

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ ІМ. П.Л. ШУПИКА**

БУДАРНА ОЛЕНА ЮРІЇВНА

УДК 616.832-004.2-06:616.72-085.272.2]-097

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ОСТЕОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КАЛЬЦЕМІНОМ-АДВАНС І
ПРОТЕФЛАЗИДОМ**

14.01.15 – Нервові хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ-2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Тернопільському державному медичному університеті ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Шкробот Світлана Іванівна**, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра нервових хвороб, завідувач кафедри.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Ткаченко Олена Василівна**, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра неврології №2, професор кафедри;
доктор медичних наук, професор **Пашковський Валерій Мелетійович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, кафедра нервових хвороб, психіатрії та медичної психології, завідувач кафедри.

Провідна установа: Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, відділ нейроінфекцій та розсіяного склерозу (м. Харків).

Захист дисертації відбудеться 19.05.2005 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.613.01 у Київській медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

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

Автореферат розісланий 15.04. 2005 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Усатенко О.Г.

Актуальність теми Розсіяний склероз (РС) відноситься до числа найпоширеніших захворювань нервової системи, яке уражає людей молодого, тобто працездатного віку (Poser С.М. et al., 1993; Гусев Е.И. и соавт., 1997; Віничук С.М, Мяловицька О.А., 2001). В світі нараховується біля 2 млн. людей, хворих на РС, причому жінки хворіють в 1,8 разів частіше, ніж чоловіки. Особливого поширення захворювання набуло в Західних областях України (Дзюба О.М., 1997; Бутенко Г.М., 2002; Віничук С.М., 2002; Волошина Н.П. та ін., 2002). РС є інвалідизуючим захворюванням: через 10 років до 50% хворих не можуть виконувати професійні обов'язки, через 15 років більше 50% хворих не можуть самостійно пересуватись, а при тривалості РС більше 20 років - виникають проблеми у самообслуговуванні.

Результати сучасних досліджень, які присвячені проблемі РС, свідчать про актуальність питань етіології, патогенезу захворювання, діагностики його активних стадій, а, також, прогностичних критеріїв (Мачерет О.Л., Ярош О.О, Зозуля І.С., 1982; Ярош О.О і співавт., 1990; Білик В.Д і співавт., 1990; Западнюк Б.В., 1993; Karpos L., 1995; Heinzlef O., 1996; Соколова Л.І., 1998).

Одним з важливих аспектів проблеми РС залишається удосконалення діагностики і схем терапії недуги (Гусев Е.И. и соавт., 1997; Волошин П.В., Вороб'йова Т.М., Волошина Н.П. і співавт., 2004).

Відомо, що при РС може досить часто зустрічатися остеопороз, розвиток якого пов'язують із гіперпродукцією прозапальних цитокінів у фазі загострення хвороби, застосуванням глюкокортикоїдів при лікуванні захворювання, а також із наростаючою із кожним рецидивом іммобілізацією пацієнтів (Schuid S., 1996; Formica C. et al., 1997; Cosman F. et al., 1998; Hayes D., 2000; Поворознюк В.В, Негрич Т.І., 2003).

Прискорена системна структурна перебудова кісткової тканини нашаровується на клінічну картину РС й не викликає належної уваги з боку як пацієнта, так і лікаря. Прогресуюча рарефікація кісток небезпечна появою атравматичних або неадекватних травм переломів хребців, шийки стегнової кістки, променевої кістки, тощо, що ведуть до більш ранньої інвалідизації та, часто, передчасної смерті від супутніх порушень з боку серцево-судинної та дихальної систем (Подрушняк Е.П., 1995; Поворознюк В.В., 1996; Корж А.А., Дедух Н.В., Шевченко С.Д., 1997; Поворознюк В.В., Негрич Т.І., 2003; Рожинская Л.Я., 2003).

На сьогоднішній день залишається недостатньо вивчені стан мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на РС в залежності від віку, статі, репродуктивної функції жінки, особливостей перебігу та методів лікування захворювання, а також зміни параметрів імунного статусу у хворих з різним ступенем остеодefіциту. Отже, поглиблене дослідження і рання діагностика деструктивних змін кісткової тканини при РС особливо важливі для розробки нових підходів до профілактики і лікування неврологічних та соматичних ускладнень з огляду на існуючі розлади. До основних груп медикаментів для профілактики та лікування системного остеопорозу належать антирезорбенти (препарати Са, вітамін D і його метаболіти, кальцитонін, біофосфати, замісна гормональна терапія) й стимулятори

формування кісткової тканини (препарати фтору, іприфлавіон, анаболічні стероїди, паратиреоїдний гормон). Оцінка клінічної ефективності використання в комплексному лікуванні хворих на РС із остеопорозом препаратом базисної терапії кальцеміну-адванс є актуальною.

Дискутабельним залишається питання патогенетичного лікування загострень РС, зокрема застосування глюкокортикоїдів, цитостатиків, імуномодуляторів, тощо (Скочій П.Г., Ергюн Н., 1999; Віничук С.М., Лисяний Н.І., 2000; Соколова Л.І., 2001; Шмідт Т.Е., 2001). Зважаючи на відомі порушення в стані імунітету при РС і враховуючи відомості про імуномодулюючі властивості протефлазиду, доцільним виявилось вивчення його ефективності в комплексній терапії загострень РС у хворих з різним ступенем змін мінеральної щільності кісткової тканини.

Таким чином, вивчення клініко-імунологічних особливостей остеопорозу станів при РС та їх корекція, зокрема кальцеміном-адванс і протефлазидом є актуальними, що і послужило обґрунтуванням для проведення нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського „Вторинний остеопороз: патогенетичні механізми формування та прогресування, клініко-інструментальні та біохімічні маркери ранньої діагностики, профілактика та лікування” (№ державної реєстрації 0104v004523).

Мета роботи. Оптимізувати методи лікування розсіяного склерозу на основі вивчення особливостей стану мінеральної щільності кісткової тканини та імунних порушень у хворих на РС.

Завдання дослідження.

1. Дослідити особливості змін МЩКТ у хворих на РС.
2. Визначити чинники ризику виникнення остеопорозу у хворих на РС.
3. Вивчити особливості клінічного перебігу РС в залежності від стану МЩКТ.
4. Вивчити зміни імунного статусу при РС та їх кореляційні взаємовідносини з остеопорозом.
5. З'ясувати патогенетичну доцільність та ефективність використання комплексного лікування із включенням імуномодулятора протефлазиду у хворих на РС із різним ступенем остеопорозу.
6. Провести оцінку ефективності кальцеміну-адванс щодо корекції остеопорозу станів у хворих на РС.

Об'єкт дослідження. Стан мінеральної щільності кісткової тканини та параметрів системи імунітету у хворих на РС.

Предмет дослідження. Клінічні показники, параклінічні параметри, що характеризують стан кісткової тканини і системи імунітету у хворих на РС, способи лікування хворих на РС із застосуванням препарату протефлазиду та препарату кальцію з вітаміном D кальцемін – адванс.

Методи дослідження. Клініко-неврологічні – для визначення клінічної

картини РС; інструментальні – подвійна рентгенівська абсорбціометрія – для визначення структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на РС; імунологічні - для оцінки вмісту Т- В- лімфоцитів, NK – клітин, імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів у периферійній крові хворих на РС.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведене комплексне клініко-параклінічне дослідження, що ґрунтувалось на використанні комплексного підходу до оцінки ролі змін МЦКТ та імунних зрушень у динаміці РС.

Вперше вивчено особливості стану кісткової тканини у хворих на РС різних статевих-вікових груп в залежності від важкості, тривалості, ступеня інвалідизації та методів лікування на основі аналізу показників стану кісткової тканини, отриманих за допомогою двофотонної рентгенівської денситометрії.

Вперше у хворих на РС встановлено наявність зв'язку між клініко-неврологічними проявами РС, ступенем змін кісткової тканини та рівнем імунних порушень. Доведено зв'язок між глибиною остеодефіцитних змін та імунних порушень у хворих на РС.

Вперше патогенетично обґрунтовано застосування імуномодулятора протефлазиду у комплексному лікуванні хворих на РС з різною МЦКТ і встановлено його високу ефективність для нормалізації показників імунного статусу.

Обґрунтоване застосування комбінованого препарату кальцію з вітаміном D кальцеміну у хворих на РС з остеодефіцитом і встановлено його позитивний вплив на клінічну симптоматику та денситометричні показники.

Вперше виділено групи ризику щодо розвитку остеопорозу серед хворих на РС.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження підтверджують, що стан кісткової тканини є додатковим діагностичним критерієм різних клініко-неврологічних варіантів перебігу РС і повинен враховуватись при визначенні адекватності та ефективності лікувальних програм.

Встановлено, що імунологічні параметри можуть бути як одним із критеріїв оцінки важкості перебігу РС, так і глибини втрати кісткової маси, тобто відповідно, і критеріями визначення адекватності лікування. За результатами досліджень науково обґрунтовано застосування імуномодулятора протефлазиду у комплексному лікуванні хворих на РС, встановлено його нормалізуючий вплив на імунологічні параметри у хворих з різним ступенем змін МЦКТ.

Патогенетично обґрунтовано застосування препарату кальцеміну - адванс у хворих на РС з остеодефіцитними порушеннями, та встановлено його позитивний вплив на клініко-денситометричні показники.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження впроваджено в практику неврологічних відділень Тернопільської обласної комунальної психоневрологічної лікарні, консультативно-лікувального академічного центру, неврологічних відділень

Львівської, Чернівецької, Івано-Франківської обласних клінічних лікарень та центральних районних лікарень Тернопільської області. Матеріали роботи впроваджені в навчальний процес кафедри нервових хвороб Тернопільського державного медичного університету, Буковинської державної медичної академії, Івано-Франківського державного медичного університету, Львівського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Автором обрано напрямок і методи дослідження, сформульована мета і задачі роботи, визначені дослідна і контрольна групи. Дисертант особисто провела клініко-неврологічне обстеження хворих, приймала безпосередню участь у лабораторних і інструментальних дослідженнях. Особистий внесок автора полягає у розробці методів профілактики та лікування остеодefіцитних станів при РС. Дисертантом особисто створена база даних, проведена статистична обробка результатів дослідження, узагальнені результати, сформульовані висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження у медичну практику, написана та оформлена дисертація. Провідною є участь дисертанта у підготовці результатів досліджень до публікації статей.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційного дослідження викладені на XLVI-й та XLVII-й підсумкових науково-практичних конференціях „Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2003 р., Тернопіль, 2004 р.), на VII та VIII з’їздах Всеукраїнського лікарського товариства (Тернопіль, 2003 р., 2004 р.), на пленумі науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України (Тернопіль, 2001 р.), на I-й та II-й науково-практичних конференціях невропатологів і нейрохірургів Західного регіону України з міжнародною участю (Львів, 2003 р., Ужгород, 2004 р.), на IV Українській конференції молодих вчених, присвяченій пам’яті академіка В.В. Фролькіса (Київ, 2003 р.), на науково-практичній конференції „Морфогенез і патологія кісткової системи в умовах промислового регіону” (Луганськ, 2003 р.), на Всеукраїнській науково-практичній конференції „Проблеми остеопорозу” (Тернопіль, 2003 р.), на 6-у, 7-у, 8-у міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2002 р., Тернопіль, 2003 р., Тернопіль, 2004 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 19 друкованих робіт, з них 7 (в тому числі - дві одноосібних) - у наукових фахових виданнях, які рекомендовані ВАК України. Матеріали дисертації ввійшли в один із розділів монографії „Проблеми остеопорозу” за редакцією проф. Ковальчука Л.Я.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 159 сторінках, основний зміст роботи займає 136 сторінок. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, описання матеріалу і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Дисертація ілюстрована 29 таблицями, 15 рисунками та витягами із трьох історій хвороби. Список літератури включає 230 джерел, з них – 53 іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Нами було обстежено 108 осіб; з них – 88 хворих на РС, що знаходились на обстеженні та лікуванні в неврологічних відділеннях ТОККПНЛ, та 20 осіб контрольної групи. У всіх хворих проведено ретельне клініко-неврологічне, лабораторне й інструментальне обстеження. Особлива увага приділялася вивченню неврологічного статусу, стану кісткової тканини та системи імунітету. Діагностика основного захворювання здійснювалась за критеріями Poser С. і співавторів (1983).

З метою об'єктивізації неврологічного статусу відповідно визначали: 1) стан рухової сфери (силу і тонус м'язів; сухожилкові і періостальні рефлексії, наявність патологічних рефлексів); 2) стан координаторних функцій; 3) стан черепних нервів; 4) стан чутливості; 5) наявність порушень функції тазових органів; 6) наявність ураження зорового нерва; 7) зміни мнестичних функцій. Клінічна оцінка функціонального стану провідникових систем у хворих на РС базувалась на даних шкали FS – Functional Systems (G.F.Kurtzke).

Ступінь інвалідизації хворих оцінювали за шкалою EDSS (G.F.Kurtzke) – розширена шкала ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale), яка в основному ґрунтується на визначенні адаптації хворих до патологічних змін і взаємопов'язана зі шкалою FS (Functional Systems).

Дослідження показників кісткової тканини проводилося за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра (Dual Energy X-Ray Absorptiometry - DEXA фірми Lunar corp (Madison, WI) - Lunar DPX-A №2589-97). Вивчали наступні параметри: BMD (bone mineral density) - мінеральну щільність губчатої кістки окремо по хребцях L1, L2, L3, L4 поперекового відділу хребта, а також всього поперекового відділу L1-L4 з міжхребцевими щілинами в г/см^2 ; відносні показники - T (peak bone mass - BMD стосовно здорових молодих людей (20-45 років) в одиницях SD (стандартних відхилень) і показники в % від рівня МЦКТ здорових молодих людей; аналогічні показники Age Matched Z і % стосовно здорових людей своєї вікової групи відповідної статі та віку; показник BMC (bone mineral, в г); ширину хребця в см; висоту хребця в см; площу хребця в см^2 .

Оцінку показників проводили згідно рекомендацій ВООЗ (WHO, Geneva, 1994): T в межах (-1)-(+1) - нормальний стан кісткової тканини; (-1)-(-2,5) - остеопенія; T нижче (-2,5) - ОП; МЦКТ вище $1,2 \text{ г/см}^2$ - остеосклероз.

Дослідження параметрів клітинної та гуморальної ланок системи імунітету проводили з метою дослідження їх участі в активності патогенетичного процесу і контролю за адекватністю застосованих програм лікування. Кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій і В – лімфоцитів визначали за допомогою набору моноклональних та поліклональних антитіл методом імунофлуоресценції “Статус”.

Визначення концентрації Ig класів А,М, G проводилось за методом Манчіні, циркулюючі імунні комплекси визначались за методикою О.Хашкова і співавт. (1986 р.). Активність системи комплементу визначали за 100% гемолізом.

З метою вивчення клінічної ефективності застосування

імуномодулятора протекфлазиду в лікуванні хворих на РС, виділено 2 групи пацієнтів, репрезентативні за статтю, віком, клініко-неврологічним варіантом перебігу захворювання, станом МЦКТ.

Першу групу склали 30 пацієнтів, які отримували традиційну терапію зокрема із використанням судинних, ноотропних засобів, антиагрегантів, вітамінних та біостимулюючих препаратів. Результати досліджень у пацієнтів цієї групи розглядалися в якості контрольних величин порівняння.

У хворих другої групи в комплексну терапію включали імуномодулятор протекфлазид за схемою: 1-й тиждень по 5 крапель тричі на день, 2-й – 3-й тиждень - по 10 крапель тричі на день, 4-й тиждень – 8 крапель тричі на день. Курс лікування тривав 4 тижні.

У групі хворих на РС з остеоденфіцитом теж було виділено дві групи пацієнтів. Першу групу склали 20 хворих, яким у лікувальну програму включали комплексний препарат кальцемін-адванс в дозі 1 таблетка двічі на день протягом 3-х місяців.

Групу порівняння склали 20 пацієнтів з різною МЦКТ, яким даний препарат не призначався.

Отримані дані оброблені методом варіаційної статистики шляхом розрахунку середньої арифметичної (M) та її середньої похибки (m) з врахуванням числа спостережень. Оцінка достовірності здійснювалася за допомогою критерія Ст'юдента за показником P. Статистична обробка цифрового матеріалу виконувалася за допомогою прикладної програми Excel математичних електронних таблиць з використанням персонального комп'ютера "Пентіум ІВМ".

Результати власних досліджень та їх обговорення. Серед обстежених хворих на РС було 62 (80,4 %) жінки та 26 (29,6 %) чоловіків, середній вік пацієнтів складав $(37,3 \pm 9,5)$ роки.

Аналіз клінічного матеріалу показів, що в структурі захворюваності на РС як серед чоловіків, так і серед жінок найбільше хворих перебувало у віці 30-44 роки та 45-59 років (відповідно по 44 %), тоді як у віці до 29 років було лише 12 % хворих. Серед обстежених переважали пацієнти з тривалістю захворювання від 5 до 10 років (46 %); у 22 % хворих тривалість РС складала до 5 років, у 32 % - більше 10 років.

Усі хворі поступили в стаціонар в стадії загострення, причому – 50 % пов'язували загострення хвороби з перенесеною напередодні ГРВІ або грипом, 30,5 % - з надмірним психоемоційним навантаженням і 8,5 % - з переохолодженням, у 11% пацієнтів загострення виникло без явних причин.

У основної частини обстежуваних (48 %) відмічався ремітуюче-прогресуючий вріант РС, у 33 (37 %) пацієнтів – ремітуючий у стадії загострення, у 5 (6 %) - ремітуючий, у 8 (10 %) – вторинно-прогресуючий.

Ступінь інвалідизації за шкалою EDSS у 11 (13 %) хворих становив 3.0 – 3.5 бали, у 36 (41 %) – 4.0-4.5, у 30 (33 %) – 5.5, у 11 (13 %) – 6.0-6.5. За частотою виявлення і вираженістю неврологічних симптомів клінічна картина у обстежених нами пацієнтів не відрізнялось від даних, які наведені у

спеціальній літературі.

Отримані за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії дані свідчать про суттєве порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на РС.

Нами виявлено наявність зниження МЩКТ у 64,8 % обстежених (рис.1). Середній вік цих хворих складав $(45,32 \pm 1,36)$ роки, тривалість захворювання у пацієнтів даної групи була – $(13,43 \pm 2,01)$ роки. В дану групу увійшли 38 жінок і 19 чоловіків. Денситометричні показники МЩКТ у пацієнтів цієї групи виявились зниженими і відповідали I ступеню остеопенії. У 42 (73,7 %) хворих даної групи діагностовано порушення розмірів хребців у вигляді зменшення висоти.

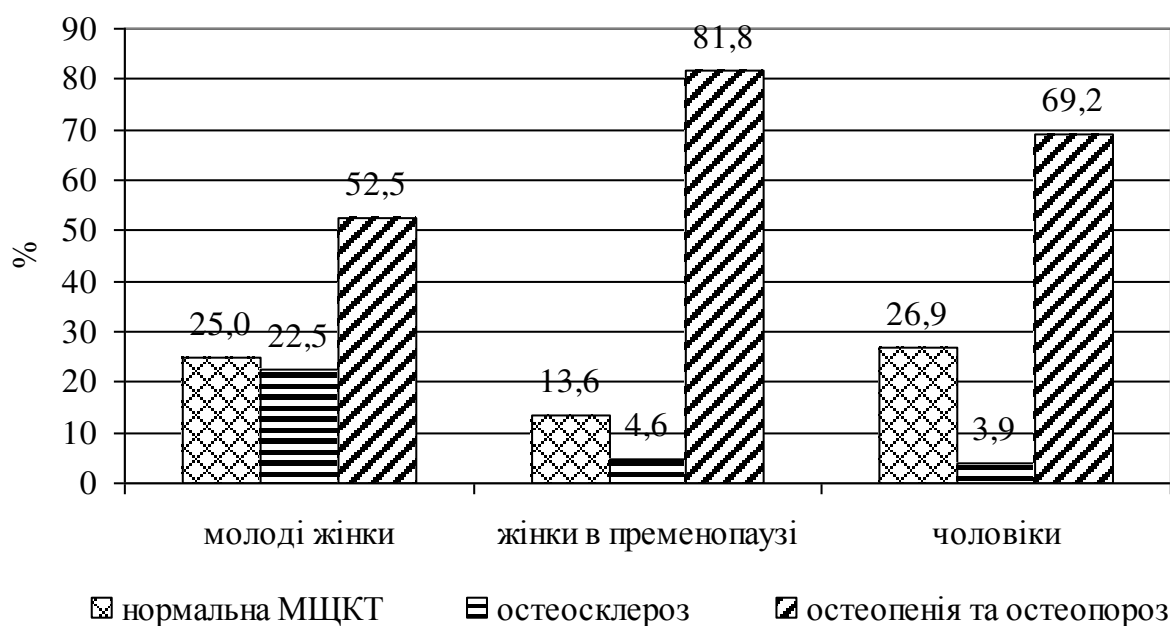


Рис. 1. Структура змін мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на розсіяний склероз залежно від статі і віку

Враховуючи те, що клінічна симптоматика та перебіг РС мають свої особливості, а початкові остеодефіцитні зміни носять безсимптомний характер, початок виявлення супутньої патології у хворих на РС нам спостерігати не вдалося,

Таким чином, поширеність остеодефіцитних станів у хворих на РС перевищує популяційні показники фізіологічної втрати кісткової тканини.

Відомо, що МЩКТ залежить від віку та статі, її втрата – це універсальний процес, який є більш характерним для жінок, ніж для чоловіків. Кісткова маса досягає свого піку до 25-35 років, а після 40 років відбувається поступове зниження її приблизно на 1 % за рік у жінок, та 0,5 % – у чоловіків.

В результаті проведеного дослідження стану кісткової тканини у хворих на РС нами виявлено однакову тенденцію до зниження МЩКТ як у чоловіків, так і у жінок – відповідно у 73 та 61 % обстежуваних. Аналізуючи МЩКТ поперекових хребців у хворих на РС та її залежність від статі, можна відмітити, що показники МЩКТ у чоловіків і молодих жінок істотно відрізняються в бік погіршення мінералізації кістки в осіб чоловічої статі.

Разом з тим, слід зазначити що в осіб чоловічої статі зафіксовані достовірно глибші зміни за умов РС порівняно з контрольною групою здорових чоловіків. Одночасно у молодих жінок такі відмінності спостерігалися в L₁ та L₄ хребцях. У відсотковому відношенні ця різниця становила від 5 до 9 %.

Проведені дослідження дозволяють висунути припущення про негативний вплив самого захворювання на стан кісткової ремодуляції, оскільки достовірно ($p < 0,05$) зниження показників, що вивчалися, у чоловіків є абсолютно протилежними тим, які зареєстровані в популяційних обстеженнях здорових людей відповідного віку, де кісткова маса є більшою у осіб чоловічої статі. Особливим підтвердженням цієї гіпотези є демонстрація МЩКТ саме у молодих пацієнтів, у яких відсутні такі вагомні фактори розвитку остеопорозу, як вікоіндукований та постменопауза.

При рентгенологічному обстеженні хворих на РС виявлено високий відсоток (73,7 %) порушення розмірів хребців, що вказує на клінічно не діагностовану, здебільшого безсимптомну, компресію.

Зважаючи, що у світових наукових розробках, які присвячені проблемі остеопорозу через вплив гіпоестрогенемії, велика увага приділяється аналізу та вивченню постменопаузального періоду, при співставленні даних денситометрії у здорових жінок в постменопаузі та у хворих на РС констатовані суттєві відмінності, що свідчать про негативний вплив даної недуги на стан кісткового ремоделювання. Причому виявлені односпрямовані тенденції за всіма дослідженими значеннями. Так, ця різниця за показником Age Matched (%) становить від 14,2 до 21,6 %. Результати ретельного порівняльного аналізу МЩКТ поперекових хребців у чоловіків і жінок в пре- і постменопаузі показали, що більшість показників, що вивчалися у жінок в пременопаузі та постменопаузі істотно нижчі, ніж у чоловіків. Різниця виявилась достовірною ($p < 0,05$) у трьох поперекових хребцях, а саме L₁, L_{2T} та L₃. (табл. 1).

Результати проведеного дослідження демонструють певний вплив постменопаузи на глибину остеодефіциту у хворих на РС, а саме – наявність в L₁ - L₂ хребцях остеопенії III ступеня у жінок.

Таблиця 1.

Мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на розсіяний склероз в залежності від віку і статі (M±m)

Хребець	Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см ²					
	Жінки в пре- і постменопаузі			Чоловіки		
	Контрольна група	Хворі на РС	p ₁	Контрольна група	Хворі на РС	p ₂
L ₁	1,090±0,030	0,868±0,026*	<0,05	1,110±0,010	0,989±0,033	<0,05
L ₂	1,090±0,050	0,961±0,034*	<0,05	1,180±0,010	1,124±0,056	>0,05
L ₃	1,110±0,050	0,991±0,030*	<0,05	1,190±0,010	1,066±0,034	<0,05
L ₄	1,090±0,060	0,988±0,030*	>0,05	1,170±0,010	1,056±0,042	<0,05

Примітки:

1. * – різниця між показниками достовірна (p<0,05);
2. p₁ – достовірність різниці між показниками контрольної групи і жінок;
3. p₂ – достовірність різниці між показниками контрольної групи і чоловіків;

Але, разом із тим в зоні L₃-L₄ хребців у обстежених хворих незалежно від статі зареєстровані параметри, що відповідають II ступеню остеопенії, причому за кількісними значеннями МЦКТ вони достовірно (p<0,05) нижчі у чоловіків.

За результатами аналізу показників МЦКТ у жінок в залежності від віку виявлено та підтверджено дані про те, що поєднання двох вагомих чинників ризику, таких як менопауза та РС, призводять до негативного впливу на кісткову тканину. Отримані дані свідчать щодо достовірно (p<0,05) глибшого остеодефіциту за умов пре- і постменопаузи у жінок. Поряд із нормальними показниками у молодих жінок, у жінок пре- і постменопаузального віку констатовані явища остеопенії III ст. в L₁ і L₂ хребцях та II ступеня – в L₃ і L₄ хребцях. Частота поширеності остеодефіциту в зазначених групах становила 52,5 і 81,8 % відповідно.

Таким чином, встановлено статистично достовірну (p<0,05) різницю показників МЦКТ у здорових і хворих жінок зазначених груп, що дає підстави вважати, що РС, як імунне захворювання, внаслідок значних зрушень ендогенного гомеостазу негативно впливає на темпи кісткової резорбції.

При вивченні залежності денситометричних показників від ступенів важкості РС виявлено чітку тенденцію до зниження показників МЦКТ у хворих із IV-V ст. важкості захворювання відносно таких у пацієнтів із II-III ст. важкості РС, різниця виявилась достовірною (p<0,05). Так, у 44,1 % хворих на РС із II-III ст. важкості МЦКТ була в межах норми, у 17,7 % обстежених виявлені явища остеосклерозу і у 38,2 % – остеопенії та остеопорозу.

У хворих на РС із IV-V ст. важкості у 9,3 % випадків показники МЦКТ були в межах норми, в 9,3 % випадків був остесклероз, а у більшості обстежених (81,5 %) діагностовані остеопенія і остеопороз.

Проведені дослідження свідчать, що за умов важкого перебігу РС спостерігаються достовірно (p<0,05) глибші зміни МЦКТ, що констатовано за всіма даними денситометрії в абсолютних значеннях.

Отримані результати свідчать про підвищення ризику виникнення остеодифіцитних станів у хворих зі зниженою руховою активністю.

Якість життя пацієнтів з РС залежить від багатьох чинників, зокрема від глибини ураження провідникових систем ЦНС. Нами виявлено прогресуюче зниження МЩКТ у хворих на РС із збільшенням ступеня інвалідизації за шкалою EDSS. Так, в групі хворих із ступенем інвалідизації 3.0-4.5 бали МЩКТ становила $(1,165 \pm 0,015)$ г/см², в групах хворих із ступенем інвалідизації 5.0-5.5 та 6.0-6.5 балів – відповідно $(0,937 \pm 0,036)$ та $(0,845 \pm 0,029)$ г/см², різниця показників виявилась достовірною ($p < 0,05$). Із поглибленням ступеня інвалідизації відбувається зниження показників денситограми (табл. 2).

Таблиця 2.

Зміни показників денситометрії стосовно ступеня інвалідизації

Денситометричний показник	Ступінь інвалідизації, бал		
	3.0-4.5	5.0-5.5	6.0-6.5
МЩКТ (L ₁ -L ₄), г/см ²	1,165±0,015	0,937±0,036*	0,845±0,029*
T (L ₁ -L ₄), ум. од.	-0,393±0,136	-2,220±0,250*	-2,410±0,229*
Z (L ₁ -L ₄), ум. од.	-0,264±0,140	-1,740±0,272*	-1,910±0,207*

Примітка. * – достовірне значення ($p < 0,05$) щодо групи зі ступенем інвалідизації 3.0-4.5 бали;

При аналізі корелятивних зв'язків між ступенем інвалідизації та показниками денситометрії виявлено сильний ($r = -0,965$) зворотній зв'язок – із наростаючою інвалідизацією хворих відбувається прогресування остеодифіциту.

При аналізі впливу тривалості захворювання на стан кісткової тканини у обстежених пацієнтів виявлено, що нормальна МЩКТ частіше спостерігається у групі хворих із тривалістю захворювання до 5 років, показник Young Adult в цій групі складав $(89,580 \pm 3,342)$ %. Відповідно остеодифіцитні зміни поглиблюються із подовженням тривалості захворювання: при тривалості в 5-10 років показник Young Adult в середньому дорівнював $(79,543 \pm 2,424)$ %, більше 10 років – $(75,901 \pm 2,560)$ %. Виявлено високі зворотні кореляційні зв'язки ($r = -0,971$) між тривалістю РС та МЩКТ.

Отримані нами дані підтверджують остеонегативну дію глюкокортикоїдів (ГК). Порівняльний аналіз стану кісткової тканини залежно від факту вживання ГК показав, що останні негативно впливають на показники МЩКТ, достовірно знижуючи їх у пацієнтів без супутніх захворювань. Зміна показників денситограми підтверджує дані про те, що мінералізація кісткової тканини у хворих на РС, які отримували ГК, достовірно нижча, ніж у хворих, які не отримували цю терапію.

Таким чином, можна констатувати, що при застосуванні ГК у хворих на РС остеонегативний вплив визначається зменшенням МЩКТ поперекових хребців з підвищенням ризику переломів.

Узагальнюючий аналіз показників МЩКТ осьового скелету у хворих на РС виявив, що важкі наслідки основного захворювання поглиблюються існуванням супутнього системного ураження кісткової тканини. Процес, в ході якого остеокласти повинні резорбувати стару кісткову тканину, а

остеобласти беруть участь в секреції остеоїда, який надалі мінералізується кристалами гідроксіапатиту, порушується. Кісткова перебудова, яка повинна забезпечувати заміну слабкої старої кісткової тканини міцною новою кісткою в тих відділах скелету, що піддаються найбільшому механічному навантаженню, не виконує своїх функцій.

Проблема дослідження ОП при РС включала аспект можливого впливу самого захворювання на розвиток ОП, як ускладнення. Адже імунологічні порушення, що виникають у фазі загострення РС і поглиблюються при тривалому перебігу захворювання, негативно впливають на кістковий обмін.

Вивчення показників, що характеризують стан системи імунітету у хворих на РС виявило односпрямовані зміни, які свідчать про пригнічення клітинної ланки – зменшення кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, та активацію гуморальної – збільшення кількості В-лімфоцитів, концентрації Ig всіх класів та ЦК.

Оцінка імунних порушень залежно від стану МЦКТ свідчила про значні зміни клітинної ланки імунітету у хворих з дефіцитом кісткової тканини (КТ) порівняно з пацієнтами без остеопенічного синдрому. Так, кількість Т-загальних клітин (CD₃) та Т-хелперів у хворих на РС з остеопенією та остеопорозом різнилась від аналогічних показників у хворих з нормальною МЦКТ (p<0,05). Інші показники клітинної ланки у хворих з остеодефіцитом також були нижчими за показники у пацієнтів з нормальною МЦКТ, проте різниця не була достовірною (p>0,05) (табл. 3).

Таблиця 3.

Показники клітинного імунітету у хворих на розсіяний склероз залежно від наявності або відсутності остеодефіциту

Показник	Контрольна група	Хворі на РС		P
		Без остеодефіциту	з остеодефіцитом	
Т-загальні (CD ₃), %	64,000±0,537	50,140±0,384*	42,580±0,497*	<0,05
Т-хелпери (CD ₄), %	39,400±0,945	35,290±0,445*	30,160±0,509*	<0,05
Т-супресори/кілери (CD ₈), %	21,700±0,667	14,960±0,369*	14,680±0,557*	>0,05
НК(CD ₇₂), %	12,500±0,543	9,000±0,415*	8,211±0,463*	>0,05
Примітки: 1. * – достовірність між показниками контрольної групи і хворими на РС (<0,05); 2. p – достовірність між хворими на РС з остеодефіцитом та без дефіциту КТ;				

Результати вивчення активності гуморальної ланки імунітету показали залежність показників від глибини остеопенічних змін. Відносна кількість В-лімфоцитів, концентрації Ig усіх класів та ЦК була вищою у хворих з остеодефіцитом в порівнянні з цими ж показниками у хворих з нормальною МЦКТ.

Також встановлено, що з прогресуванням остеодефіцитних змін у хворих на РС відбувається поглиблення імунодефіциту, що вказує на

важливість імунних механізмів у виникненні і прогресуванні остеопорозу. Резорбція кісткової тканини, що має системний характер, не залишає інтактною імунну систему, зміни в якій з підвищенням темпів втрати кісткової тканини збільшуються.

Зважаючи на зміни стану імунної системи при РС, а також на імуномодулюючі властивості протезфлазиду, нами проведена оцінка впливу комплексної програми лікування РС з включенням протезфлазиду на клінічний перебіг хвороби та стан імунної системи пацієнтів із різною МЦКТ.

При використанні традиційної терапії у хворих на РС клінічне покращання спостерігалось у 66,7 % випадків (значне – у 50,0 %, помірне – у 10,0 %, незначне – у 6,7 %). При призначенні комплексної терапії з включенням протезфлазиду у хворих на РС в стадії загострення покращання стану зафіксовано у 86,7 % випадків, з них у 63,3 % – значне. Лікування хворих на РС протезфлазидом викликало помітний терапевтичний ефект, що проявлявся покращанням самопочуття, зменшенням суб'єктивних скарг та об'єктивних неврологічних розладів, а саме: частковим відновленням рухових функцій, зменшенням координаторних, чутливих порушень, покращанням функцій черепних нервів, тазових органів

При аналізі клінічної ефективності комплексного лікування відносно важкості, перебігу захворювання, стану МЦКТ обстежених, ступеня порушення функцій провідникових систем виявлено, що дана терапія виявилась найбільш ефективною у хворих із II-III ст. важкості захворювання, ремітуючим та ремітуюче-прогресуючим варіантом перебігу, нормальною МЦКТ та ступенем інвалідизації за шкалою EDSS до 4.5 балів. Застосування в комплексному лікуванні хворих на РС препарату протезфлазид підвищує ефективність лікування. Застосування протезфлазиду в комплексній терапії у хворих на РС дозволяло знижувати ступінь інвалідизації в середньому на 2-3 бали за шкалою EDSS внаслідок часткового відновлення рухових функцій, зменшення координаторних, чутливих розладів, покращання функцій черепних нервів та тазових органів.

У хворих із вторинно-прогресуючим варіантом перебігу РС IV-V ступеня важкості з відповідно високими показниками шкали EDSS та остеодифіцитом лікування виявилось практично неефективним.

При оцінці впливу лікувальної програми на імунний статус хворих на РС залежно від стану КТ виявлено, що під впливом комплексної терапії із включенням протезфлазиду відбувається нормалізація балансу клітинної та гуморальної ланок (достовірно збільшується відносна кількість Т лімфоцитів, зменшується кількість В-лімфоцитів, знижується концентрація Ig всіх класів та ЦК), причому динаміка таких змін більш суттєва у хворих з нормальною МЦКТ відносно хворих з остеодифіцитом. Так, у хворих з нормальною МЦКТ відносний вміст CD₃, CD₄, CD₈-клітин хоча і не сягав рівня контрольної групи, проте був достовірно вищий за аналогічні показники у хворих з остеодифіцитом ($p < 0,05$). При використанні протезфлазиду показники гуморальної ланки імунітету у хворих з нормальною МЦКТ мали тенденцію до зниження, хоча достовірно не різнились з відповідними у хворих з

остеодефіцитом.

Зважаючи на виявлені зміни стану кісткової тканини у хворих на РС нами було вивчено вплив антирезорбента кальцеїну-адванс на клінічний перебіг захворювання, стан кісткової тканини та показників системи імунітету у зазначених хворих з порушенням МЦКТ.

Виявлено позитивну динаміку клінічної симптоматики при лікуванні хворих на РС із включенням в комплексну терапію кальцеїну-адванс, зокрема відбулося покращання загального стану пацієнтів за рахунок часткового відновлення рухових, координаторних чутливих порушень, покращання функцій тазових органів та черепних нервів. У 12 (60,0 %) обстежених відмічалось значне покращання стану із зменшенням ступеня інвалідизації на 2 бали і більше, у 5 (25,0 %) осіб спостерігалось помірне покращання – зменшення ступеня інвалідизації на 1-2 бали, у 2 хворих діагностовано незначне покращання, у 1 пацієнта лікування було без ефекту. У групі хворих, які отримували лише традиційну терапію, зазначені зміни відмічались відповідно у 10 (50,0 %), 5 (25,0 %), 2 (10,0 %), 3 (15,0 %) осіб. У 17 (85,0 %) обстежених основної групи відмічали значне суб'єктивне покращання стану, яке полягало у зменшенні проявів астеничного синдрому, зменшенні інтенсивності больового синдрому у 10 (50,0 %) пацієнтів та зникненні хронічного болю у 7 (35,0 %) осіб. В групі порівняння на відповідні зміни вказували 50,0 % хворих.

Разом з тим, встановлено, що за умов застосування традиційної терапії без урахування вихідного стану кісткової тканини спостерігається прогресивна втрата кісткової маси, що за показником Young Adult (%) становить при нормальній МЦКТ (-4,0) %, при остеопенії – (-2,5 %) за час спостереження. При вивченні впливу традиційної терапії (ТТ) на стан кісткової тканини у хворих на РС з попередньо діагностованою нормальною МЦКТ, через три місяці після першого обстеження виявлено, що показники денситометрії поперекової ділянки хребта у чотирьох хворих на РС з нормальних значень знизились до остеопенії I ст. (Т-показник дорівнював (-1,1) стандартних відхилень). У решти пацієнтів відмічено незначне зниження денситометричних показників, хоча дані входили в параметри норми. Аналізуючи динаміку показників МЦКТ у хворих на РС з попередньо виявленою остеопенією при призначенні лише традиційної терапії по закінченню тримісячного терміну отримані наступні результати: у 8 обстежуваних відмічалось поглиблення остеодефіциту, з них у 3 випадках – до розвитку ОП; у 4 пацієнтів показники щільності КТ протягом вказаного терміну залишились незмінними.

Використання препарату кальцеїну-адванс в якості остеотропної терапії призводить до позитивної динаміки показників денситограми з приростом кісткової маси 1,5 % – при остеопенії і 2,9 % – при остеопорозі. При застосуванні кальцеїну-адвансу в комплексному лікуванні хворих на РС з попередньо діагностованою остеопенією показники денситометрії хребта покращились. У кожного з обстежуваної групи хворих не виявлено зниження показників МЦКТ, порушення розмірів висоти та ширини хребців. У 5 хворих кісткова маса хребців після призначеного комплексного лікування залишилась

незмінною. У решти 7 обстежуваних виявлене зростання МЩКТ ($p > 0,05$). Так, показник BMD збільшився в середньому на $(0,025 \pm 0,003)$ г/см², показник Young Adult зріс на $(2,75 \pm 0,01)$ %, показник Age Matched – на $(2,07 \pm 0,02)$ %. При порівнянні результатів традиційного і комплексного лікування з включенням кальцеміну-адванс у хворих на РС з попередньо діагностованою остеопенією, достовірно вищі показники МЩКТ виявлені у пацієнтів, в схему терапії яких був включений кальцемін-адванс ($p < 0,05$). При застосуванні комплексної терапії у хворих з остеопорозом отримали дані, що свідчать про позитивний вплив кальцеміну на стан МЩКТ. Так, у 2 хворих МЩКТ поперекової ділянки хребта залишилась незмінною. У 6 хворих показники денситометрії підвищувались, хоч і в незначній мірі: показник „молодий-дорослий” зріс в середньому на $(2,90 \pm 0,08)$ %, „вік-зміни” – на $(5,25 \pm 0,12)$ %.

Під впливом комплексного лікування із включенням кальцеміну-адванс хворих на РС відбулось зменшення дисбалансу клітинної та гуморальної ланок імунітету: достовірно ($p < 0,05$) збільшувався рівень CD₃, CD₄, CD₈, CD₇₂ – клітин, знижувався рівень CD₁₆ – клітин, імуноглобулінів трьох класів та ЦІК.

Враховуючи відсутність негативної динаміки, навіть за наявності достовірних змін, можна вважати результат лікування задовільним.

Наведені дані патогенетично обґрунтовують доцільність комплексної терапії із включенням протекфлазиду і кальцеміну-адванс.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає у визначенні ролі і особливостей змін стану кісткової тканини та імунної системи в розвитку клінічних особливостей розсіяного склерозу, що служить засадою для удосконалення лікування шляхом використання імуномодулятора протекфлазиду та кальцеміну-адванс.

2. У 64.8% хворих на розсіяний склероз виявлені системні зміни кісткової тканини у вигляді остеопенії різного ступеня (61 %) та остеопорозу (39%), підвищеної щільності у 13 % осіб.

3. Вагомими чинниками розвитку остеопорозу у хворих на розсіяний склероз є IV-V ст. важкості захворювання, давність недуги більше 10 років ($r = - 0,971$), високий ступінь інвалідизації ($r = - 0,965$), системне використання глюкокортикоїдів та наявність постменопаузи у жінок.

4. Зрушення імунної системи у хворих на розсіяний склероз із дефіцитом кісткової тканини є глибшими, ніж у хворих з нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, що проявляється достовірним зниженням показників клітинної ланки імунітету з одночасним збільшенням вмісту В-лімфоцитів, імуноглобулінів трьох класів, зростанням концентрації циркулюючих імунних комплексів.

5. Включення в комплексну медикаментозну терапію імуномодулятора протекфлазиду покращує клінічний перебіг розсіяного склерозу і супроводжується позитивною динамікою показників системи імунітету

($p < 0,05$). Відмічено позитивний вплив такого лікування і у хворих з остеопенічним синдромом.

6. Застосування в комплексній терапії розсіяного склерозу остеотропного препарату кальцеміну-адванс позитивно впливає на клінічний перебіг та параметри імунного статусу і виявляє остеопротекторну дію, зокрема сприяє достовірному ($p < 0,05$) підвищенню мінеральної щільності кісткової тканини на 1,5 % за умов остеопенії та на 2,9 % – за умов остеопорозу за час спостереження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворих на розсіяний склероз із IV-V ст. важкості, тривалістю захворювання 10 років і більше, з високим ступенем інвалідизації, що отримували та продовжують отримувати глюкокортикоїди, а також жінок в періоді менопаузи слід відносити до групи ризику по розвитку остеодefіцитних змін.

2. Хворим на розсіяний склероз із групи ризику по виникненню остеодefіцитних змін показане денситометричне дослідження кісткової тканини з метою раннього виявлення остеопенічного синдрому та для призначення патогенетично обґрунтованої терапії.

3. У хворих на розсіяний склероз, особливо при наявності остеодefіциту у фазі загострення доцільно включати в комплексну терапію імуномодулятор протefлазид за схемою протягом місяця.

4. При наявності остеодefіцитних змін у хворих на розсіяний склероз рекомендовано проводити лікувальні заходи шляхом включення в комплексну терапію кальцеміну-адванс в дозі 1 таблетка двічі на день протягом трьох місяців.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шкробот С.І., Бударна О.Ю. Особливості мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на розсіяний склероз // Український вісник психоневрології. – Том 10, вип.1(30). – 2002. - С. 22 - 23. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
2. Шкробот С.І., Бударна О.Ю. Параметри мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на розсіяний склероз // Український вісник психоневрології. – Том 10, вип.1(30) додаток. – 2002. - С. 150. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
3. Шкробот С.І., Бударна О.Ю. Зміни кісткової тканини у жінок, хворих на розсіяний склероз в залежності від збереження менструальної функції // Вісник наукових досліджень. - №3. - 2002 - С. 120 - 121. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне

- обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
4. Шкробот С.І., Бударна О.Ю. Динаміка параметрів імунного статусу у хворих на розсіяний склероз із різною мінеральною щільністю кісткової тканини // Український вісник психоневрології. – Том 4, вип.4 (33), Харків. - 2002. - С. 23 - 25. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
 5. Шкробот С.І., Бударна О.Ю. Фактори ризику розвитку остеопорозу у хворих на розсіяний склероз // Тези доповідей науково-практичної конференції “Морфогенез і патологія кісткової системи в умовах промислового регіону”.- Український медичний альманах. – Луганськ. – 2003. – С. 160 - 162. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
 6. Шкробот С.І., Бударна О.Ю. Параметри імунного статусу у хворих на розсіяний склероз в залежності від стану мінеральної щільності кісткової тканини і методів лікування // Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції “Проблеми остеопорозу”.- Проблеми остеології. – 2003. – С. 59. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
 7. Бударна О.Ю. Оцінка клінічної ефективності препарату протекфлазид в комплексній терапії хворих на розсіяний склероз // Український вісник психоневрології. - Т.12, вип. 1(38). - 2004. - С. 136 - 138. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
 8. Шкробот С.І., Бударна О.Ю. Зміни мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на розсіяний склероз // В. кн.: Актуальні питання неврології, психіатрії та наркології у світі концепції розвитку охорони здоров'я населення в Україні. Матеріали пленуму науково-практичного товариства неврологів, психіатрів, наркологів.- Тернопіль: Укрмедкнига. - 2001. - С. 191 - 193. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
 9. Шкробот С.І., Бударна О.Ю. Мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на розсіяний склероз // В. кн.: Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Матеріали XLIV підсумкової наукової конференції Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я Горбачевського. – Тернопіль: Укрмедкнига. - 2001. - С. 39. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
 10. Бударна О.Ю. Розсіяний склероз та остеопороз // Тези доповідей 6 міжнародного конгресу студентів та молодих учених. – Тернопіль.-

2002. - С. 177. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
11. С.І. Шкробот, О.Ю. Бударна. Епідеміологія розсіяного склерозу в Тернопільській області // В зб.: Здобутки клінічної та експериментальної медицини. - Тернопіль. - 2003. - №1.- С. 95. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
 12. Бударна О.Ю. Імунологічні порушення у хворих на розсіяний склероз із різним ступенем важкості захворювання // Тези доповідей. Матеріали УІ міжнародного конгресу студентів та молодих учених. – Тернопіль. – 2003. – С. 159. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
 13. Шкробот С.І., Бударна О.Ю. Епідеміологія та клінічні особливості перебігу розсіяного склерозу в залежності від стану мінеральної щільності кістки у хворих в Тернопільській області // Актуальні питання неврології і нейрохірургії. Тези доповідей науково-практичної конференції невропатологів і нейрохірургів Західного регіону України з міжнародною участю. – Львів. – 2003. – С. 63 - 64. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
 14. Шкробот С.І., Бударна О.Ю. Клінічні особливості перебігу розсіяного склерозу у хворих з остеодіфіцитом // УІІ з'їзд Всеукраїнського Лікарського Товариства.- Тези доповідей. Українські медичні вісті. – 2003. – Т. 5-№ 1 (63). – С. 109 - 110. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
 15. Шкробот С.І., Бударна О.Ю. Вікові аспекти змін мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на розсіяний склероз // Тези доповідей ІV Української конференції молодих вчених, присвяченої пам'яті акад. Фролькіса – – Київ. – 2003. – С. 56. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
 16. Бударна О.Ю. Деякі аспекти впливу протейфлазиду на клініко-неврологічні показники в комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз // В кн.: Актуальні питання неврології і нейрохірургії. Матеріали другої Західноукраїнської конференції. – Ужгород, 15-16 квітня 2004 - С. 75. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
 17. Бударна О.Ю. Особливості змін рухових і координаторних розладів у хворих на розсіяний склероз під впливом модифікованого лікування із включенням протейфлазиду // В кн.: Здобутки клінічної і

- експериментальної медицини. Матеріали XLVII-й підсумкової науково-практичної конференції, присвяченої 150-річчю з дня народження ак.І.Я. Горбачевського, - Тернопіль: Укрмедкнига. - 2004. – С. 15. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
18. Бударна О.Ю. Вплив протезлазиду на показники імунного статусу у хворих на розсіяний склероз // Тези доповідей. Матеріали VIII міжнародного конгресу студентів та молодих вчених, приуроченої до 150-ліття від дня народження І.Я. Горбачевського . – Тернопіль: Укрмедкнига. – 2004. - С. 107. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
19. Бударна О.Ю. Імунотропна терапія в лікуванні загострень розсіяного склерозу // Тези доповідей. Матеріали X конгресу світової федерації Українських лікарських товариств. – Чернівці. - 2004. – С. 360. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).
20. Шкробот С.І., Бударна О.Ю. Розсіяний склероз. – Проблеми остеопорозу / За ред. проф. Ковальчука Л.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 297 – 306. (Дисертантом особисто проведено огляд літератури, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).

АНОТАЦІЯ

Бударна О. Ю. Клініко-імунологічні особливості остеодіфіцитних станів при розсіяному склерозі та їх корекція кальцеміном-адванс і протезлазидом. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 - нервові хвороби. – Київська державна медична академія післядипломної освіти ім. Л.П.Шупика, Київ – 2005.

Дисертація присвячена дослідженню особливостей змін мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на розсіяний склероз для оптимізації патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів. Виявлено, що у більшості хворих на розсіяний склероз (РС) відмічається зниження МЩКТ, поширеність остеодіфіциту серед пацієнтів цієї категорії перевищує популяційні показники фізіологічної втрати кісткової тканини. Досліджено закономірності змін кісткової тканини у хворих на РС в залежності від віку, статі, репродуктивної функції жінки, клініко-неврологічного варіанту захворювання, методів лікування. Визначено чинники ризику виникнення остеопорозу серед хворих на РС. Доведено наявність зв'язку між клініко-неврологічними проявами захворювання, глибиною втрати кісткової тканини та ступенем імунних порушень. Встановлено, що у хворих на РС з остеодіфіцитом відмічаються найбільші зміни показників клітинної та гуморальної ланок системи імунітету.

Запропоновано методику діагностики ранньої втрати кісткової тканини у хворих на РС шляхом застосування двофотонної абсорбціометрії та програми комплексної терапії з урахуванням стану кісткової тканини із включенням імуномодулятора протекфлазиду і комплексного препарату кальцеїну-адванс. Основні результати праці знайшли впровадження в роботі лікувально-профілактичних закладів України.

Ключові слова: розсіяний склероз, кісткова тканина, остеопороз, мінеральна щільність, імунний статус, протекфлазид, кальцеїн-адванс.

АННОТАЦИЯ

Бударная Е.Ю. Клинико-иммунологические особенности остеодefицитных состояний при рассеянном склерозе и их коррекция кальцеином –адванс и протекфлазидом.-Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15-нервные болезни.- Киевская государственная медицинская академия последипломного образования им. Л.П. Шупика, Киев-2005.

Диссертация посвящена исследованию особенностей изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных рассеянным склерозом для оптимизации патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий. Установлено, что у большинства больных рассеянным склерозом МПКТ снижена, частота остеодefицита среди пациентов данной категории превышает популяционные показатели физиологической потери костной ткани. Исследованы закономерности изменений МПКТ у больных рассеянным склерозом в зависимости от возраста, пола, клинико-неврологического варианта заболевания, методов лечения. Выделены группы риска по развитию остеопороза среди больных рассеянным склерозом. Доказана связь между клинико-неврологическими проявлениями заболевания, глубиной потери костной ткани и степенью иммунных нарушений. Установлено, что у больных рассеянным склерозом с сопутствующим остеодefицитом более выражены изменения иммунного статуса. Предложена методика диагностики ранней потери костной ткани у больных рассеянным склерозом с помощью двухфотонной абсорбциометрии, а также, программа комплексной терапии с учетом состояния костной ткани с использованием иммуномодулятора протекфлазида и препарата базисной терапии кальцеина-адванс. Основные результаты работы нашли применение в практике лечебно-профилактических организаций Украины.

Ключевые слова: рассеянный склероз, костная ткань, остеопороз, минеральная плотность, иммунный статус, протекфлазид, кальцеин-адванс.

ANNOTATION

Budarna O.Y. Pathogenetic substantiation of osteodeficient states and immunological changes correction in patients with Multiple Sclerosis by means of

combined medications of Ca with D and immunomodulators. - Manuscript. Dissertation for obtaining the scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.15 – nervous diseases P. Shupuk Kyiv State Medical academy of Postgraduate Education. Kyiv. – 2005.

Dissertation is devoted to investigation of peculiarities of changes in patients with multiply sclerosis in order to optimise pathogenetic substantiative preventive – treating measures. It was found out that most of the patients with Multiply Sclerosis have low mineral density of bone tissue and the incidence of osteodeficiency among these patients is much more higher than physiological loss of bone tissue. Appropriateness of bone tissue changes in patients with MS according to the age, sex, women’s reproductive function, clinical-neurological type of the disease and methods of treatment were studied. Different risk groups according to osteoporosis development in patients with MS were marked out. The presence of connection between different clinical-neurological signs of the disease, the depth of bone tissue loss and degree of immunological disturbances was investigated. It was established that in patients with MS and osteodeficiency there are the highest changes of cellular and humoral immunity indexes.

A method of early loss of bone tissue diagnosis in patients with MS by means of two-photon absorptiometry was proposed. The program of complex therapy taking into consideration the state of bone tissue and usage of immunomodulator proteflasidum and combined medication of Ca 27 with vit D and microelements of calciminum-advance was used. The main results of dissertation were included into the working activity in various Ukrainian teaching-preventive Institutions.

Key words: Multiply Sclerosis, bone tissue, osteoporosis, mineral density, immune state, proteflasidume, calciminum-advance.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГК - глюкокортикоїди

КТ – кісткова тканина

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

НС – нервова система

ОП – остеопороз

РС – розсіяний склероз

ТТ – традиційна терапія