

Протягом останніх 5 років наукова робота кафедри неврології зосереджувалася на таких захворюваннях, як епілепсія (Е) та розсіяний склероз (РС). Результати цих досліджень коротко резюмовано нижче.

1. Обґрунтовано використання перекладеного українською мовою опитувальника “Quality of Life in Epilepsy Inventory –89” (“Опитувальник якості життя хворих на епілепсію-89”), проведено його лінгвістичну валідацію, оцінку клінічної валідності та одержано дозвіл авторів на використання в лікувальних закладах України.

2. При порівнянні якості життя (ЯЖ) амбулаторних і стаціонарних хворих, виявилось, що перші мають кращі показники як загальної ЯЖ, так і її складових. У всіх хворих більшість показників ЯЖ, а також ТВХ не залежали від етіології, статі та віку початку захворювання.

3. Хворим віком до 30 років, більше притаманний анозогнозичний тип відношення до хвороби (ТВХ), який супроводжується недбалим ставленням до свого здоров'я. Тому молоді хворі потребують цілеспрямованої психологічної підтримки для мінімізації легковажного ставлення пацієнта до свого захворювання.

4. Хворі старших вікових груп з тривалим перебігом хвороби, частими нападами, які поряд з низькими оцінками ЯЖ, демонструють дезадаптивні ТВХ (тривожний, неврастенічний, іпохондричний, сенситивний) потребують не тільки психотерапевтичних втручань, але й призначення додаткових медикаментозних засобів - транквілізаторів, антидепресантів. Особливо це стосується хворих з меланхолійним та апатичним ТВХ, що може свідчити про виражені депресивні розлади.

5. Кращі показники ЯЖ і формування ТВХ І блоку (з відсутністю або з малим ступенем дезадаптації) характерні для неодружених хворих віком 30-44 роки, з рідкими нападами, генералізованими формами епілепсії, невеликою тривалістю хвороби, які лікуються новими ПЕП. Такі пацієнти мають вищу або середню спеціальну освіту, не мають інвалідності.

6. Низькі показники ЯЖ та формування дезадаптивних ТВХ виникають у хворих віком до 30 і старші 45 років, які перебувають в шлюбі, мають часті напади, парціальні та з вторинною генералізацією, тривалий перебіг хвороби, лікуються старими (традиційними) протиепілептичними препаратами (ПЕП). У таких хворих нижчий рівень освіти, вони частіше мають інвалідність.

7. Хворим на Е статистично достовірно порівняно з контрольною групою притаманний сенситивний ТВХ, що свідчить про значну стигматизацію пацієнтів, які соромляться свого захворювання, намагаються його приховати перед оточенням.

8. Відмічений кореляційний зв'язок між високими показниками ЯЖ та формуванням сприятливих ТВХ у хворих на Е. І, навпаки, дезадаптивні ТВХ корелюють з низькою оцінкою хворими якості свого життя, що свідчить про валідність обох опитувальників, використання яких можна включати в комплекс обстеження хворих. Визначення ТВХ при низьких показниках ЯЖ допомагає додатково виявити “мішені” для психологічної та медикаментозної корекції (тривожні, депресивні, астеничні розлади).

9. Представлений новий напрямок вивчення проблеми симптоматичної епілепсії (СЕ) у порівнянні з криптогенною (КЕ) та ідіопатичною епілепсією (ІЕ) з позиції її патоморфозу шляхом визначення його типології та чинників, які впливають на його розвиток впродовж тривалого дослідження. Визначені наступні типи патоморфозу епілепсії: етіологічний, клінічний (з підтипами – соматичний психіатричний, неврологічний), віковий, терапевтичний, соціально-демографічний. Типологія патоморфозу розглянута з позиції позитивного чи негативного впливу на здоров'я пацієнтів різноманітних чинників, які його модифікують, що дає можливість прогнозувати перебіг захворювання та оптимізувати лікувальну тактику.

10. У зв'язку із знайденими тринадцятьма спільними характеристиками СЕ і КЕ (локалізаційними, клінічними, терапевтичними, особливостями перебігу) є підстави стверджувати, що на даному етапі діагностичних можливостей криптогенну Е можна вважати симптоматичною із нез'ясованою причиною з більш вагомих спадковим радикалом для клінічної реалізації МРТ-негативних структурних змін головного мозку. Впродовж дослідження відсоток пацієнтів із криптогенною епілепсією завдяки впровадженню МРТ обстеження з високою роздільною здатністю (1,5 Т) зменшився на 14% (з 46,2 до 32,2%) порівняно із 67,7% пацієнтів порівняльної групи (2003 р.) (несправжній патоморфоз Е). Визначено інтерсиндромальний патоморфоз епілепсії як нозологічної одиниці, при якому зазначені суттєві відмінності між СЕ і КЕ з одного боку та ІЕ – з іншого. Структурна патологія головного мозку, як причина СЕ (а не тільки епілепсія per se) приводила до більш несприятливих типів патоморфозу симптоматичної епілепсії.

11. Неврологічна коморбідність у 41,6% пацієнтів дослідження була представлена болями голови різних типів і видів стосовно часу виникнення епілептичних нападів. Частка первинних інтеріктальних болів голови (мігрень, головні болі напруги) складала 42,8%, і вони були більш притаманними пацієнтам із KE і ІЕ, які не мали структурних змін головного мозку. Частка вторинних головних болів складала 33,8%, неklasифікованих – 13,2%. Статистично достовірно пацієнти із SE загалом частіше мали коморбідні болі голови, причому майже в половині випадків (49,5%) вони мали вторинний характер. Болі голови, як коморбідний стан, не змінювали кінцевих результатів лікування епілепсії і, таким чином, не впливали на її клінічний і терапевтичний патоморфоз.

12. У пацієнтів із SE, порівняно із пацієнтами із KE та ІЕ, частіше відзначалась психіатрична коморбідність (негативний щодо здоров'я клінічний психіатричний патоморфоз SE) у вигляді депресивної симптоматики (35,2%), змін особистості (35,5%), когнітивних порушень різного ступеню (30,9%), в тому числі деменції (3,9%). Статистично достовірно це відбувалось при справжній та умовній фармакорезистентності, початку Е в дитячому віці, більшій тривалості захворювання, старшому віці пацієнтів, наявності соматичної коморбідності, особливо хвороб серцево-судинної, дихальної і травної систем. Депресивна симптоматика була зазначена у 24,8% пацієнтів групи 2-KE та 5,3% групи 3-ІЕ. Тривожна симптоматика статистично достовірно не залежала від етіології Е. Відхилення від нормальних показників профілю особистості зазначені у 25,8% всіх пацієнтів дослідження. Деформація характеру, згідно результатів опитувальника СМОЛ, частіше визначалась у осіб із SE загалом (35,5%), особливо у пацієнтів із ПТЕ (57,1%), судинною SE (42,9%), при медіальному темпоральному склерозі (МТС) (50%) та при вроджених вадах розвитку головного мозку (37,5%). Хворі на ІЕ не мали розладів особистості, а особи із KE – у 21,2% випадків.

13. У пацієнтів із SE статистично достовірно частіше відзначалась хронічна соматична коморбідність (СК) (74,6%) порівняно із хворими на KE (67,7%) та ІЕ (42,1%). Найбільш частими типами СК були хвороби системи кровообігу (22,8%), патологія травної системи (21,8%), хвороби ЛОР-органів (12,4%) та різноманітні травми (9,2%). Справжній тривалий, негативний щодо стану здоров'я, клінічний соматичний патоморфоз Е будь-якої етіології зазначений при коморбідній патології травної системи, включно із захворюваннями печінки, коли у пацієнтів статистично достовірно частіше виникала фармакорезистентність до протиепілептичної терапії (у 61,2% хворих). Виявлено статистично достовірний зв'язок між розвитком криптогенної Е і патологією ЛОР-органів (18% пацієнтів), що свідчить про їх вплив на процес епілептогенезу без виникнення явних структурних змін головного мозку. Перенесені пацієнтами впродовж хвороби гострі (переважно інфекційні) захворювання та ургентні або планові хірургічні втручання, випадкова хронічна коморбідність (крім патології травної системи), а також число таких супутніх захворювань не впливали на патоморфоз Е, що свідчить про певні закономірності природного перебігу Е.

14. Справжній тривалий, негативний щодо стану здоров'я, інтрасиндромальний клінічний патоморфоз SE і KE з наступним розвитком фармакорезистентного перебігу захворювання спостерігався при наступних особливостях клінічної картини в поєднанні із даними ЕЕГ: початку Е в дитинстві, при більшій частоті нападів в дебюті хвороби, їх поліморфізмі із наявністю двох-трьох типів приступів, трансформації епілептичних нападів в різних варіантах впродовж хвороби, залученні скроневої частки (за даними ЕЕГ – вогнища «скроня+») при будь-якій локалізації основного епілептогенного фокусу. Справжній тривалий, позитивний щодо стану здоров'я, інтрасиндромальний клінічний патоморфоз SE і KE з більшою вірогідністю настання ремісії відбувався при невеликій частоті приступів на початку хвороби, наявності в клінічній картині одного типу епілептичних нападів (ЕН), локалізації епілептогенних вогнищ в лобних частках.

15. Віковий патоморфоз епілепсії полягав у відмінностях в представленості психіатричної і соматичної коморбідності, яка зростала з віком. Віковий, негативний щодо стану здоров'я, клінічний і терапевтичний патоморфоз SE і KE зазначений при початку захворювання в дитячому віці, коли у пацієнтів частіше відмічались поліморфні напади (67,1%), які приводили до фармакорезистентності, виникнення депресивних розладів в поєднанні із захворюваннями травної системи. Фебрильні напади, які виникали в ранньому дитячому віці, сприяли розвитку KE (13,9%) або медіального темпорального склерозу (46,7%), що може свідчити при цих формах Е на користь впливу генетичних чинників, які також вважаються ведучими і для виникнення фебрильних приступів. Визначено, що існує віковий нозоморфоз Е – зміна панорами захворюваності різними етіологічними формами Е в різні вікові періоди, що пов'язано із поступовим вичерпуванням значення генетичного фактору з віком, коли більшу вагу набирає вплив екзогенних чинників.

16. У більшості пацієнтів дослідження (83,7%), незалежно від статі, був зазначений індукований, позитивний щодо стану здоров'я, терапевтичний патоморфоз Е, що полягає в повному контролі нападів (60,4%) або значному зменшенні їх частоти (23,3%). Такий тип патоморфозу міг бути стійким, але не завжди непорушним, оскільки у частини пацієнтів різноманітні чинники могли призводити до реверсії клінічних проявів і зміни перебігу захворювання. Тому цей вид патоморфозу відносимо за формою і якістю змін до гетерогенного, а за клінічною динамікою – до інтердинамічного, тобто такого, що характеризується змінами між типами перебігу захворювання. Особливо сприятливою щодо настання ремісії була ІЕ та судинна СЕ, несприятливою – СЕ внаслідок ЧМТ, ДЦП і МТС. Зриви ремісії впродовж перебігу захворювання були зазначені у 20,5% пацієнтів дослідження, серед яких у 12,1% в подальшому перебіг Е став фармакорезистентним, що свідчить про необхідність профілактики рецидивів приступів.

17. Було визначено 31,7% всіх пацієнтів дослідження із умовно резистентною епілепсією, яка розвинулась через низку вивчених і проаналізованих об'єктивних і суб'єктивних чинників, які запропоновано назвати незалежними, ятрогенними, астеногенними. В подальшому після корекції лікувальної тактики 79% цих пацієнтів досягли ремісії і остаточно група умовно резистентних пацієнтів із флюктуючим перебігом захворювання (ремісії – загострення) склала 6,7%.

18. Спостереження та лікування пацієнтів від початку захворювання у високоспеціалізованій установі третинного рівня є значно ефективнішим (позитивний щодо стану здоров'я терапевтичний патоморфоз Е), ніж в умовах вторинної ланки надання неврологічної допомоги. В першому випадку ремісії досягло 72,2% пацієнтів (із СЕ – 71,8%, із КЕ – 71,1%, із ІЕ – 100%). В другому випадку, після корекції терапії в зв'язку з неефективністю попереднього тривалого (в середньому  $10,2 \pm 5,2$  роки) лікування, вдалось контролювати епілептичні напади тільки у 49% пацієнтів (із СЕ – 26,3%, із КЕ – 56,5% хворих, із ІЕ – 82,4%), що свідчить про важливість підбору і призначення адекватної терапії від початку захворювання. Призначувана перша монотерапія препаратами нового, третього покоління була статистично достовірно ефективнішою ( $p < 0,01$ ) з досягненням ремісії у 85,9% пацієнтів, порівняно з лікуванням традиційними ліками, коли припинення нападів зазначено у 71,1% хворих.

19. Проведена систематизація коморбідності епілепсії з її поділом на чотири види: етіологічну, патогенетичну, випадкову та коморбідність-ускладнення епілепсії і/або її лікування. Етіологічну коморбідність складають хвороби, що стали причиною розвитку СЕ, патогенетичну – розлади, для яких доведений їх взаємозв'язок з Е (психіатрична коморбідність, болі голови), випадкову – захворювання, етіологічно і патогенетично не пов'язані із Е. Коморбідність-ускладнення внаслідок побічних дій ПЕП може проявлятися посиленням психіатричних розладів, погіршенням існуючої або появою нової патології внутрішніх органів. Проаналізовано та встановлено взаємозв'язки між різними видами коморбідних станів

20. За результатами порівняльного аналізу методом поперечного зрізу щодо видозміни перебігу та наслідків фармакорезистентної Е, які відбулись за останні 10 років, відмічено позитивний щодо здоров'я клінічний (в тому числі психіатричний) та терапевтичний патоморфоз Е у вигляді зниження частоти нападів, зменшення представленості когнітивних порушень (в т.ч. деменції – 2,7% і 13,2% відповідно), афективних розладів (42,8% і 60,3% відповідно). За десятиріччя відбувся позитивний соціально-демографічний патоморфоз Е у вигляді статистично достовірного зростання рівня освіти (вища освіта у 21,3% і 9,8% відповідно) та ступеню працевлаштованості пацієнтів (63,4% і 11,6% відповідно), зменшення тяжкості інвалідизації (81,2% і 96,7% інвалідів відповідно), збільшення числа повних сімей (54,5% і 42,2% відповідно).

21. Подано новий підхід щодо покращення діагностики та ефективності лікування хворих на РС шляхом аналізу особливостей його перебігу з урахуванням показників рівня автоантитіл сироватки крові до гістону Н1, ОБМ та каталітичної активності абзимів сироватки крові.

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

23. Кращі показники когнітивних функцій корелювали з наявністю зайнятості, інтелектуального характеру праці, вищої освіти у пацієнтів, молодшим віком, дебютом захворювання, а гірші показники – з наявністю вторинно-прогресуючого РС, тяжкого ступеня інвалідизації, значних порушень пірамідної, координаторної систем, функцій черепних нервів, тяжкістю при пересуванні,

наявністю депресії, втоми ( $p < 0,05$ ). На показники ЯЖ впливали розлади швидкості обробки інформації, вербальної пам'яті, уваги, семантичної категорії плинності мови, динамічного праксису і здатності до концептуалізації ( $p < 0,05$ ).

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

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

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

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

28. Застосування препарату імуномодуючої терапії фінголімоду протягом року сприяло пониженню частоти загострень, покращувало здатність до концептуалізації, зорову пам'ять, «рухливість» як складову ЯЖ (за FAMS) та зменшувало прояви втоми у пацієнтів з РР РС ( $p < 0,05$ ).

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

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

31. У результаті комплексного аналізу клінічних характеристик перебігу РС виявлено, що у хворих на РС жінок хвороба розпочиналася вірогідно частіше з розладів чутливості та зору, а в чоловіків – з мозочкової атаксії та пірамідної симптоматики ( $p < 0,05$ ). Дебют РС у вигляді моторних або окорухових розладів асоціювався з несприятливим прогнозом, а з мозочкової атаксії – сприятливим подальшим розвитком захворювання ( $p < 0,05$ ). Встановили, що рівень інвалідизації виявився вірогідно вищим у хворих з дебютом РС у віці старше 40 років порівняно з дебютом до 20 років ( $p < 0,05$ ), що свідчить про більш злоякісний перебіг РС при його пізньому дебюті. Активний перебіг РС вірогідно частіше виявляли в дебюті захворювання у осіб віком 20-30 років порівняно з старшими 40 років ( $p < 0,05$ ), що вказує на інтенсивну демієлінізацію в осіб молодшого віку та значну вираженість цього процесу принципово на початковому етапі розвитку захворювання.

32. За допомогою методів імунобіологічного аналізу у сироватці крові хворих на РС вперше виявлено білок 48 кДа Myo 1c, рівень якого виявився статистично достовірно вищим ніж в контрольній групі ( $3,42 \pm 1,57$  мкг/мл проти  $0,26 \pm 0,10$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ), який є додатковим діагностичним та прогностичним біомаркером клінічного перебігу РС. Так, підвищення концентрації 48 кДа Myo 1c є прогностично сприятливою ознакою, що вказує на посилення процесів апоптозу активованих В-лімфоцитів, і асоціюється з молодшим середнім віком обстежених ( $27,83 \pm 4,21$  роки,  $p < 0,05$ ), коротшою тривалістю хвороби ( $3,58 \pm 1,13$  роки,  $p < 0,05$ ), дебютом захворювання у вигляді ретробульбарного невриту ( $p < 0,05$ ), рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу ( $p < 0,01$ ). На противагу, пониження концентрації 48 кДа Myo 1c у сироватці крові вказує на уповільнення апоптозних процесів у В-клітинах, що асоціюється з клінічно несприятливими ознаками РС (дебютом захворювання у вигляді окорухових розладів ( $p < 0,05$ ), вищим балом інвалідизації пацієнтів за шкалою EDSS ( $4,00 \pm 0,24$  бали,  $p < 0,05$ ) та вторинно-прогресуючим типом перебігу,  $p < 0,05$ ).

33. За допомогою методів імунобіологічного аналізу з сироватки крові хворих на РС вперше виділено Ser-Pro-Cys пептид, який входить до складу COOH-терміналі білка ендогенного ретровіруса людини типу W та володіє прозапальними та мієлінотоксичними властивостями. Концентрація Ser-Pro-Cys пептиду в сироватці крові хворих на РС виявилася статистично вірогідно вищою порівняно з особами контрольної групи ( $0,33 \pm 0,03$  мг/мл проти  $0 \pm 0,00$  мг/мл,  $p < 0,01$ ). Встановлено, що чим вищою є активність РС, що відображається у збільшенні загальної кількості загострень хвороби, тим вища концентрація Ser-Pro-Cys пептиду у сироватці крові хворих ( $0,51 \pm 0,12$  мг/мл проти  $0,26 \pm 0,02$  мг/мл,  $p < 0,05$ ). Визначення рівня Ser-Pro-Cys пептиду у сироватці крові хворих на РС можна використовувати в якості діагностичного біомаркера та для оцінки активності цього захворювання.

34. Встановлено присутність у сироватці крові хворих на РС гіперглікозильованих імуноглобулінів, поява яких клінічно проявляється загостреннями патологічного процесу ( $p < 0,05$ ), що вказує на їх важливу роль в процесах активної демієлінізації при цьому захворюванні.

35. Розроблено комплексний лабораторний алгоритм, який допомагає удосконалити діагностику РС шляхом підвищення вірогідності правильного діагностично-прогностичного результату, що включає застосування біомаркерів для діагностики РС та стратифікації ризику виникнення цього захворювання, оцінки ймовірності трансформації клінічно ізольованого синдрому (КІС) у клінічно достовірний РС, визначення активності та прогресування хвороби, характеристики ефективності терапії та прогнозування небажаних явищ, що загалом реалізовує принцип персоналізованої медицини та передбачає отримання максимальної користі та мінімальних ризиків від застосування конкретного засобу терапії у конкретного пацієнта.

36. На кафедрі постійно проводиться апробація нових патогенетичних засобів для лікування хворих на РС і Е.