

УДК 616.832-004.21

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.161729

МОТОРНІ ТА НЕМОТОРНІ ПРОЯВИ ДОБРОЯКІСНОГО РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ: РЕЗУЛЬТАТИ 5-РІЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

© О. Д. Шульга

Метою роботи було оцінити моторні і немоторні прояви захворювання у пацієнтів з доброякісним перебігом розсіяного склерозу (РС) протягом 5-річного періоду спостереження.

Матеріали і методи: Обсерваційне, проспективне п'ятирічне, подвійне дослідження пацієнтів з доброякісним РС проводиться вперше в Україні. На основі електронного реєстру пацієнтів з розсіяним склерозом у Волинській області, в 2012–2013 було виділено групу пацієнтів з доброякісним розсіяним склерозом за наступними критеріями: тривалість РС більше 10 років, збережена повна або часткова працездатність, ступінь неспроможності за шкалою EDSS ≤ 4 балів. В 2017–2018 здійснено повторну оцінку пацієнтів з доброякісним РС. Відповідно ступеню неспроможності за шкалою EDSS, на етапі включення в дослідження, пацієнтів було розділено на три групи: до першої групи віднесено пацієнтів зі ступенем EDSS $\leq 2,0$ балів, до другої групи – зі ступенем EDSS 2,5–3,5 балів, до третьої групи – зі ступенем EDSS $\leq 4,0$ балів.

Результати: До аналізу підрахунків було включено 74 особи, віком $46,44 \pm 8,36$ років. Відповідно ступеню неспроможності за шкалою EDSS, на етапі включення в дослідження, пацієнтів було розділено на три групи. Оцінювались демографічні, клінічні та параклінічні характеристики. Встановлено, що вихідний рівень функціональної неспроможності за шкалою EDSS не є визначальним фактором в оцінці рівня неспроможності та працевлаштування через 5 років. Прогресування захворювання спостерігається незалежно від вихідного рівня EDSS щонайменше за двома функціональними шкалами.

Висновки: частка доброякісного розсіяного склерозу через 15 років спостереження склала 9,76 %. При меншому вихідному балі за шкалою EDSS спостерігається наростання моторних проявів, при більшому – немоторних проявів розсіяного склерозу. Прогресування захворювання спостерігається щонайменше за двома функціональними шкалами

Ключові слова: розсіяний склероз, доброякісний розсіяний склероз, неспроможність, проспективне дослідження, функціональні шкали

1. Вступ

Розсіяний склероз (РС) – прогресуюче нейродегенеративне захворювання, що уражає молодих осіб дорослого віку, спричиняючи фізичну та когнітивну неспроможність [1–3]. За даними 2013 року, кількість хворих на РС досягла 2,3 млн. [3].

Розсіяний склероз – актуальна соціо-економічна проблема для України, адже близько 20 тис дорослих українців хворіють на РС [2].

РС негативно впливає на життя пацієнтів та їх родин, впливаючи на працевлаштування, створення сім'ї та соціальне благополуччя [1, 4].

2. Обґрунтування дослідження

Працевлаштування є фундаментальним аспектом життя, адже як оплачена, так і неоплачувана робота надає можливість інтегруватись у суспільство. Рівень працевлаштування осіб з РС є нищим порівняно з загальним в популяції, навіть при низькому рівні фізичної неспроможності [5]. Так, проведене раніше дослідження соціально-економічного статусу пацієнтів РС в нашій популяції показало, що 60 % непрацевлаштованих осіб вказують РС як на основний чинник неможливості працевлаштування [4].

Разом з тим, серед популяції пацієнтів з РС, наявна когорта осіб, які при тривалості хвороби більше 10 років, мають відносно доброякісний перебіг захворювання та є працевлаштованими [6–8]. Так за дани-

ми дослідження, проведеного у волинській когорті хворих, частка доброякісного РС склала 12,59 % [6]. Спостереження, проведені в когорті італійський пацієнтів показало, що вихідний рівень неспроможності за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) має ключову роль в прогресуванні захворювання [8]. При цьому, нещодавнє дослідження, проведене в когорті австралійських пацієнтів показало, що пацієнти з рівнем неспроможності за шкалою EDSS $\geq 2,5$ прогресують протягом 10 років спостереження, особливо при полісимптомному варіанті дебюту. В той же час наявність певного генотипу пов'язане зі сповільненням прогресування захворювання [7].

Проспективна оцінка проявів доброякісного РС через 5 років спостереження проводиться вперше.

3. Мета дослідження

Оцінити моторні і немоторні прояви захворювання у пацієнтів з доброякісним перебігом розсіяного склерозу протягом 5-річного періоду спостереження.

4. Матеріали і методи

Обсерваційне, проспективне п'ятирічне, подвійне дослідження пацієнтів з доброякісним РС проводиться вперше в Україні. Дослідження виконано у Волинській обласній клінічній лікарні. В дослідження залучались пацієнти з доброякісним

розсіяним склерозом за наступними критеріями: тривалість РС більше 10 років, збережена повна або часткова працездатність, ступінь неспроможності за шкалою EDSS ≤ 4 балів. Додатковими критеріями були наступні: вік досліджуваних 18–55 років; діагноз РС відповідно до критеріїв McDonald 2010 року з поправкою [9]; Критерії виключення були наступні: наявність будь-яких інших неврологічних, психічних захворювань; наявність алкогольної чи наркотичної залежності; прогресуючий перебіг захворювання. Усі пацієнти підписали добровільно інформовану згоду на участь в дослідженні. Для оцінки ступеню неспроможності використовували шкали Functional System Scales (FSS) та Expanded Disability Status Scale (EDSS) [10]. Для зменшення розбіжностей неврологічне обстеження проводилось за шкалою EDSS одним сертифікованим спеціалістом.

На основі електронного реєстру пацієнтів з розсіяним склерозом у Волинській області, в 2012–2013 було виділено групу пацієнтів зі ступенем неспроможності $\leq 4,0$ балів за шкалою EDSS – всього 168 пацієнтів. Після оцінки тривалості хвороби в роках, виокремлено групу пацієнтів, у яких захворювання триває понад 10 років ($n=159$). З даної групи виділено 80 пацієнтів, що залишались частково або повністю працездатними. Таким чином, вперше в Україні були запропоновані критерії доброякісного РС. Серед обстежених переважали жінки ($n=53$).

Впродовж 5 років над групою пацієнтів з доброякісним перебігом РС проводилось динамічне спостереження. У 2017–2018 роках здійснено повторну оцінку пацієнтів з доброякісним РС. До аналізу підрахунків було включено 74 особи (2 – змінили країну проживання, 3 – досягли пенсійного віку, за 1 пацієнтом втрачено спостереження). Серед обстежених було 48 жінок та 26 чоловіків, віком $46,44 \pm 8,36$ років. Початок захворювання спостерігався в середньому у віці $30,71 \pm 9,1$ років. Відповідно ступеню неспроможності за шкалою EDSS, на етапі включення в дослідження, пацієнтів було розділено на три групи: до першої групи віднесено пацієнтів зі ступенем EDSS $\leq 2,0$ балів, до другої групи – зі ступенем EDSS 2,5 – 3,5 балів, до третьої групи – зі ступенем EDSS $\leq 4,0$ балів.

Дослідження виконане з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Статистичний аналіз здійснено за допомогою програми Microsoft Excel, SPSS for Windows, використані стандартні описові статистики. Для аналізу категоріальних даних використовували χ^2 Пірсона. Статистично значущими вважали результати на рівні $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

Характеристики груп досліджуваних пацієнтів з доброякісним розсіяним склерозом подано нижче (табл. 1).

Таблиця 1
Характеристики досліджуваних груп

Дані	Перша група (EDSS $\leq 2,0$)	Друга група (EDSS 2,0–3,0)	Третя група (EDSS 3,5–4,0)
Всього	6	32	36
Жінки/Чоловіки	4/2	22/10	22/14
Вік на період аналізу	$39,8 \pm 4,9$	$44,7 \pm 7,9$	$49,1 \pm 8,3$
Монофазний дебют	6 (100 %)	15 (46,87 %)	23 (63,88 %)
Вік на час постановки діагнозу, роки	$30,3 \pm 7,1$	$28,5 \pm 7,5$	$32,8 \pm 10,3$
Вік на час дебюту, роки	$25,3 \pm 5,9$	$25,4 \pm 8$	$27,2 \pm 10$
Доброякісний РС через 5 років	4 (66,7 %)	15 (46,87 %)	14 (38,9 %)

Аналізуючи дані, представлені в табл. 1, стає помітно, що пацієнти з меншим балом за функціональною неспроможністю є молодшого віку. В усіх групах переважали представниці жіночої статі, що є типовим для РС. Статистично значущої різниці щодо віку дебюту захворювання не спостерігалось. В першу групу з рівнем функціональної неспроможності увійшло 6 осіб. Незважаючи на доброякісний перебіг РС, статистично достовірне погіршення стану відмічене за пірамідною та мозочковою функціональними шкалами, а також за загальним балом за шкалою EDSS (табл. 2). Тобто, у пацієнтів першої групи спостерігалось прогресування моторних проявів захворювання.

У пацієнтів другої групи ($n=32$) на етапі включення спостерігався вищий бал за пірамідною а мозочковою функціональними шкалами та відповідно балом за шкалою EDSS. В період 5-річного спостереження (табл. 3) статистично достовірне збільшення балу спостерігалось за зоровою, стовбуровою, пірамідною, чутливою та тазовою системою. Спостерігалось зменшення балу за пірамідною функціональною системою. Підвищення балу за мозочковою функціональною системою було статистично незначущим. Тобто, у пацієнтів другої групи до моторних проявів РС протягом 5 років приєднались розлади зору, дисфункція черепних нервів та тазові порушення.

Таблиця 2
Динаміка показників функціональних шкал у пацієнтів першої групи

Функціональні шкали	Показники за шкалами у 2012–2013	Показники за шкалами у 2017–2018	p
Зорова	1±0	1,2±0,4	0,1816
Стовбурова	0,7±0,5	1,2±0,9	0,1519
Пірамідна	0,8±0,4	1,8±0,8	0,0109
Мозочкова	0,8±0,4	1,8±0,9	0,0283
Чутлива	0,2±0,4	0,3±0,5	0,274
Тазова	0,3±0,5	0,2±0,9	0,052
Церебральна	0,3±0,5	0,8±0,7	0,106
Хода	1,7±0,4	0,5±0,5	0,130
Загальний бал за шкалою EDSS	1,4±0,2	2,8±0,9	0,007

Таблиця 3
Динаміка показників функціональних шкал у пацієнтів другої групи

Функціональні шкали	Показники за шкалами у 2012–2013	Показники за шкалами у 2017–2018	p
Зорова	0,5±0,6	1,2±0,6	0,0000
Стовбурова	0,7±0,6	1,2±2,1	0,002
Пірамідна	1,6±0,6	2,1±0,6	0,0007
Мозочкова	1,8±0,5	2,1±0,8	0,091
Чутлива	0,2±0,6	0,8±0,7	0,0003
Тазова	0,9±0,8	1,4±0,8	0,006
Церебральна	1±0,6	1±0,6	0,41
Хода	0,7±0,5	1,1±1,4	0,064
Зальний бал за шкалою EDSS	2,5±0,4	3,1±1,2	0,001

Пацієнти третьої групи (n=36) мали ініціально статистично вищий бал за стовбуровою, тазовою та церебральною функціональними шкалами, а також, ходю та загальним балом за шкалою EDSS порівняно з першою та другою групами (табл. 4). Протягом періоду 5-річного спостереження у пацієнтів третьої групи спостерігалось зростання балів за чутливою функціональною шкалою, а також порушення ходи. Моторні прояви РС залишились на тому ж рівні.

6. Обговорення результатів дослідження

Проведене проспективне п'ятирічне дослідження доброякісного РС вперше в Україні. Частка доброякісного розсіяного склерозу через 15 років спостереження склала 9,76 % від усієї популяції. 77,5 % пацієнтів з доброякісним РС підходять під критерій доброякісного РС через 15 років. Даний показник є вищий порівняно з дослідженням проведених раніше [8]. Встановлено, що вихідний рівень функціональної неспроможності за шкалою EDSS згідно отриманих даних не є визначальним фактором в оцінці рівня неспроможності та працевлаштування через 5 років. Це частково суперечить дослідження, проведеним в інших країнах [7]. Як мінімум за двома функціональними шкалами спостерігалось збільшення балу у всіх групах.

Монофокальний тип дебюту захворювання відрізняється між групами, тому даний фактор може бути використано для майбутніх досліджень.

В даному дослідженні наявні наступні обмеження: ми не оцінювали залежність працевлаштування від рівня освіти пацієнта. Також ми не оцінювали залежність працевлаштування від типу професії. Адже для осіб інтелектуальної праці моторні прояви захворювання мають менший вплив. І, навпаки, окремі робітничі професії вимагають роботи лише руками, тому функція ходи не критично впливатиме на працевлаштування. Ми також не акцентували увагу на типі і тривалості імуномодуючої терапії.

Таблиця 4
Динаміка показників функціональних шкал у пацієнтів третьої групи

Функціональні шкали	Показники за шкалами у 2012–2013	Показники за шкалами у 2017–2018	p
Зорова	1,1±0,9	1,4±0,6	0,08
Стовбурова	1,4±0,8	1,3±0,6	0,37
Пірамідна	2,6±0,8	2,6±0,8	0,5
Мозочкова	2,2±0,5	2,1±0,6	0,21
Чутлива	0,6±0,8	1,1±0,7	0,006
Тазова	1,4±1,	1,6±0,8	0,26
Церебральна	1,1±0,8	0,9±0,8	0,19
Хода	1,3±1,3	2,1±2,6	0,04
Зальний бал за шкалою EDSS	3,8±0,2	3,9 ±1,4	0,239

Аналізуючи отримані результати, ми не помітили статистично значущої різниці у пацієнтів всіх груп впродовж 5 років спостережень для церебральної функціональної системи. Це в жодному випадку не слід трактувати як відсутність прогресування когнітивних порушень, а також наростання втоми. Ймовірно, дані результати спричинені недостатньою чутливістю шкали EDSS для оцінки когнітивних порушень, втоми, а також депресії та тривоги. Тому в подальших дослідженнях необхідно використовувати більш чутливі шкали.

Моторні та немоторні прояви РС є важливими компонентами захворювання та впливають на працевлаштування та якість життя хворих.

Не виключено, що результати даної роботи можуть бути використані громадськими організаціями та організаціями пацієнтів з РС. Адже при

доброякісному перебізі РС можливе повне або часткове працевлаштування при створенні працевлаштувачем відповідних умов.

7. Висновки

1. Частка доброякісного розсіяного склерозу через 15 років спостереження склала 9,76 %.

2. Прогресування захворювання спостерігається щонайменше за двома функціональними шкалами.

3. При меншому вихідному балі за шкалою EDSS спостерігається наростання моторних проявів, при більшому – немоторних проявів розсіяного склерозу.

Етичні дозволи

Дослідження схвалено Комісією з питань етики Волинської обласної клінічної лікарні (м. Луцьк, Україна).

Література

1. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria / Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F., Carroll W. M., Coetzee T., Comi G. et. al. // The Lancet Neurology. 2018. Vol. 17, Issue 2. P. 162–173. doi: [http://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30470-2](http://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30470-2)
2. Розсіяний склероз: глобальні перспективи / Міщенко Т. С., Шульга О. Д., Бобрик Н. В., Шульга Л. А. // Український медичний часопис. 2014. № 3. С. 84–87.
3. Atlas of MS Database Data Export: Number of People with MS. Multiple Sclerosis International Federation, 2013. URL: <http://www.atlasofms.org>
4. Шульга О. Д. Соціально-економічний статус хворих на розсіяний склероз: результати реєстру на Волині // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2014. № 4. С. 12–14. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno_2014_4_5
5. Brain health: time matters in multiple sclerosis / Giovannoni G., Butzkueven H., Dhib-Jalbut S., Hobart J., Kobelt G., Pepper G. et. al. // Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2016. Vol. 9. P. 5–48. doi: <http://doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.003>
6. Шульга О. Д. Доброякісний розсіяний склероз: критерії визначення, особливості перебігу // Український неврологічний журнал. 2016. № 1. С. 85–88. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2016_1_15
7. Natural history of benign multiple sclerosis: Clinical and HLA correlates in a Western Australian cohort / Fabis-Pedrini M. J., James I., Seewann A., Yau W. Y., van de Bovenkamp A. A., Sanders F. R. K. et. al. // Journal of the Neurological Sciences. 2018. Vol. 388. P. 12–18. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.036>
8. The dilemma of benign multiple sclerosis: Can we predict the risk of losing the “benign status”? A 12-year follow-up study / Razzolini L., Portaccio E., Stromillo M. L., Goretti B., Nicolai C., Pastò L. et. al. // Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2018. Vol. 26. P. 71–73. doi: <http://doi.org/10.1016/j.msard.2018.08.011>
9. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria / Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B., Clanet M., Cohen J. A., Filippi M. et. al. // Annals of Neurology. 2011. Vol. 69, Issue 2. P. 292–302. doi: <http://doi.org/10.1002/ana.22366>
10. Kurtzke J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS) // Neurology. 1983. Vol. 33, Issue 11. P. 1444. doi: <http://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Погорелов О. В.

Дата надходження рукопису 05.02.2019

Шульга Ольга Дмитрівна, кандидат медичних наук, лікар-невропатолог, завідувач відділенням, відділення неврології, Волинська обласна клінічна лікарня, пр. Президента Грушевського, 21, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43000
E-mail: shulgaolga@ukr.net