за шкалою FSS коливались від 2,2 до 5,7 балів. У 81 (37,5 %) хворих на РС за даними FSS результат був менше 4 балів (відсутність клінічно вираженої втоми), у 113 (47,7 %) – $> 4 < 5$ балів (легка втома), у 22 (10,2 %) – ≥ 5 балів (тяжка втома). При проведенні оцінки астенії по ШАС за сумою балів, середній показник рівня астенії в загальній вибірці становив $3,9 \pm 1,1$ (в групі БСЗ – $3,3 \pm 0,9$; в групі НСЗ – $4,5 \pm 1,3$ ($p < 0,01$)). Клінічно виражена астенія спостерігалась у 127 (58,8 %) хворих на РС загальної вибірки, зокрема у 59 (54,1 %) хворих групи БСЗ і у 68 (63,6 %) хворих групи НСЗ. Результати за шкалою ШАС у хворих на РС коливалися від 41 до 105 балів: у 33 (15,3 %) хворих на РС результат був $\geq 30 \leq 50$ балів (відсутність астенії), у 66 (30,6 %) – $\geq 51 \leq 75$ балів (слабка астенія), у 99 (45,8 %) – $\geq 76 \leq 100$ балів (помірна астенія), і у 28 (13,0 %) – $\geq 101 \leq 120$ балів (виражена астенія).

При проведенні оцінки КП за MMSE, результати коливались від 30 до 16 балів, середній показник рівня КП в загальній вибірці становив $26,61 \pm 2,0$ балів, тоді як в групі контролю – $29,6 \pm 1,2$ балів, що було достовірно вище, ніж у хворих на РС ($p = 0,034$). В групі БСЗ середній показник рівня КП становив $27,93 \pm 1,4$, тоді як в групі НСЗ – $25,12 \pm 2,3$ ($p = 0,042$). КП в цілому спостерігались у 112 (51,9 %) хворих на РС загальної вибірки, зокрема у 53 (48,6 %) хворих групи БСЗ і 59 (55,1 %) хворих групи НСЗ.

Було досліджено характер і ступінь ПС у хворих на РС за допомогою шкал ISI та ESS в порівнянні з групами контролю та в аспекті коморбідності. Результати за ISI у хворих на РС коливалися від 0 до 23 балів (в середньому – $10,8 \pm 4,0$ в групі БСЗ і $12,6 \pm 4,3$ в групі НСЗ). У 100 (46,3 %) хворих на РС загальної вибірки за даними ISI результат був менше 8 балів (відсутність клінічно вираженого безсоння), у 71 (32,9 %) хворих – $\geq 8 < 14$ балів (легке безсоння), у 38 (17,6 %) хворих – $\geq 14 < 21$ балів (помірне безсоння) і у 7 (3,2 %) хворих – $\geq 21 < 23$ балів (важке безсоння). Результати за ESS у хворих на РС коливалася від 0 до 20 балів (в середньому – $8,3 \pm 3,9$ в групі БСЗ і $9,7 \pm 4,2$ в групі НСЗ). У 126 (58,3 %) хворих на РС загальної вибірки за даними ESS результат був менше

10 балів (відсутність клінічно вираженої сонливості), у 60 (27,8 %) хворих – $\geq 10 < 12$ балів (легка сонливість), у 25 (11,6 %) хворих – $\geq 12 < 17$ балів (помірна сонливість) і у 5 (2,3 %) хворих – $\geq 17 \leq 20$ балів (важка сонливість). У свою чергу, при порівнянні показників ПС між групами БСЗ і НСЗ хворих на РС, найбільш значимою була різниця між рубриками «відсутність клінічно вираженого безсоння» ($p = 0,0094$) і «важке безсоння» ($p = 0,087$) за даними шкали ISI, і «відсутність клінічно вираженої сонливості» ($p = 0,091$) і «легка сонливість» ($p = 0,0095$) за даними шкали ESS.

Було проведено багатогранне дослідження болю у хворих на РС в аспекті коморбідності: інтенсивності болю за допомогою ВАШ, багатовимірної оцінки болю за допомогою ОБМГ, відображених болів за допомогою проби Геда. У хворих на РС груп БСЗ і НСЗ БС протікали як у мономодальному (наявність у одного хворого одного виду болю), так і в полімодальному (наявність у одного хворого двох чи більше видів болю) вигляді. Так, у групі БСЗ мономодальні БС мали місце у 63 (57,8 %) хворих і полімодальні БС – у 9 (8,3 %) хворих; тоді як в групі НСЗ – мономодальні БС спостерігались у 54 (50,5 %) хворих, а полімодальні – у 32 (30,0 %) хворих. Середній рівень болю за шкалою ВАШ становив в загальному $3,8 \pm 1,4$ ($3,1 \pm 1,3$ в групі БСЗ і $4,8 \pm 1,6$ в групі НСЗ). При цьому, у хворих з БС за ступенем вираженості болю градації були такі: група БСЗ: 7 (6,4 %) хворих – слабкий біль; 14 (12,8 %) хворих – незначний біль; 37 (33,9 %) хворих – помірний біль; 5 (4,6 %) хворих – сильний біль; група НСЗ: 6 (5,6 %) хворих – слабкий біль; 11 (10,2 %) хворих – незначний біль; 40 (37,4 %) хворих – помірний біль; 15 (15,0 %) хворих – сильний біль; 3 (2,8 %) хворих – дуже сильний біль. Найбільш виражені БС за даними оцінки показників ОБМГ та ВАШ зустрічаються у хворих на РС з полімодальним перебігом БС та за умов полікоморбідності.

Дослідження зон Захар'їна–Геда виявило наявність болючості і виникнення віддалених вісцеральних больових відчуттів у 159 (73,6 %) хворих на РС загальної вибірки при обстеженні дерматомів С2-С3 – 17 (7,9 %) хворих; С4-С5 – 65 (30,1 %) хворих; D8-D9 – 49 (22,7 %) хворих; D3-D5 – 15 (6,9 %); хворих; С4-D3 (на грудині) – 13 (6,0 %) хворих. Достовірно вищий рівень поширеності ($p = 0,032$) гіперальгезій у зонах та тригерних точках у хворих на РС при наявності КМП дозволив припустити, що різного роду коморбідність може бути залучена у механізм їх формування при РС, а разом з тим – і у патологічних механізмах формування неврологічних і психоемоційних симптомів.

Було оцінено стан зубів і пародонту у хворих на РС в аспекті коморбідності. Сумарний бал щодо оцінки стану зубів у загальній виборці хворих РС становив $1,38 \pm 0,043$ бали, при чому в групі НСЗ стан зубів був достовірно гіршим ($p = 0,048$) у порівнянні з групою БСЗ. З'ясовано, що нормальний стан зубів має місце у 33 (15,3 %) хворих на РС загальної вибірки і достовірно частіше зустрічається ($p = 0,093$) в групі БСЗ, у порівнянні з групою НСЗ. В групі НСЗ достовірно рідше мала місце неглибока патологія зубів (1 бал по оціночній шкалі) ($p = 0,036$) і достовірно частіше – глибока патологія зубів (3 бали по оціночній шкалі) ($p = 0,043$). Сумарний бал щодо оцінки стану пародонту у загальній виборці хворих на РС становив $1,04 \pm 0,034$ бали, при чому в групі НСЗ стан пародонту був достовірно

гіршим ($p = 0,049$) у порівнянні з групою БСЗ. Встановлено, що нормальний стан пародонту має місце у 57 (26,4 %) хворих на РС загальної вибірки і достовірно частіше зустрічається ($p = 0,0096$) в групі БСЗ, у порівнянні з групою НСЗ. Натомість, в групі НСЗ достовірно частіше мала місце патологія пародонту (1 і 2 бали по оціночній шкалі) ($p = 0,043$; $p = 0,032$).

Було проведено оцінку ЯЖ у хворих на РС за допомогою опитувальника SF-36 в порівнянні з групами контролю та в аспекті коморбідності. В результаті обрахування показників ЯЖ у хворих на РС та контрольних груп виявилось, що як у хворих на РС загальної вибірки, так і у хворих груп БСЗ і НСЗ, показники ЯЖ були достовірно нижчими у порівнянні з групами контролю, як за окремими шкалами, так і за рахунок узагальнених показників. У свою чергу, при порівнянні показників ЯЖ між групами БСЗ і НСЗ хворих на РС найбільш значимою була різниця за шкалами: рольового фізичного функціонування (RP) ($52,1 \pm 6,4$ та $33,5 \pm 7,3$, відповідно; $p = 0,0092$); життєвої активності (VT) ($51,3 \pm 7,1$ та $39,5 \pm 6,9$, відповідно; $p = 0,0088$); болю (BP) ($61,9 \pm 16,4$ і $49,2 \pm 18,6$, відповідно; $p = 0,0079$).

У хворих груп БСЗ і НСЗ також відрізнялись узагальнені показники ЯЖ: Physical Component Summary (PCS) ($43,1 \pm 13,7$ і $32,2 \pm 16,8$ відповідно, $p = 0,043$) і Mental Component Summary (MCS) ($47,8 \pm 12,5$ і $38,7 \pm 11,5$, відповідно; $p = 0,049$).

Результати впливу різних видів КМП у хворих на РС на ступінь вираженості болю, втоми, депресії, показники ЯЖ: найбільш виражені больові розлади (по відношенню до середнього по групі НСЗ) згідно з даними шкали ВАШ спостерігались у хворих з артрозами суглобів нижніх кінцівок: ($6,5 \pm 3,1$; $p = 0,0089$), головними болями: ($6,1 \pm 2,4$; $p = 0,035$), больовими поперековими синдромами ($5,8 \pm 2,2$; $p = 0,038$), полімодальним БС ($6,7 \pm 2,3$; $p = 0,0096$) та за умов полікоморбідності: трьома СЗ ($6,9 \pm 2,8$; $p = 0,0091$), чотирма і більше СЗ ($7,1 \pm 3,3$; $p = 0,0088$); натомість, найменш виражені больові розлади згідно з даними шкали ВАШ спостерігались у хворих з іншими автоімунними захворюваннями ($2,9 \pm 0,9$; $p = 0,0075$) і респіраторними захворюваннями ($3,6 \pm 1,3$; $p = 0,037$). Зростання вираженості болю за ВАШ у хворих на РС з полікоморбідністю пояснюється найбільшою поширеністю полімодального БС, тоді, як зменшення вираженості болю, проявів втоми, депресії і більш високі показники ЯЖ у хворих на РС з іншими автоімунними захворюваннями пояснюється відносно молодим віком хворих, нетривалим перебігом РС і низьким рівнем інвалідизації. Найбільш виражені прояви втоми і депресії (згідно з даними шкал FSS і BDI-II, відповідно) також мали місце за умов полікоморбідності: три СЗ ($5,4 \pm 1,6$; $19,3 \pm 2,7$ відповідно; $p = 0,041$); чотири і більше СЗ ($5,7 \pm 1,9$; $19,8 \pm 3,1$ відповідно; $p = 0,034$). Максимальне зменшення показників ЯЖ (по відношенню до середнього по групі НСЗ) за шкалою болю спостерігалось у хворих з коморбідними БС (артрози суглобів нижніх кінцівок: $42,1 \pm 11,7$; $p = 0,049$; головні болі і лицеві болі: $43,3 \pm 25,4$; $p = 0,043$; больові поперекові синдроми: $44,1 \pm 23,6$; $p = 0,038$), полімодальним БС ($41,4 \pm 20,2$; $p = 0,0093$) і полікоморбідністю, насамперед, у хворих з трьома СЗ ($40,5 \pm 23,4$; $p = 0,0085$), чотирма і більше СЗ ($39,2 \pm 26,3$; $p = 0,0009$). Максимальне зменшення узагальнених показників PCS (два СЗ: $28,8 \pm 10,5$; $p = 0,042$; три СЗ: $27,7 \pm 12,3$; $p = 0,0094$; чотири і більше СЗ: $26,1 \pm 13,5$; $p = 0,0097$) і MCS (три СЗ:

26,7 ± 11,2; $p = 0,036$; чотири і більше СЗ: 25,6 ± 13,1; $p = 0,0095$) також було пов'язано з полікоморбідністю. Таким чином видно, що у групі НСЗ хворих на РС, де відмічається достовірно більший ступінь інвалідності ($p = 0,042$), проявів болю ($p = 0,038$), має місце достовірне превалювання астеничних, депресивних і когнітивних розладів ($p = 0,033$, $p = 0,0095$, $p = 0,044$ відповідно), зареєстровані достовірно нижчі показники ЯЖ за декількома шкалами та узагальненими показниками.

Важливим предиктором ефективного застосування методів РТ у складі комплексного лікування хворих на РС є індивідуальний підхід до лікування, що базується на диференційованому складанні акупунктурних рецептів, побудованих в залежності від діагностичних даних, отриманих на основі сучасних наукових знань та уявлень ТКМ. З метою здійснення аналізу неврологічних симптомів хворих на РС з позицій ТКМ, а також для збільшення ефективності методів РТ у кожного хворого на РС, ми здійснювали САД, ЕПД за методами Накатані і Брату (Мачерет Е. Л., 2005; Мурашко Н. К., 2013).

Отримані дані САД і ЕПД були використані для оптимізації процесу складання акупунктурних рецептів у хворих на РС, яким призначалися методи РТ, а також для оптимізації лікувальної тактики симптоматичного медикаментозного лікування основних проявів РС і проявів КМП, коригування дієти. З метою підвищення ефективності комплексного лікування хворих на РС нами було використано методи РТ, що поліпшують перебіг СЗ, сприяють профілактиці загострень та усуненню окремих симптомів загострення РС.

Дослідження щодо обґрунтування доцільності та з'ясування клінічної ефективності методів РТ у складі комплексного лікування хворих на РС в аспекті коморбідності виконується в Україні вперше. Базовими методами РТ – лікування у хворих на РС були обрані пов'язані з голковколюванням класична голкорексотерапія і скальпова акупунктура. Голкорексотерапію поєднували з електроакупунктурою, термопунктурою і лазеропунктурою, а скальпову акупунктуру – з КВЧ-пунктурою і лазеропунктурою.

В комплексне РТ-лікування кожного пацієнта з РС включалося не більше двох методів РТ. Комбінували методи голкорексотерапію або скальпову акупунктуру з іншими методами РТ, виходячи з міркувань клінічної доцільності, враховуючи дані наших досліджень щодо механізмів та особливостей впливу голкорексотерапії, скальпової акупунктури, електроакупунктури, КВЧ-пунктури, лазеропунктури, термопунктури при різних симптомах РС та КМП (Мачерет Е. Л., 2005; Мурашко Н. К., 2013). При цьому було показано, що наявність КМП у хворих на РС міняє структуру акупунктурного діагнозу і потребує корекції акупунктурного рецепту у хворих на РС групи НСЗ.

При використанні методів РТ в комплексному лікуванні хворих на РС у разі застосування скальпової акупунктури в різних комбінаціях спостерігається максимальний ефект щодо лікування зорових розладів у хворих на РС, поєднання голкорексотерапії і електроакупунктури сприяє зменшенню болю і ПС, а голкорексотерапії і термопунктури – зменшенню спастичності. Поєднання

скальпової акупунктури з КВЧ-пунктурою виявилось найбільш ефективним в лікуванні розладів травлення і психоемоційних розладів.

На завершальному етапі дослідження був проведений аналіз основних клініко-демографічних характеристик хворих на РС груп БСЗ і НСЗ (рис. 5), що мав за мету підтвердити ефективність розробленого лікувального комплексу, який пацієнти отримували впродовж дворічного терміну спостереження. На момент останнього огляду стан хворих порівняли з початковими даними обстеження за такими показниками: важкість стану хворих (EDSS), сума балів функціональних систем (СБФС), СКЗ РС за рік у період спостереження, СШП РС у період спостереження.

При порівнянні початкових даних EDSS і даних EDSS через 1 рік спостереження як у групі БСЗ, так і у групі НСЗ показано відсутність значущих відмінностей щодо неврологічного дефіциту – оцінка за шкалою EDSS змінилася з незначною тенденцією до зростання ($3,42 \pm 1,13$ бали на початковому рівні і $3,57 \pm 1,24$ бали через 1 рік спостереження, $p = 0,18$ в групі БСЗ; $4,34 \pm 1,21$ бали на початковому рівні і $4,50 \pm 1,32$ бали через 1 рік спостереження, $p = 0,09$ в групі НСЗ). При порівнянні початкових даних EDSS і даних EDSS на момент останнього огляду мала місце більш суттєва тенденція до зростання оцінки EDSS, яка проте не досягла рівня статистичної значущості ($3,69 \pm 1,27$ бали на момент останнього огляду, $p = 0,124$ в групі БСЗ; $4,61 \pm 1,37$ бали на момент останнього огляду, $p = 0,07$ в групі НСЗ).

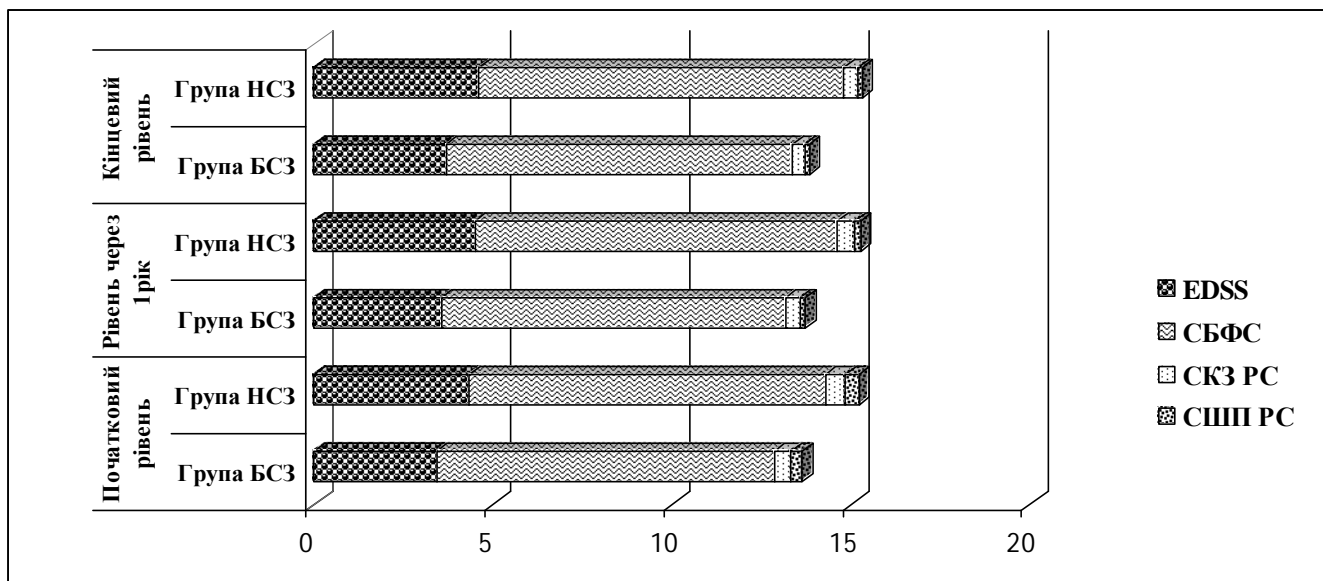


Рис. 5. Динаміка показників перебігу захворювання у обстежених хворих на РС впродовж періоду спостереження

При аналізі СКЗ у хворих на РС обох груп звернула на увагу тенденція до зменшення через 1 рік спостереження ($p = 0,074$), яка набула статистичної достовірності на момент останнього огляду, при цьому більш суттєве зменшення СКЗ РС було зафіксоване нами в групі НСЗ у порівнянні з групою БСЗ (група БСЗ – $0,35 \pm 0,69$, $p = 0,043$; група НСЗ – $0,41 \pm 0,63$, $p = 0,0099$).

Ще більш виражені зміни були відмічені при аналізі результатів обрахування СШП РС у хворих на РС обох груп, коли достовірні відмінності СШП РС у бік її

зниження мали місце вже через 1 рік спостереження (група БСЗ – $0,15 \pm 0,1$, $p = 0,048$; група НСЗ – $0,17 \pm 0,1$, $p = 0,034$) і набули подальшого розвитку (група БСЗ – $0,12 \pm 0,1$, $p = 0,0093$; група НСЗ – $0,11 \pm 0,1$, $p = 0,0087$) на момент останнього огляду.

Таким чином, незважаючи на деяке збільшення неврологічного дефіциту у хворих на РС обох груп воно було недостовірним ($p > 0,05$), в той же час відмічалось достовірне зменшення СКЗ РС і СШП РС, більш виражене на момент останнього огляду у хворих групи НСЗ.

Були проаналізовані результати лікування обстежених хворих на РС при порівнянні груп БСЗ і НСЗ на початку дослідження і на момент останнього огляду з використанням критеріїв «покращення», «погіршення» і «стабілізація», в результаті якого з'ясувалося, що в обох групах БСЗ і НСЗ спостерігається приблизно рівномірні «покращення», «погіршення» і «стабілізація» у обстежених хворих без урахування специфіки проведеного лікування ($p = 0,07$).

При аналізі результатів лікування у залежності від включення до комплексу методів РТ (рис. 6), а також враховуючи оптимізацію схеми лікування у хворих підгруп БСЗ з РТ і НСЗ з РТ іншими медикаментозними і немедикаментозними засобами і методами хронотерапії, має місце тенденція до збільшення питомої ваги хворих з результатом «покращення» серед хворих підгруп БСЗ з РТ і НСЗ з РТ, достовірне збільшення питомої ваги хворих з результатом «погіршення» у підгрупі НСЗ без РТ і тенденція до збільшення питомої ваги хворих таким результатом у підгрупі БСЗ без РТ і достовірне збільшення питомої ваги хворих результатом «стабілізація» у підгрупі БСЗ без РТ. Отримані результати лікування свідчать про доцільність запровадження схеми лікування у хворих обох груп, що сприяє тенденції до покращення результатів, і достовірним змінам в стабілізації перебігу РС за відсутності КМП, навіть при застосуванні традиційних підходів до лікування РС.

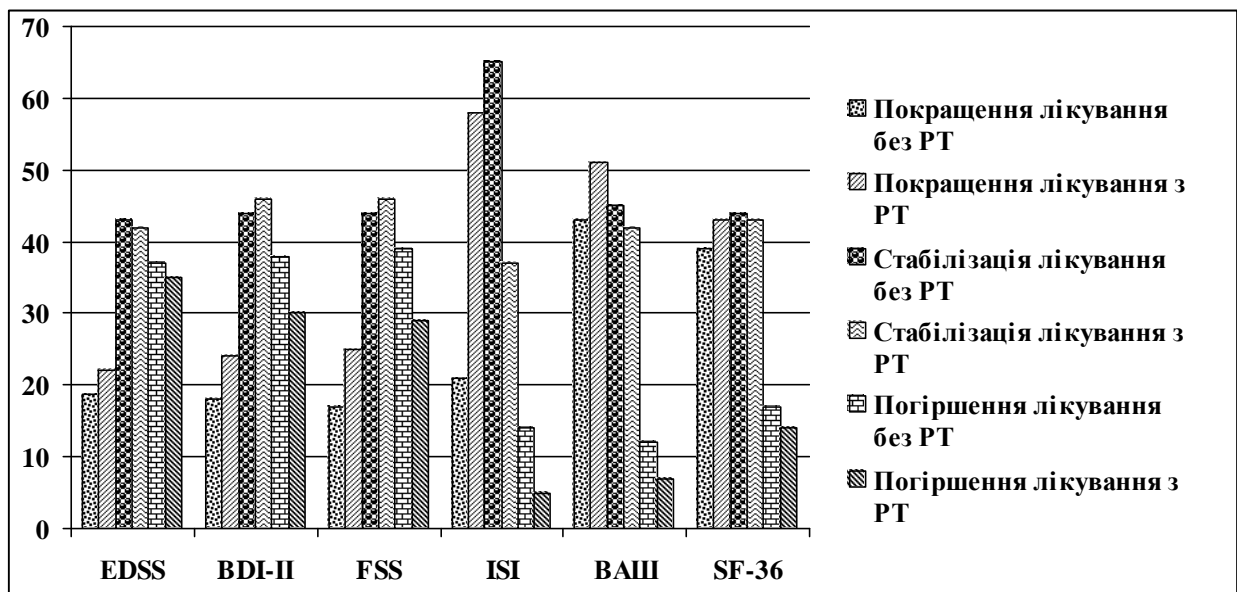


Рис. 6. Результати лікування хворих на РС в залежності від включення до комплексу лікувальних заходів методів РТ

Найбільш вираженими позитивними змінами були зміни за рахунок зменшення балів за шкалами FS-6 (зорові функції), FS-1 (пірамідні функції) в аспекті зменшення спастичності, FS-7 (церебральні функції) і FS-5 (тазові функції) у хворих обох груп з використанням методів РТ в комплексі лікувальних заходів. Слід зауважити, що у хворих з «покращенням» при застосуванні методів РТ у складі комплексної терапії, бальна оцінка по EDSS хворих групи НСЗ наближалась ($p = 0,077$) до такої хворих групи БСЗ, хоча при первинному огляді групи достовірно відрізнялися по цьому показнику ($p < 0,05$) у бік поглиблення неврологічного дефіциту в групі НСЗ. На наш погляд, це свідчить про максимальну ефективність РТ-лікування у хворих на РС саме при наявності КМП, за рахунок початкового позитивного впливу на перебіг КМП, що ініціювало зменшення проявів РС.

Окрім змін показників FS та EDSS, спостерігалася динаміка інших показників: рівня депресії, втоми, болю, ПС, ЯЖ. Найбільш виражена

позитивна динаміка відмічалася щодо зменшення ПС, болю і покращення ЯЖ у хворих обох груп з використанням методів РТ в комплексі лікувальних заходів. Також спостерігалися значні позитивні зрушення щодо зменшення проявів КМП: гастроентерологічних захворювань, больових поперекових синдромів, артрозів суглобів нижніх кінцівок, кардіоваскулярних захворювань.

Доведено, що використання методів РТ в комплексному лікуванні хворих на РС і оптимізація лікування РС за розробленою нами схемою підвищує ефективність лікування, особливо це стосується зменшення проявів спастичності, зорових порушень, втоми і депресії, тазових розладів, а також болю, ПС, розладів органів травлення. У разі застосування скальпової акупунктури в різних комбінаціях спостерігається максимальний ефект щодо лікування зорових розладів у хворих на РС, поєднання голкорексфлексотерапії і електроакупунктури сприяє зменшенню болю і ПС, а голкорексфлексотерапії і термopунктури – спастичності. Поєднання скальпової акупунктури з КВЧ-пунктурою виявилось найбільш ефективним в лікуванні розладів травлення.

На підставі даних літератури і власних результатів було запропоновано алгоритм патогенезу неврологічних порушень у хворих на РС під впливом КМП: враховуючи дані методів акупунктурної діагностики, вісцеральні розлади проявляються у хворих на РС у вигляді трьох основних варіантів (рис. 7).

Доведено, що вісцеральна патологія може відповідним чином модифікувати нейродегенеративний процес у хворих на РС, впливаючи на специфіку неврологічних симптомів і на перебіг захворювання.

Аналіз даних методів акупунктурної діагностики дозволив виділити гетерогенність серед неврологічно однотипних хворих на РС і з'ясувати внесок гастроентерологічної КМП (вісцеральні порушення з боку шлунку, підшлункової залози, селезінки) на модифікацію м'язового тону структури ЦНС у бік м'язової гіпотонії, достовірно частіше формування тетрапарезу і монопарезу, синдрому втоми та депресії. Вісцеральні порушення з боку гепатобіліарної та кардіоваскулярної систем (кардіоваскулярна коморбідність, головні болі), пов'язані з модифікацією м'язового тону у бік м'язової спастичності і м'язової дистонії та формуванням геміпарезу, а також розвитком згущення крові, порушень серцевого ритму (за даними ЕКГ, лабораторних показників).

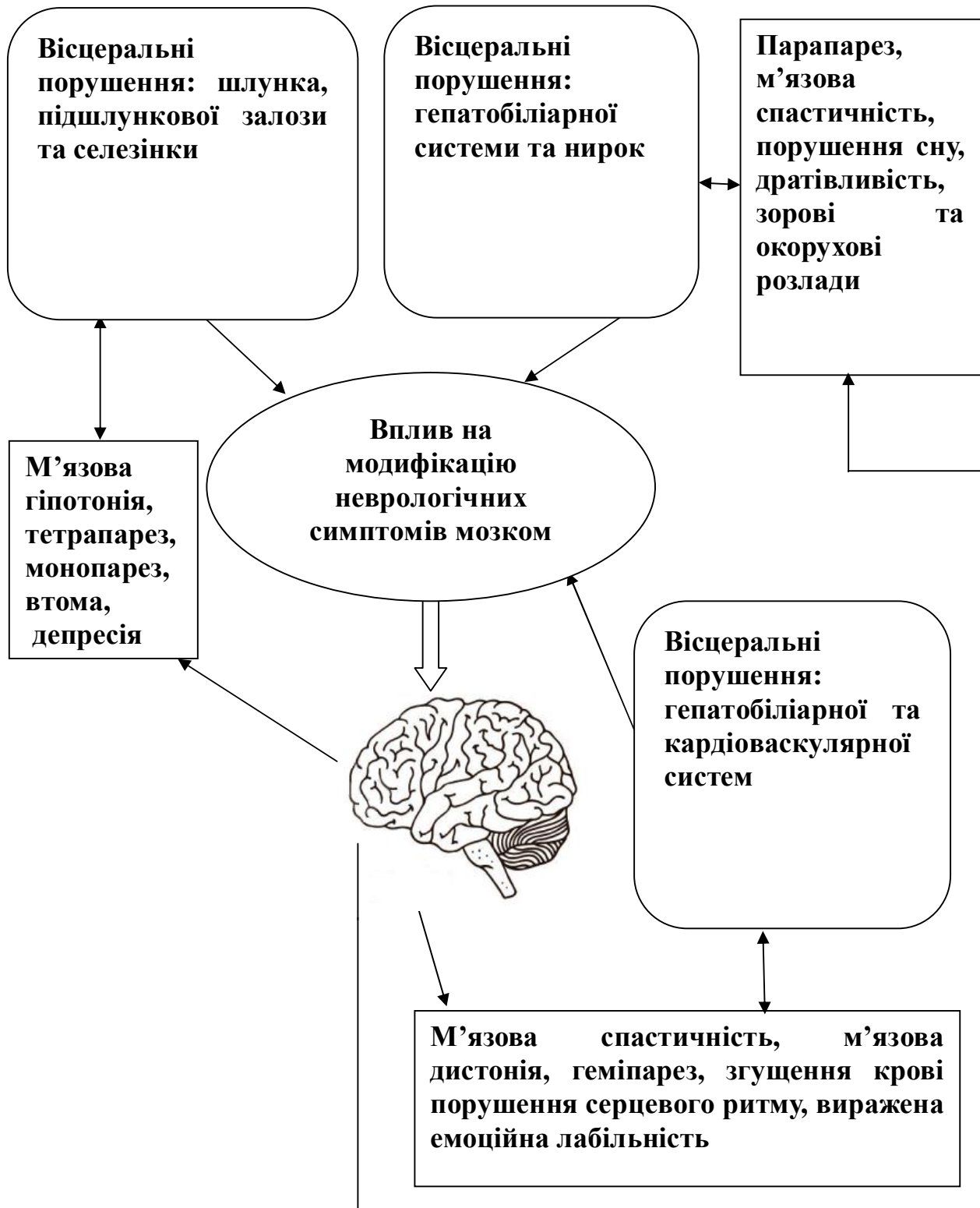


Рис. 7. Вплив вісцеральних порушень на модифікацію неврологічних симптомів мозком

Розроблено алгоритм ведення хворих на РС з урахуванням КМП (рис. 8).

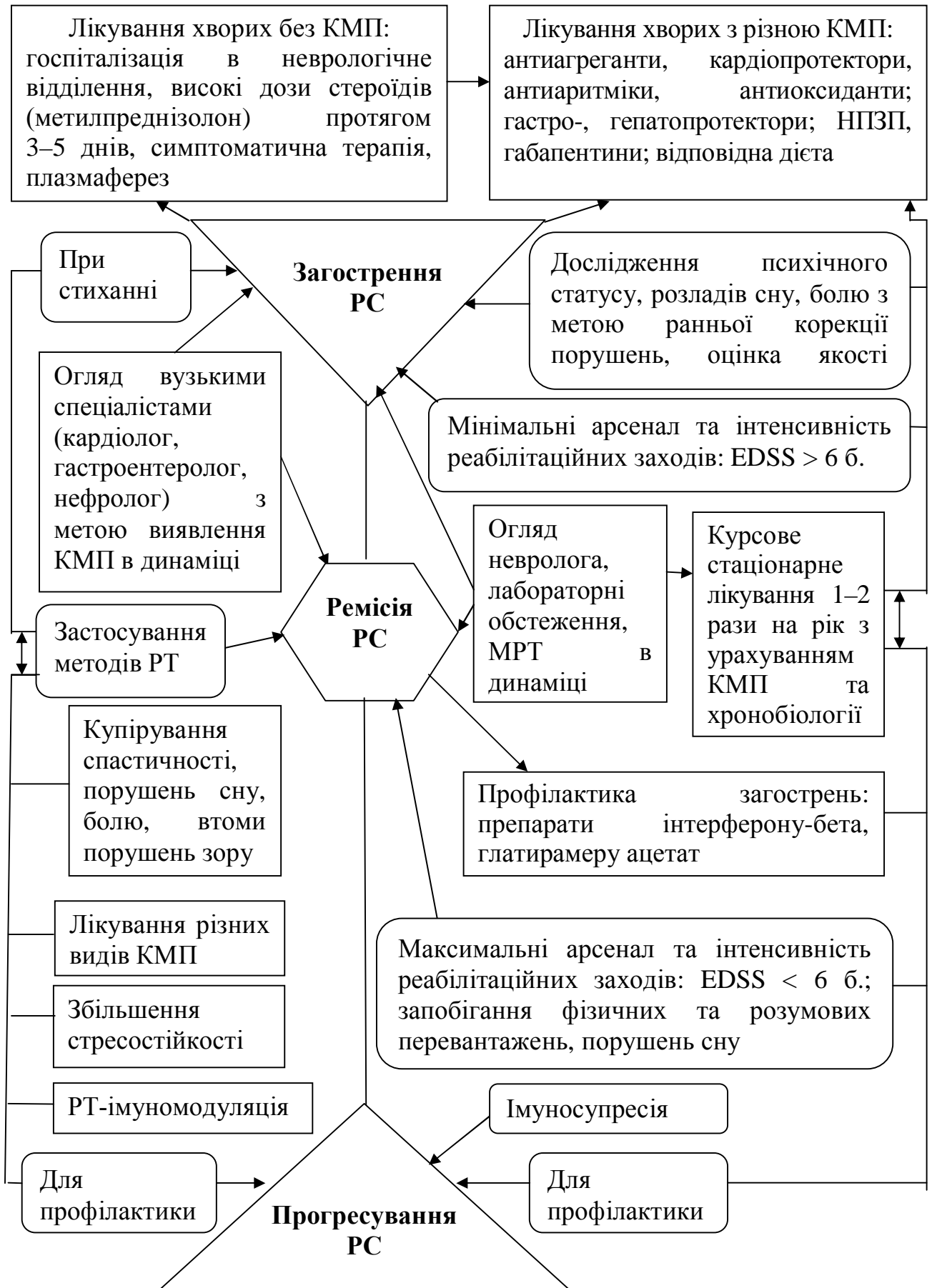


Рис. 8. Алгоритм ведення хворих на РС з урахуванням коморбідності

Алгоритм ґрунтується на диференціації підходів до діагностики та лікування РС в залежності від трьох різних варіантів перебігу захворювання: загострення, ремісія, прогресування. З діагностичних заходів, під час будь якого з трьох варіантів перебігу РС, рекомендовані огляд невролога, лабораторні обстеження, МРТ в динаміці; огляд вузькими спеціалістами (кардіологом, гастроентерологом, нефрологом) в динаміці з метою виявлення та своєчасного лікування КМП, проведення всебічного дослідження психічного статусу (рівня втоми, депресії, когнітивних порушень), розладів сну, болю з метою ранньої корекції порушень, оцінка ЯЖ, що доцільно використати у якості критерію лікування хворих на РС.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології – патогенетичне обґрунтування та розробка нових підходів до діагностики та лікування хворих на РС з урахуванням коморбідної патології на підставі комплексного клініко-неврологічного, психодіагностичного, нейрофізіологічного, нейровізуалізаційного та лабораторного досліджень.

2. Визначена представленість провідних факторів ризику розвитку РС та доведено достовірний взаємозв'язок тяжкості клінічних проявів ($p < 0,01$), зростання середньої кількості загострень ($p < 0,05$), середньої швидкості прогресування ($p < 0,05$) та достовірно більшого ступеня інвалідизації ($p < 0,05$) у хворих на РС з коморбідною патологією. Доведено, що прогностично несприятливим місяцем народження хворих на РС є травень ($p < 0,01$) і квітень ($p < 0,05$), а за частотою дебюту РС – місяць квітень ($p < 0,05$). За наявності коморбідності у якості тригерів розвитку захворювання, загострення і прогресування РС найчастіше виступають психоемоційний стрес ($p < 0,05$; $p < 0,01$ і $p < 0,05$, відповідно) і порушення сну ($p < 0,01$; $p < 0,01$ і $p < 0,01$ відповідно), тоді як при відсутності КМП – вірусна інфекція ($p < 0,01$, $p < 0,01$ і $p < 0,01$, відповідно).

3. Встановлені прогностичні зв'язки щодо прогресування неврологічного дефіциту та КМП: в дебюті РС найбільш частою ознакою прогресуючого перебігу були рухові (26,1 %), чутливі (14,3 %) та окорухові (9,1 %) порушення; ознакою ремітуючого перебігу були зорові порушення – (23,0 %) та полісимптомний початок (18,0 %). Достовірно частіше у хворих на РС коморбідні захворювання мали місце у вікових підгрупах 41 – 50 років ($p = 0,04$) і 51 – 60 років ($p = 0,009$) та тривалістю РС 1 і більше років ($p < 0,001$).

4. Соматична коморбідність при РС має тенденцію до найбільш частих і виражених психоемоційних порушень у хворих з достовірно більшою вираженістю ($p < 0,01$) хронічної втоми, достовірно частішим ($p < 0,05$) порушенням сну за типом інсомнії та статистично значущим порушенням якості життя.

5. Встановлені особливості розвитку больових синдромів, середній рівень наявності яких у хворих на РС становив 73,2 %. Найбільш виражені БС за даними оцінки показників ОБМГ та ВАШ зустрічались у хворих на РС з полімодальним перебігом БС та за умов полікоморбідності. Найбільш виражені больові розлади

спостерігались у хворих з артрозами суглобів нижніх кінцівок ($6,5 \pm 3,1$; $p < 0,01$), полімодальним БС ($6,7 \pm 2,3$; $p < 0,01$).

6. МРТ-моніторинг активності демієлінізуючого процесу у хворих на РС показав, що наявність ознак вогнищевого ураження ЦНС при проведенні МРТ дослідження у хворих на РС не є визначальним у характеристиці особливостей перебігу РС на тлі коморбідної патології. Разом з тим, достовірно більша частота ураження шийного відділу спинного мозку спостерігалась в групі з коморбідністю ($p = 0,032$) і була обумовлена, зокрема, наявністю коморбідних до РС больових синдромів.

7. Виявлені зміни ЕЕГ у хворих на РС свідчать про дисфункцію серединно-стовбурових структур головного мозку. В загальній вибірці 46,7 % хворих мали ознаки зниження висхідних активуючих впливів на кору з боку ретикулярної формації стовбура мозку. Були виявлені ознаки зниження порога судомної готовності та іритації у вигляді гострохвильової активності альфа і бета-1 діапазону частот, а також комплексів гостра-хвиля – повільна-хвиля і спалахів множинних (бета-1 і бета-2) хвиль. У 90 % хворих загальної вибірки мало місце зниження стійкості до функціональних навантажень.

8. Встановлено, що у хворих на РС з коморбідністю є достовірно ($p < 0,001$) підвищення спектральної потужності електричної активності мозку в скроневих відведеннях правої півкулі в діапазонах тета- і бета 1 частот і підвищення потужності бета-2 активності в потиличних, тім'яних і скроневих відведеннях обох півкуль. За показником максимум абсолютної потужності в бета-2-діапазоні частот відмінності між групами НСЗ і БСЗ були по великій кількості відведень обох півкуль: потиличним (зліва – $p = 0,014$; справа – $p = 0,007$), тім'яним (зліва – $p = 0,001$; справа – $p = 0,007$), задньо-скроневим (зліва – $p = 0,003$; справа – $p = 0,016$), центрально-скроневим (зліва – $p = 0,043$; справа – $p = 0,008$), що може відображати специфічні особливості діяльності ЦНС і бути пов'язаним з перебігом РС на тлі коморбідності, зокрема больових синдромів.

9. Доведено, що при дослідженні коротколатентних соматосенсорних викликаних потенціалів виявлені субклінічні форми порушення проведення сигналів, пов'язані як з дисфункцією ЦНС, так і з залученням ПНС до патологічного процесу. У хворих на РС при розвитку КМП збільшення значення латентностей потенціалу первинної соматосенсорної кори (P23) і більш пізнього компонента (N30), пов'язаного з подальшою обробкою інформації, а також погіршення проведення від нижніх відділів стовбура головного мозку до кори (інтервал N13-N20) і у шийних відділах спинного мозку (інтервал N11-N13) у разі прогресуючого перебігу РС в порівнянні з рецидивуючим, відображає більш значне вогнищеве ураження ЦНС, характерне для прогресування хвороби, з домінуванням при коморбідності ($p < 0,05$).

10. Аналіз показників стимуляційної ЕНМГ виявив залучення ПНС до патологічного процесу у хворих на РС. Встановлено залежність між ступенем ураження ПНС за даними ЕНМГ та перебігом РС: при незмінній амплітуді М-відповіді при всіх варіантах перебігу РС, у разі прогресуючого перебігу спостерігається поглиблення патологічних змін за рахунок збільшення резидуальної латентності і зменшення швидкості проведення імпульсу. При цьому

спостерігаються достовірні відмінності ($p < 0,05$) у різниці більшості показників ЕНМГ між даними хворих з ремітуючим і прогресуючими типом перебігу РС. Поглиблення патологічних змін даних ЕНМГ спостерігаються у хворих обох груп з полімодалним перебігом БС, а також у групі з КМП за умов гастроентерологічної коморбідності. Наявністю БС і КМП пояснюється превалювання аксонального і аксонально-дем'єлінізуючого типу ураження ПНС у групі хворих з КМП. Зменшення представництва аксонального типу ураження ПНС у групі БС3 і зростання в цій групі частоти дем'єлінізуючого типу, підтверджує роль КМП у формуванні аксонального типу ураження ПНС у хворих на РС.

11. На підставі багатофакторного аналізу визначено, що основними клінічними детермінантами, які визначають ЯЖ у хворих на РС є критерії рівня фізичної та психічної дезадаптації, а також ефективності лікування. Максимальне зменшення узагальнених показників ЯЖ спостерігалось у хворих на РС з КМП і пов'язане з полікоморбідністю. При порівнянні показників ЯЖ між групами БС3 і НС3 найбільш значимою була різниця за шкалами: RP ($52,1 \pm 6,4$ і $33,5 \pm 7,3$ відповідно, $p < 0,01$); VT ($51,3 \pm 7,1$ і $39,5 \pm 6,9$ відповідно, $p < 0,01$); BP ($61,9 \pm 16,4$ і $49,2 \pm 18,6$, відповідно, $p < 0,01$). В процесі порівняльного аналізу показників ЯЖ отримано гетерогенну картину сприйняття хворими свого захворювання: в періоді ремісії і стабілізації РС хворі мають вищі показники ЯЖ, ніж під час загострення ($p < 0,01$) або прогресування ($p < 0,05$). ЯЖ при ремітуючому типі перебігу РС вище, ніж при прогресуючому ($p < 0,05$), ЯЖ чоловіків нижче, ніж у жінок ($p < 0,05$). Всі симптоми неврологічного дефіциту справляють негативний вплив на ЯЖ хворих на РС, особливо психоемоційних розладів ($p < 0,05$) та розладів тазових функцій ($p < 0,01$).

12. Запропонований підхід до ведення хворих на РС із застосуванням комплексного методу дослідження дозволив розробити патогенетичну модель характеру впливу КМП на перебіг РС, удосконалити систему оцінки ефективності різних методів терапії (медикаментозних та немедикаментозних) та оптимізувати лікувальну тактику у хворих на РС з коморбідністю.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано для більш повної оцінки стану хворих на РС та враховуючи значну поширеність коморбідних захворювань і негативний їх вплив на перебіг захворювання, та об'єктивізації ефективності лікувальних засобів, окрім засобів патогенетичної і симптоматичної терапії РС, включати методи лікування супутньої патології.

2. Враховуючи роль психоемоційних порушень у клінічній картині РС та їх негативний вплив на перебіг захворювання, необхідним є дослідження рівня втоми, вираженості депресивних порушень метою обґрунтування і своєчасного проведення необхідного медикаментозного та немедикаментозного лікування.

3. Доведено збільшення частоти виникнення дебютів РС приблизно за місяць до дати народження хворих, що обумовлено загальним різким зниженням резистентності у цей період. Доцільно проводити превентивні курси медикаментозного та немедикаментозного лікування хворим на РС за 1–1,5 місяці

до дати їх народження, щоб максимально попередити імунодепресивні тенденції, обумовлені хронобіологічними особливостями організму.

4. Враховуючи те, що больовий синдром є частим розладом у пацієнтів з РС і має більш важкий перебіг у групі хворих з коморбідною патологією, ґрунтуючись на більш вираженому залученні до патологічного процесу ПНС, доцільно включати до комплексного лікування таких хворих нестероїдні протизапальні препарати, препарати габапентину та прегабаліну, вітаміни групи В, гепатопротектори, антиоксиданти, метод електроakupнуктури.

5. Виявлена значна поширеність розладів сну у хворих на РС, що мають більш важкий перебіг у групі хворих з коморбідністю і вимагають адекватної медикаментозної та немедикаментозної корекції, яка повинна враховувати вид коморбідної патології і сприяє зменшенню ступеня неврологічного дефіциту.

6. Показане максимальне зменшення узагальнених показників ЯЖ у хворих на РС з КМП, що пов'язане з полікоморбідністю. Рекомендовано для покращення моніторингу захворювання і об'єктивізації ефективності лікувальних заходів визначати показники ЯЖ у хворих на РС з коморбідністю, що дозволить більш повно оцінити стан хворих та ефективність методів лікування, запобігти розширенню спектру коморбідної патології.

7. Доведена необхідність застосування комплексного підходу з урахуванням прогностичних ознак, клінічних та нейровізуалізаційних показників, а саме ЕЕГ, ССВП, ЕНМГ, МРТ для визначення предикторів прогресування та активності перебігу РС з урахуванням коморбідності.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чуприна Г. М. Нетрадиційні підходи до діагностики та лікування хворих з астеничними синдромами при неврологічних захворюваннях / Г. М. Чуприна, Є. Л. Мачерет, О. Є. Коваленко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2008. – Вип. 17, кн. 2. – С. 819–825. *(Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні клініко-інструментальних досліджень, аналізі та узагальненні результатів дослідження, підготовці статті до друку).*

2. Чуприна Г. М. Дослідження зон Захар'їна–Геда та дані електропунктурної діагностики у хворих з астеничними синдромами / Г. М. Чуприна, Є. Л. Мачерет, О. Є. Коваленко // Сімейна медицина. – 2008. – № 3 (25). – С. 102–105. *(Особистий внесок: проведення клініко-інструментальних досліджень, аналіз та узагальненні результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

3. Чуприна Г. М. Підхід до рефлексотерапії в комплексному лікуванні хворих з розсіяним склерозом з урахуванням коморбідності / Г. М. Чуприна, Н. К. Мурашко // Сімейна медицина. – 2013. – № 4 (48). – С. 77–80. *(Особистий внесок: проведення клініко-інструментальних досліджень, аналіз та узагальненні результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

4. Чуприна Г. М. Аналіз коморбідності та чинників стилю життя у хворих з розсіяним склерозом / Г. М. Чуприна, Н. К. Мурашко // Сімейна медицина. – 2013. – № 5 (49). – С. 81–85. *(Особистий внесок: проведення клініко-інструментальних*

досліджень, аналіз та узагальненні результатів дослідження, підготовка статті до друку).

5. Чуприна Г. М. Розсіяний склероз на тлі гастроентерологічної коморбідності: особливості перебігу, підходи до медикаментозного та акупунктурного лікування / Г. М. Чуприна, Н. К. Мурашко / Сімейна медицина. – 2013. – № 6 (50). – С. 120–123. *(Особистий внесок дисертанта: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, частково набрано текст, узагальнено отримані результати).*

6. Чуприна Г. М. Больові поперекові синдроми і артрози суглобів нижніх кінцівок як прояв коморбідності у хворих на розсіяний склероз: особливості перебігу, підходи до медикаментозного та акупунктурного лікування / Г. М. Чуприна // Сімейна медицина. – 2015. – № 2 (58). – С. 88–91.

7. Чуприна Г. М. Кардіоваскулярна коморбідність у хворих з розсіяним склерозом: розповсюдженість та особливості впливу на перебіг захворювання / Г. М. Чуприна // Ліки України плюс. – 2015. – № 2 (23). – С. 61–63.

8. Чуприна Г. М. Цефалгії як прояв коморбідності у хворих на розсіяний склероз: особливості перебігу, підходи до медикаментозного та акупунктурного лікування / Г. М. Чуприна // Збірник наукових праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2015. – Вип. 24, кн. 2. – С. 297–301.

9. Чуприна Г. М. Порухення сну у хворих з розсіяним склерозом за умов коморбідності / Г. М. Чуприна // Психічне здоров'я. – 2015. – № 3 (48). – С. 22–27.

10. Чуприна Г. М. Респіраторна, автоімунна та нефрологічна коморбідність у хворих з розсіяним склерозом: розповсюдженість та особливості впливу на перебіг захворювання / Г. М. Чуприна // Ліки України плюс. – 2015. – № 3 (24). – С. 84–86.

11. Чуприна Г. М. Стоматологічні розлади у хворих з розсіяним склерозом: особливості перебігу в аспекті коморбідності, пошук спільних патофізіологічних механізмів / Г. М. Чуприна // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2015. – № 5. – С. 44–48.

12. Чуприна Г. М. Оцінка якості життя у хворих з розсіяним склерозом в аспекті коморбідності за допомогою опитувальника SF-36 / Г. М. Чуприна // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2015. – № 6. – С. 50–55.

13. Чуприна Г. М. Розлади сну у хворих з множинним склерозом / Г. М. Чуприна // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2016. – № 1 (7). – С. 31–36.

14. Чуприна Г. М. Особливості перебігу больових синдромів у хворих з множинним склерозом в аспекті коморбідності / Г. М. Чуприна, Н. К. Свиридова, М. С. Петренко // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2016. – № 2 (8). – С. 35–43. *(Особистий внесок дисертанта: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, частково набрано текст, узагальнено отримані результати).*

15. Чуприна Г. М. Зорові та окорухові порушення у хворих на розсіяний склероз у зв'язку з коморбідністю / Г. М. Чуприна // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2016. – № 3 (9). – С. 12–17.

16. Чуприна Г. М. Неврологічні симптоми орофасіальної ділянки при множинному склерозі: особливості перебігу в аспекті коморбідності та підходи до лікування / Г. М. Чуприна // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2016. – Вип. 25, кн. 2. – С. 270–275.

17. Чупрына Г. Н. Особенности психопатологических нарушений у больных рассеянным склерозом / Г. Н. Чупрына // Психиатрия. Психотерапия и клиническая психология. – 2016. – Т. 7, № 3. – С. 329–336.

18. Особливості перебігу і підходів до лікування розладів функцій тазових органів у хворих з множинним склерозом за умов коморбідності / Г. М. Чуприна, Н. К. Свиридова, Т. П. Парнікоза, А. І. Галуша, О. В. Попов // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2016. – № 4 (10). – С. 55–60. *(Особистий внесок дисертанта: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, узагальнено отримані результати).*

19. Чуприна Г. М. Особливості пірамідних та чутливих розладів у хворих розсіяним склерозом за умов коморбідності / Г. М. Чуприна, Н. К. Свиридова, А. І. Галуша / Сімейна медицина. – 2016. – № 4 (66). – С. 97–100. *(Особистий внесок дисертанта: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, узагальнено отримані результати).*

20. Чуприна Г. М. Аналіз факторів ризику у хворих розсіяним склерозом в аспекті коморбідності / Г. М. Чуприна, Н. К. Свиридова, А. І. Галуша // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2016. – № 5 (11). – С. 16–21. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, здійснено аналіз факторів ризику у хворих на РС, частково підготовлено статтю до друку).*

21. Чуприна Г. М. Аналіз використання методів акупунктурної діагностики у хворих на розсіяний склероз за умов коморбідності / Г. М. Чуприна, Н. К. Свиридова, А. І. Галуша // Сімейна медицина. – 2016. – № 5 (67). – С. 60–64. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, проаналізовано отримані результати, частково підготовлено статтю до друку).*

22. Чуприна Г. М. Клінічні особливості нейропсихологічних розладів у хворих на розсіяний склероз в аспекті коморбідності / Г. М. Чуприна, Н. К. Свиридова, Т. П. Парнікоза // Сімейна медицина. – 2016. – № 6 (68). – С. 112–116. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів).*

23. Чуприна Г. М. Особливості електричної активності головного мозку у хворих на розсіяний склероз з урахуванням коморбідності / Г. М. Чуприна, Н. К. Свиридова, В. В. Козлов // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2016. – № 6 (12). – С. 20–26. *(Здобувачем проведено збір клінічних даних, узагальнено отримані результати).*

24. Чупрына Г. Н. Взаимосвязь между клиническими и параклиническими проявлениями нейропсихологической дисфункции у больных рассеянным склерозом / Г. Н. Чупрына / Психиатрия. Психотерапия и клиническая психология. – 2017. – Т. 8, № 1. – С. 84–91.

25. Чуприна Г. М. Оцінка даних соматосенсорних викликаних потенціалів та електронейроміографії у хворих на розсіяний склероз в аспекті коморбідності / Г. М. Чуприна, Н. К. Свиридова, Т. П. Парнікоза // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2017. – № 1 (13). – С. 22–29. *(Здобувачем проведено збір клінічних даних, узагальнено отримані результати).*

26. Чуприна Г. М. Скальпова акупунктура в комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз за умов коморбідності / Г. М. Чуприна // Інтегративна антропологія. – 2015. – № 2 (26). – С. 39–42.

27. Чуприна Г. М. Психопатологічні розлади у хворих з розсіяним склерозом за умов коморбідності: поширеність та особливості перебігу в залежності від виду супутньої патології / Г. М. Чуприна // Сімейна медицина. – 2015. – № 5 (61). – С. 168–170.

28. Чуприна Г. М. Аналіз больових синдромів у хворих з розсіяним склерозом в аспекті коморбідності / Г. М. Чуприна // Врачебное дело.– 2016. – № 1–2 (1137). – С. 58–64.

29. Коркушко О. О. Вплив низькоінтенсивного НВЧ-випромінювання на периферичні відділи нервової системи / О. О. Коркушко, Г. М. Чуприна // Лікарська справа Врачебное дело. – 2000. – № 7–8 (1055). – С. 60–62. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, частково зібрано клінічний матеріал, частково набрано текст, узагальнено отримані результати).*

30. Мачерет Є. Л. Результаты лечения стойкого болевого синдрома при неврологическом проявлении пояснично-крестцового остеохондроза остеопериостальной электро- и лазеропунктурой / Є. Л. Мачерет, М. А. Исса, Г. Н. Чуприна // Лікарська справа Врачебное дело. – 2000. – № 5. – С. 124–126. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, частково зібрано клінічний матеріал, частково набрано текст).*

31. Мачерет Є. Л. Лікування хронічних гастродуоденальних виразок за допомогою надвисокочастотної терапії / Є. Л. Мачерет, О. О. Коркушко, Г. М. Чуприна // Лікарська справа Врачебное дело. – 2001. – № 1 (1056). – С. 74–76. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, частково зібрано клінічний матеріал, частково набрано текст).*

32. Коркушко А. О. Низкоинтенсивное лазерное излучение при лечении окклюзионных заболеваний артерий у людей старших возрастных групп / А. О. Коркушко, Г. Н. Чупрына // Лікарська справа Врачебное дело. – 2002. – № 8 (1066). – С. 96–98. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, частково зібрано клінічний матеріал, частково набрано текст, показано доцільність застосування інфрачервоної лазерорефлексотерапії при захворюваннях судин).*

33. Мачерет Е. Л. Рефлексотерапия полинейропатий разного генеза / Е. Л. Мачерет, В. Г. Паникарский, Г. Н. Чупрына // Ліки України. – 2004. – № 11 (88). – С. 60–64. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, частково зібрано клінічний матеріал, проаналізовано дані щодо обстеження та лікування хворих на полінейропатії різного генезу методами рефлексотерапії).*

34. Новий диференційований підхід до діагностики та лікування тригемінальної невралгії / Є. Л. Мачерет, О. О. Коркушко, Г. М. Чуприна, Л. П. Дригант // Biomedical and biosocial anthropology. – 2009. – № 12. – С. 73–75. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, частково набрано текст, проаналізовано дані щодо обстеження та лікування хворих на тригемінальну невралгію переважно центрального генезу).*

35. Мачерет Є. Л. Комплексний підхід до лікування мігрені на тлі астеничного синдрому з використанням методів рефлексотерапії / Є. Л. Мачерет, Г. М. Чуприна, О. Є. Коваленко // Сімейна медицина. – 2009. – № 1 (27). – С. 19–22. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, частково підготовлено*

статтю до друку, проаналізовано дані щодо механізмів формування астенічних синдромів у хворих на мігрень).

36. Деякі механізми лікувальних ефектів методів рефлексотерапії у разі судинної патології головного мозку / Є. Л. Мачерет, Г. М. Чуприна, В. Г. Панікарський [та ін.] // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 3–4. – С. 159–162.

(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, частково підготовлено статтю до друку, проаналізовано дані щодо механізмів лікувальних ефектів рефлексотерапії при судинній патології ЦНС).

37. Деякі механізми цефалгій (традиційні та сучасні погляди) / Є. Л. Мачерет, Г. М. Чуприна, В. Г. Панікарський, О. О. Коркушко, Н. К. Мурашко // Збірник наукових праць співробітників КМАПО. – 2005. – Вип. 14, кн. 1. – С. 703–708. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, проаналізовано дані щодо сучасних та традиційних патологічних механізмів формування цефалгій).*

38. Наукове обґрунтування лікувального впливу методів рефлексотерапії / Є. Л. Мачерет, О. Є. Коваленко, О. О. Коркушко, Г. М. Чуприна, Н. В. Ханенко, Л. П. Дригант // Сімейна медицина. – 2006. – № 3 (17). – С. 98–100. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, частково набрано текст, проаналізовано дані сучасних досліджень щодо механізму дії методів рефлексотерапії при захворюваннях ЦНС).*

39. Чуприна Г. М. Астенічні синдроми в структурі неврологічної патології / Г. М. Чуприна, Є. Л. Мачерет, О. Є. Коваленко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2007. – Вип. 16, кн. 4. – С. 75–762. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, частково набрано текст, проаналізовано дані сучасних досліджень щодо причин та механізмів розвитку астенічних синдромів при церебральних вогнищевих ураженнях).*

40. Обґрунтування застосування методів рефлексотерапії при демієлінізуючих захворюваннях нервової системи / Є. Л. Мачерет, О. Є. Коваленко, Г. М. Чуприна, Т. П. Парнікоза // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2008. – Вип. 17, кн. 1. – С. 550–557. *(Особистий внесок: проаналізовано дані сучасних досліджень щодо можливості та доцільності використання рефлексотерапії при розсіяному склерозі).*

41. Чуприна Г. М. Концепція «збуджувального» і «гальмівного» методів у традиційній китайській медицині: загальний сенс, застосування у разі голковколювання і при інших методах рефлексотерапії / Є. Л. Мачерет, Г. М. Чуприна, О. О. Коркушко, Л. П. Дригант // Міжнародний неврологічний журнал. – 2009. – № 8 (30). – С. 21–31. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, частково набрано текст, проаналізовано дані сучасних досліджень щодо наукового обґрунтування диференціації методів акупунктурного впливу).*

42. Мачерет Е. Л. Современное состояние рефлексотерапии / Е. Л. Мачерет, О. Е. Коваленко, Г. Н. Чупрына // Міжнародний неврол. журнал. – 2009. – № 8 (30). – С. 9–11. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, проаналізовано дані щодо сучасного стану центральних механізмів дії рефлексотерапії).*

43. Чуприна Г. М. Підходи до комплексного лікування хворих на розсіяний склероз за умов коморбідності з використанням методів рефлексотерапії

- / Г. М. Чуприна // Східно-Європейський невролог. журнал. – 2015. – № 3. – С. 44–48.
44. Чуприна Г. М. Розсіяний склероз і цукровий діабет: коморбідність, спільні аспекти епідеміології, етіології та фактори ризику / Г. М. Чуприна // Ліки України. – 2015. – № 5 (191). – С. 9–14.
45. Свиридова Н. К. Патогенез, клініка, діагностика, комплексне лікування інсомній різного генезу з використанням методів рефлексотерапії / Н. К. Свиридова, Г. М. Чуприна // Східно-Європейський журнал хвороби Паркінсона і рухових розладів. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 26–35. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, проаналізовано дані сучасних досліджень щодо механізмів неврогенних інсомній та їх комплексного лікування).*
46. Чуприна Г. М. Розсіяний склероз: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування (клінічна лекція) / Г. М. Чуприна, Н. К. Свиридова / Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2016. – № 1 (7). – С. 18–27. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, частково набрано текст, проаналізовано дані сучасних досліджень щодо розсіяного склерозу).*
47. Розсіяний склероз: підходи до лікування в історичному аспекті (клінічна лекція) / Г. М. Чуприна, Н. К. Свиридова, Є. О. Труфанов, Н. В. Ханенко, Т. В. Чередніченко, О. М. Микитей, О. А. Андрущенко // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2016. – № 4 (10). – С. 19–29. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, проаналізовано дані досліджень щодо розсіяного склерозу в історичному аспекті).*
48. Чуприна Г. М. Досвід застосування акупунктури при больових синдромах як засіб підвищення «больового порогу» / Чуприна Г. М., Свиридова Н. К. // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2017. – № 1 (13). – С. 14–19. *(Здобувачем обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, проаналізовано дані досліджень щодо анальгетичних механізмів акупунктури).*
49. Лекція тематического усвершенствования по рефлексотерапии «Диагностика и лечение болевого синдрома в традиционной китайской медицине» / В. И. Кононов, Г. Н. Чупрына, Н. К. Свиридова, Т. П. Парникоза, О. Н. Микитей // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2016. – № 6 (12). – С. 30–33. *(Здобувачем обґрунтовано проблему, проаналізовано дані щодо лікувальних підходів до акупунктури при болях в традиційній китайській медицині).*
50. Чуприна Г. М. Використання рефлексотерапії у комплексному лікуванні при розсіяному склерозі / Г. М. Чуприна // Рефлексотерапія : нац. підруч. / [Мурашко Н. К., Морозова О. Г., Чуприна Г. М., Пішель Я. В., Парнікоза Т. П., Сулік Р. В., Довгий І. Л., Середа В. Г.] ; за ред.: Н. К. Мурашко, О. Г. Морозової. – К. : ТОВ СІКГРУП Україна, 2013. – Т. 2, розділ 2.1.6. – С. 281–300.
51. Чуприна Г. М. Розсіяний склероз: етіологія, епідеміологія, окремі питання патогенезу / Г. М. Чуприна // Лікарська справа Врачебное дело : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Нейроінфекції в практиці сімейного лікаря». – 2012. – № 6 (1115). – С. 129–134.
52. Чуприна Г. М. Розсіяний склероз: діагностика і лікування / Г. М. Чуприна // Лікарська справа Врачебное дело : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Нейроінфекції в практиці сімейного лікаря». – 2012. – № 6 (1115). – С. 48–58.

53. Чуприна Г. М. Розсіяний склероз: сучасні підходи до лікування та реабілітації з використанням методів рефлексотерапії / Г. М. Чуприна, Н. К. Мурашко // Лікарська справа Врачебное дело : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Медична реабілітація в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти використання рефлексотерапії». – 2012. – № 7 (1116). – С. 198–204. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, частково набрано текст, проаналізовано дані щодо комплексного лікування хворих на розсіяний склероз).*

54. Чуприна Г. М. Розсіяний склероз: комплексне лікування та реабілітація / Г. М. Чуприна // Лікарська справа Врачебное дело : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Медична реабілітація в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти використання рефлексотерапії». – 2012. – № 7 (1116). – С. 30–36.

55. Чуприна Г. М. Патогенетичне обґрунтування і перспективи використання лазерорефлексотерапії при астенічних синдромах у структурі неврологічної патології / Г. М. Чуприна, Є. Л. Мачерет // Сучасні досягнення і подальші шляхи розвитку рефлексотерапії і нетрадиційної медицини в Україні : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 6–7 жовт. 2006 р. – К., 2006. – С. 127–134. *(Здобувачем обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал щодо доцільності застосування лазерорефлексотерапії при астенічних синдромах на тлі уражень ЦНС).*

56. Зменшення вільнорадикального ушкодження – суттєва складова у лікуванні багатьох патологічних станів / Г. М. Чуприна, Р. В. Сулік, І. В. Сінько, В. Г. Панікарський // Сучасні досягнення і подальші шляхи розвитку рефлексотерапії і нетрадиційної медицини в Україні : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 6–7 жовт. 2006 р. – К., 2006. – С. 213–218. *(Здобувачем проаналізовано дані досліджень щодо доцільності застосування антиоксидантної терапії при ураженнях ЦНС).*

57. Коркушко О. О. Лейкоцитарний механізм лазеротерапії / О. О. Коркушко, Є. Л. Мачерет, Г. М. Чуприна // Сучасні досягнення і подальші шляхи розвитку рефлексотерапії і нетрадиційної медицини в Україні : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 6–7 жовт. 2006 р. – К., 2006. – С. 233–234. *(Дисертантом проаналізовано дані сучасних досліджень, частково зібрано клінічний матеріал щодо імунomodуючої дії лазеротерапії).*

58. Чуприна Г. М. Особливості протікання, нетрадиційні діагностичні та лікувальні підходи до астенічних синдромів у структурі неврологічної патології / Г. М. Чуприна, Є. Л. Мачерет, Р. В. Сулік // Возрастная нейропсихология и нейропсихиатрия : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, 19 февр. 2007 г. – К., 2006. – С. 13–16. *(Здобувачем обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал щодо можливості модифікації астенії вісцеральними розладами при ураженнях ЦНС).*

59. Деякі аспекти формування, підходи до діагностики та лікування астенічних синдромів у структурі неврологічної патології / І. С. Зозуля, Є. Л. Мачерет, Г. М. Чуприна [та ін.] // Матеріали II-го з'їзду рефлексотерапевтів України з міжнародною участю, присвяченого 30-річчю служби рефлексотерапії в Україні,

28–29 верес. 2007 р. – К., 2007. – С. 66–68. (*Здобувачем зібрано клінічний матеріал щодо участі вісцеральної патології у формуванні астенії при ураженнях ЦНС*).

60. Механизмы биологического действия микроволн / А. О. Коркушко, Л. П. Дрыгант, Г. Н. Чупрына, Э. Х. Бабич // Матеріали II-го з'їзду рефлексотерапевтів України з міжнародною участю, присвяченого 30-річчю служби рефлексотерапії в Україні, 28–29 верес. 2007 р. – К., 2007. – С. 135–138. (*Здобувачем проаналізовано дані щодо механізму дії КВЧ-терапії на ЦНС*).

61. Клінічний досвід застосування голкорексотерапії і лазеропунктури у хворих з больовими синдромами як засіб підвищення «больового порогу» / Мурашко Н. К., Чуприна Г. М., Лішневський С. О., Галуша А. І., Чемер Н. М., Нечкалюк М. В., Сінько І. В. // Сучасні аспекти використання рефлексотерапії в медичній реабілітації : матеріали наради-семінару, 25–26 листоп. 2011 р. – К., 2011. – С. 96–98. (*Здобувачем обґрунтовано проблему, представлено клінічний матеріал щодо анагетичних ефектів і використання методів рефлексотерапії при ураженнях ЦНС*).

АНОТАЦІЯ

Чуприна Г. М. Розсіяний склероз: клініко-патогенетичні характеристики та терапевтичні підходи з урахуванням коморбідності. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України. – Київ, 2017.

Дисертацію присвячено дослідженню клінічних, нейрофізіологічних, нейровізуалізаційних, нейропсихологічних, імунопатологічних проявів РС на тлі коморбідної патології, оцінці комплексного лікування.

Визначено клініко-неврологічні особливості перебігу РС з урахуванням коморбідної патології, взаємозв'язок з частотою загострень, типом перебігу та ступенем інвалідизації при РС. Досліджені та проаналізовані провідні фактори ризику розвитку РС та їх вплив на загострення і прогресування захворювання. Встановлені особливості психоемоційних розладів та порушень сну на підставі аналізу в групах різної клінічної активності РС в аспекті коморбідності та вплив виявлених розладів на якість життя.

Виявлено особливості розвитку РС в умовах коморбідної патології на основі аналізу змін співвідношень МРТ- ознак активності процесу та різних типів захворювання. Встановлено взаємозв'язок різних типів перебігу РС у зв'язку з коморбідністю і особливостей дисфункції серединно-стовбурових структур головного мозку за даними ЕЕГ. На підставі вивчення ССВП виявлені субклінічні форми порушення проведення сигналів, збільшення значення латентностей потенціалу сомато-сенсорної кори, погіршення проведення від нижніх відділів головного мозку до кори і у шийних відділах спинного мозку у разі прогресуючого перебігу РС на тлі коморбідності. Доведено взаємозв'язок частоти загострень та збільшення патологічних змін за даними ЕНМГ зі зростанням аксонального типу ураження ПНС і зменшенням частоти демієлінізуючого типу при появі коморбідності у хворих на РС.

На підставі досліджуваних факторів створена патогенетична модель характеру впливу коморбідності на перебіг РС з урахуванням прогностичних ознак для клінічних, психоемоційних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних показників, що дозволяє індивідуально оцінювати ризик розвитку та прогресування РС.

Показано ефективність та проведено порівняльний аналіз застосування комплексного (медикаментозного та немедикаментозного) лікування, доведено зменшення частоти загострень та вплив на перебіг захворювання при РС з урахуванням коморбідної патології та гетерогенності клініко-неврологічних та психоемоційних розладів, клінічних, нейропсихологічних, нейровізуалізаційних, нейроімунологічних ознак активності захворювання.

Ключові слова: розсіяний склероз, коморбідність, фактори ризику, МРТ, ССВП, ЕЕГ, ЕНМГ, нейропсихологічне дослідження, розлади сну, якість життя, медикаментозне та немедикаментозне лікування.

АННОТАЦИЯ

Чупрына Г. Н. Рассеянный склероз: клинико-патогенетические характеристики и терапевтические подходы с учётом коморбидности. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины. – Киев, 2017.

Диссертация посвящена исследованию клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных, нейропсихологических, иммунопатологических проявлений РС на фоне коморбидной патологии, оценке комплексного лечения.

Изучены особенности проявлений усталости, депрессии, боли, когнитивных нарушений, расстройств сна у пациентов с РС с учётом коморбидности и влияние выявленных нарушений на качество жизни.

Выявлены характерные черты развития РС в условиях коморбидной патологии на основе изучения факторов риска, анализа данных МРТ, ЕЕГ, ССВП, ЕНМГ.

На основании исследуемых факторов создана патогенетическая модель характера влияния коморбидности на течение РС с учётом прогностических признаков для клинических, психоемоциональных, нейрофизиологических и нейровизуализационных показателей позволяет индивидуально оценивать риск развития и прогрессирования РС.

Показана эффективность и проведен сравнительный анализ применения комплексного (медикаментозного и немедикаментозного) лечение, доказано уменьшение частоты обострений и влияние на течение заболевания при РС с учётом коморбидной патологии и гетерогенности клинико-неврологических и психоемоциональных расстройств, клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных, нейроиммунологических признаков активности РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, коморбидность, факторы риска, МРТ, ССВП, ЭЭГ, ЭНМГ, нейропсихологическое исследование, расстройства сна, качество жизни, медикаментозное и немедикаментозное лечение.

SUMMARY

Chupryna G. Multiple sclerosis: clinical and pathogenetic characteristics and therapeutic approaches based on comorbidity. – Manuscript.

Dissertation for the Doctor's degree of Medical Sciences, speciality 14.01.15 – Nervous Diseases. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine. – Kyiv, 2017.

The dissertation is dedicated to studying the clinical, neurophysiological, neuroimaging, neuropsychological, immunopathological manifestations of MS on the background of comorbid pathology, evaluation of complex treatment.

The features of the manifestations of fatigue, depression, pain, cognitive impairment, sleep disorders in patients with MS based on comorbidity and impact of violations on the quality of life.

On the basis of the study of risk factors, the analysis of MRI, EEG, SSVP, and ENMG revealed the features of development of MS in conditions of comorbid pathology.

Based on the factors studied, a pathogenetic model of the character of the effect of comorbidity on the course of MS with regard to prognostic signs for clinical, psychoemotional, neurophysiological and neuroimaging indicators has been created, and it is possible to individually assess the risk of development and progression of MS.

Efficacy and comparative analysis of the use of complex (medicaments and non-medicaments) treatment was revealed, the frequency of exacerbations decreased and the effect on the course of the disease with MS taking into account the comorbid pathology and heterogeneity of clinical-neurological and psychoemotional disorders, clinical, neuropsychological, neuroimaging, neuroimaging signs of disease activity.

Key words: multiple sclerosis, comorbidity, risk factors, MRI, EEG, SSEP, ENMG, neuropsychological research, sleep disorders, quality of life, medicaments and non-medicaments treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БС	– больовий синдром
БСЗ	– без супутніх захворювань
ВАШ	– візуальна аналогова шкала болю
ВД	– вогнище демієлінізації
ВПС	– вторинно прогресуючий розсіяний склероз
ЕЕГ	– електроенцефалографія
ЕНМГ	– електронейроміографія
ЗЛМА	– загальний людський мозковий антиген
КМП	– коморбідна патологія
КП	– когнітивні порушення
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НСЗ	– наявність супутніх захворювань
ОБМ	– основний білок мієліну
ОБМГ	– опитувальник болю МакГілла
Pa _{abc}	– максимум абсолютної потужності ЕЕГ

П _{відн}	– максимум відносної потужності ЕЕГ
П _{спек}	– максимуму спектральної потужності ЕЕГ
ПНС	– периферична нервова система
ППРС	– первинно прогресуючий розсіяний склероз
ПС	– порушення сну
РС	– розсіяний склероз
РТ	– рефлексотерапія
СБФС	– сума балів функціональних систем
САД	– синдромальна акупунктурна діагностика
СЗ	– супутнє захворювання
СКЗ	– середня кількість загострень
СМР	– спинномозкова рідина
ССВП	– соматосенсорні викликані потенціали
СШП	– середня швидкість прогресування
ТКМ	– традиційна китайська медицина
ФР	– фактор ризику
ЦНС	– центральна нервова система
ЯЖ	– якість життя
BDI-II	– Beck Depression Inventory-II
ВР	– шкала болю, SF-36
EDSS	– Expanded Disability Status Scale
ESS	– Epworth Sleepiness Scale
FS	– Functional System
FSS	– Fatigue Severity Scale
ISI	– Insomnia Severity Index
MCS	– Mental Component Summary, SF-36
MMSE	– Mini-Mental State Examination
PCS	– Physical Component Summary, SF-36
RP	– шкала рольового фізичного функціонування, SF-36
SF-36	– SF-36 Health Status Survey
VT	– шкала життєвої активності, SF-36

Підписано до друку 15.06.2017 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9.
Тираж 100. Зам. 68.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua