УДК 616.832-004.2:616-009.17-07-08

О. А. Мяловицька

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ВТОМИ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ (огляд літератури)

Е. А. Мяловицкая

Современные представления о механизмах развития, диагностике и лечении усталости у больных с рассеянным склерозом (обзор литературы)

O. Mialovytska

Modern views on the mechanisms of development, diagnostics and treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis (review of literature)

В огляді літератури подано сучасні дані про патофізіологічні механізми, клінічні прояви, діагностику за допомогою структурованих анкетних шкал симптому втоми у хворих на розсіяний склероз (РС). Розглянуто центральні та периферичні механізми виникнення цього симптому. Проведений аналіз взаємозв'язків між МРТ-показниками та симптомом втоми у хворих на РС. Визначено роль оксидантно-прооксидантної системи у розвитку втоми. Наведено нефармакологічні та фармакологічні засоби лікування втоми.

Ключові слова: патофізіологічні механізми, розсіяний склероз, втома, лікування

В обзоре литературы представлены современные данные о патофизиологических механизмах, клинических проявлениях, диагностике с помощью структуризированных анкетных шкал симптома усталости у больных с рассеянным склерозом (РС). Рассмотрены центральные и периферические механизмы возникновения этого симптома. Проведен анализ взаимосвязей между МРТ-показателями и симптомом усталости у больных РС. Определена роль оксидантно-прооксидантной системы в развитии усталости. Представлены нефармакологические и фармакологические методы лечения усталости.

Ключевые слова: патофизиологические механизмы, рассеянный склероз, усталость, лечение

The literature review presents modern data on pathophysiological mechanisms, clinical manifestations and diagnostics (using structured questionnaires) of fatigue symptoms in patients with multiple sclerosis. The central and peripheral mechanisms of the onset of this symptom as well as the relationship between the MRI records and fatigue symptom in multiple sclerosis patients have been analyzed. The role of oxidant and pro-oxidant system in the development of fatigue has been assessed. Non-pharmacological and pharmacological methods of fatigue treatment have been given.

Keywords: pathophysiological mechanisms, multiple sclerosis, fatigue, treatment

Проблема розсіяного склерозу є однією із актуальних в клінічній неврології. Це зумовлено насамперед збільшенням захворюваності на розсіяний склероз (РС) у багатьох країнах світу. За даними проведених міжнародних досліджень, у світі налічується близько 3-х мільйонів хворих [1, 2]. В Україні зареєстровано понад 20 тис. хворих [3]. Розповсюдженість цього тяжкого захворювання, ураження осіб молодого віку, прогресуючий тип перебігу, що призводить до втрати працездатності та інвалідизації хворих, зумовлюють необхідність удосконалення методів діагностики, патогенетичного та симптоматичного лікування [2, 4].

Фундаментальні дослідження в галузі імунології, генетики, біохімії, нейрофізіології зробили вагомий внесок у розуміння патологічних механізмів РС, визначення основних етапів пошкодження тканини мозку, уточнення розвитку окремих його неврологічних симптомів. Водночас патофізіологічні механізми виникнення деяких з них і дотепер не визначені та залишаються актуальним об'єктом дослідження. До них слід віднести втому. Втома виявляється у 75—92 % хворих, впливає на якість життя, поглиблює інвалідизацію [5].

Втома при РС — це стан, при якому ступінь втомлюваності має пряму залежність від навантаження будь-якої модальності — психічної (стрес), фізичної, температурної, — але, на відміну від втоми здорових людей, неадекватна рівню навантаження [6]. Суб'єктивно симптом сприймається як прогресуюче зниження можливості будь-якої діяльності, причому має місце так званий патерн втоми, тобто, зміна вираженості стану протягом дня з різким погіршенням у другій його половині. Короткий відпочинок чи сон протягом дня в такому випадку частково допомагає зменшити ступінь вираженості симптому.

© Мяловицька О. А., 2015

При розсіяному склерозі, як і при інших нозологіях, втома може проявлятися у двох формах: когнітивна (зниження активності під час виконання розумової праці) і фізична (зменшення переносимості фізичних навантажень). Втома при РС часто корелює з температурою тіла і навколишнього середовища [5, 6].

Враховуючи те, що всі пацієнти з РС описують прояви втоми по-різному, для уніфікованого визначення цього симптому використовують структуровані анкетні шкали бальної оцінки втоми. Для об'єктивної оцінки втоми застосовують шкалу вираженості втоми — Fatigue Severity Scale (FSS) [7]. Вона складається з 9 параметрів, які характеризують вплив втоми на життєву активність пацієнта. Кожен з параметрів оцінюють від 1 до 7 балів, а розмах шкали розраховують як середнє арифметичне, яке становить 1—7 балів. Ця шкала певною мірою дозволяє визначити ступінь вираженості проявів втоми. Якщо результати обстеження за шкалою FSS становлять від 0 до 4 балів, це означає легкий ступінь вираженості проявів втоми, від 4,1 до 4,9 — середній ступінь вираженості, 5 балів і більше відповідають тяжкому ступеню втоми. Перевага шкали FSS полягає у простоті використання, достовірності отриманих результатів. Вона корисна для визначення окремих складових симптому втоми у пацієнтів, однак має низьку чутливість щодо їх змін, пов'язаних із лікуванням [7].

У сліпих міжнародних багатоцентрових дослідженнях для оцінки ефективності лікування застосовують іншу модифіковану шкалу впливу втоми — Modified Fatigue Impact Scale/MFIS [9]. Вона складається з 21 пункту, з яких кожен оцінюється у балах від 0 до 4, а розмах шкали становить 0—84 бали. Ця шкала дозволяє визначати рівень розумової та фізичної втоми. Підтверджена надійність та ефективність застосування MFIS для оцінки лікування хворих на РС із симптомом втоми [10].

Дослідження останніх років з використанням новітніх методів діагностики — функціональної магнітно-резонансної томографії (МРТ), позитронної емісійної томографії, електроенцефалографічного картування — свідчать про гетерогенність механізмів розвитку втоми у хворих на РС. У дослідженнях останніх років визначено особливу роль центральних і периферичних механізмів у виникненні втоми у хворих на РС [11—13]. Це підтверджується в дослідженнях Tomasevic L. et al., в яких вони показали, що у розвитку втоми важливу роль відіграють не тільки структурні, а і функціональні зміни в нервовій системі, і не лише в центральній, а й у периферичній спостерігаються розлади порушення сенсомоторних зв'язків центральної і периферичної нервової системи [14]. 2012 року в Росії Беленко О. А. вперше провела дослідження функції вегетативної нервової системи хворих з ремітуючим перебігом розсіяного склерозу із синдромом втоми. Вона довела, що має місце недостатність потенційного парасимпатичного адаптаційного резерву та посилення симпатичних впливів на серцевий м'яз, за допомогою оцінення варіабельності серцевого ритму в стані спокою та із застосуванням навантажувальних тестів [15].

Припускають, що у розвитку цього симптому у хворих на РС важливу роль відіграє дисфункція імунної системи з вивільненням прозапальних цитокінів. Припущення про роль імунних механізмів у формуванні симптому втоми виникло у зв'язку з посиленням його проявів у хворих на РС під час екзацербації захворювання, що вказує на можливий зв'язок останнього з вивільненням прозапальних цитокінів у стадії загострення [5, 6, 16].

Серед патогенетичних механізмів розвитку втоми у хворих на РС певна роль відводиться підвищенню проникності та руйнуванню гематоенцефалічного бар'єра, що виникає під впливом матриксних металопротеїназ (ММП-7 і ММП-9), які продукуються астроцитами, макроглією, внаслідок дії на них прозапальних цитокінів. Однак за результатами мультицентрового лонгітудинального дослідження не було виявлено зв'язку між кількістю та розмірами гадоліній-контрастних осередків на МРТ та вираженістю втоми за шкалою тяжкості втоми Fatigue Severity Scale [6].

Водночас значну роль у розвитку окремих клінічних симптомів РС відіграють метаболічні і біохімічні розлади [4, 17, 18]. Патобіохімічний каскад, який зумовлює розвиток певних неврологічних симптомів у хворих на РС, включає такі складові, як порушення метаболізму, активація процесів перекисного окислення (ПОЛ) і пригнічення антиоксидантної системи клітини. Саме ці процеси як прояви дезінтеграції метаболізму відіграють важливу роль у розвитку запальної демієлінізації, аксонального ураження. [10, 17]. Такі порушення виникають внаслідок гіперпродукції активних форм кисню, зокрема гідропероксидів, супероксидного аніон-радикала, монооксид-нітрогену, які негативно впливають на біологічні системи, призводять до руйнування білків, ліпідів, нуклеїнових кислот у разі ослаблення захисних систем. Активація вільнорадикального окислення прискорює розвиток оксидантного стресу в клітинах, який проявляється у порушенні балансу між продукцією реактивних форм кисню (вільних радикалів) і здатністю антиоксидантних систем клітини їх елімінувати. Вільні радикали відіграють важливу роль у патоґенезі РС, оскільки їх вважають медіаторами демієлінізації та аксональної дегенерації, вони спричиняють окислення життєво важливих компонентів нейронів, їх пошкодження або загибель [19].

У розвитку оксидантного стресу в гліальних і нервових клітинах має значення також надмірне вивільнення глутамату та інших екзайтотоксинів із аксональних терміналей через активацію їх монотропних рецепторів і зниження внутрішньоклітинного захоплення нейромедіаторних амінокислот [20]. Опосередковані кальцієм ефекти активації NMDA (N-methyl-D-aspartate)-, AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)-рецепторів до глутамату залучають у процес різні механізми, які разом з кисневими радикалами посилюють вивільнення глутамату, розвиток оксидантного стресу, сприяючи замиканню «хибного кола» [20].

Щодо визначення центральних механізмів розвитку втоми, важливу роль відіграють нейровізуалізаційні дослідження, а саме МРТ головного мозку та магнітно-резонансна спектроскопія. У літературі існують різні точки зору щодо впливу локалізації та кількості осередків демієлінізації на прояви втоми. Однією із перших робіт були результати Bakshi R. та співавт. (1999) [21], які не виявили кореляції між кількістю, об'ємом, локалізацією осередків ураження, вираженістю атрофії головного мозку на МРТ і тяжкістю втоми, визначеною за шкалою тяжкості втоми FSS. Водночас Codella M. та співавт. (2002) у дослідженнях з використанням декількох МРТ-методик також не спостерігали специфічних структурно-морфологічних змін у сірій речовині головного мозку у хворих на РС із втомою порівняно з пацієнтами без проявів втоми. За результатами цих досліджень не встановлено кореляції між рівнем втоми за шкалою FSS та даними МРТ-дослідження, що начебто виключає провідну роль структурно-морфологічних змін сірої та білої речовин головного мозку в розвитку симптому втоми у пацієнтів з РС [22].

Наведені дані суперечать результатам досліджень Niepel G. та співавт. (2006), які виявили достовірне подовження Т1 часу релаксації від двох глибоких структур сірої речовини у хворих на РС із симптомом втоми порівняно з пацієнтами без такого та здоровими особами. Водночас ними зареєстровано кореляційний зв'язок між тяжкістю симптому втоми за даними FSS та значенням Т1 часу релаксації таламуса у хворих з ремітуючим перебігом РС, що вказує на роль дисфункції таламуса у патофізіологічних механізмах виникнення втоми [23]. Це деякою мірою збігалося з даними наших вітчизняних дослідників Віничука С. М. та Копчака О. О. (2007), які довели, що у 150 хворих на РС втома найчастіше виникала у разі поєднаного патологічного впливу демієлінізуючим процесом на такі відділи головного мозку: перивентрикулярні, субкортикальні ділянки (61,0 %), перивентрикулярні, субкортикальні ділянки і мозолисте тіло (29,0 %), перивентрикулярні та лобові частки півкуль мозку (18,33 %), перивентрикулярні частки та стовбур мозку (17,5 %) (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $\rho = 0,23$, при $p < 0,05$) [24].

Riccitelli G. та співавт. досліджували взаємозв'язок атрофії головного мозку і вираженості втоми. Так, достовірна кореляція була виявлена між тяжкістю симптому втоми у хворих на РС і атрофією у ділянці центральної борозни і прецентральної звивини, порівняно з результатами контрольної групи [25]. Паралельно Yaldizli O. та співавт. досліджували взаємозв'язок розміру мозолистого тіла і вираженості втоми у хворих на РС за допомогою МРТ при ініціальних проявах захворювання та подальшим перебігом захворювання. Автори виявили, що атрофія мозолистого тіла була присутньою у пацієнтів з РС і могла бути незалежним чинником ризику розвитку симптому втоми [26]. Питання ролі атрофії головного мозку в розвитку симптому втоми у хворих на РС залишається спірним, хоча і в інших дослідженнях було показано, що у пацієнтів з вищим рівнем втоми атрофія білої і сірої речовини була вираженішою [27—30].

З покращанням дозвільних можливостей МРТ при дослідженні спинного мозку Rocca M. та співавт. отримали цікаві дані, вони досліджували пошкодження шийного відділу спинного мозку і пов'язану з цим дисфункцію з вираженістю втоми при РС з використанням багатопараметричного функціонального магнітного резонансу (фМРТ). Хворі на РС були поділені на дві групи: пацієнти, що мали симптом втоми, і пацієнти, які не мали цього симптому. Також була набрана контрольна група здорових людей. Функціональну МРТ проводили під час тактильної стимуляції правої руки. Найбільш важливим результатом цього дослідження є те, що в цілому виявлені зміни сигналу за фМРТ значно відрізнялися в групі хворих з розсіяним склерозом. Виявили, що пацієнти з ремітуючим перебігом РС без втоми мали більшу силу сигналу від шийного відділу спинного мозку порівняно з контрольною групою, в той час як пацієнти з втомою мали нижчий сигнал при виконанні тактильної проби на функціональній МРТ порівняно з результатами контрольної групи. Відповідно до цього, негативна кореляція була знайдена між тяжкістю втоми і дисфункцією шийного відділу спинного мозку. Під час дослідження структури шийного відділу спинного мозку, локалізації, розмірів осередків ураження достовірної різниці між групами пацієнтів із втомою і без неї не було виявлено. Отже, автори припускають, що наявність дисфункції і виснаження вставних нейронів шийного відділу може бути причиною виникнення втоми у хворих з ремітуючим перебігом РС [31].

Центральне походження втоми у хворих на РС підтверджується також за допомогою найновітніших методів дослідження з використанням магнітно-резонансної спектроскопії. Доведено значне зниження рівня нейронспецифічного маркера — N-ацетиласпартату в ділянці мозолистого тіла, лобних, тім'яних та потиличних частках, яке достовірно корелює зі зменшенням вмісту його в речовині головного мозку в цілому. Про центральне походження втоми свідчить також зменшення церебрального метаболізму глюкози в базальних гангліях, скронево-потиличній та задній тім'яній ділянках, а також у премоторній зоні кори лобної частки головного мозку у хворих на РС із втомою порівняно з пацієнтами без такої [32—34]. Отже, втома у хворих на РС, ймовірно, є наслідком дисфункції не тільки у ділянці вогнищ демієлінізації, а й у незміненій білій речовині мозку також [34].

В інших дослідженнях за допомогою ЕЕГ під час виконання довільних рухів хворими на РС із втомою автори спостерігали активацію кіркових структур, які відповідають за моторне програмування та виконання довільних рухів [35]. Водночас дослідники виявили зменшення впливу інгібіторних механізмів у сенсомоторних ділянках кори головного мозку, які в осіб без втоми посилюються після припинення рухів [34].

Враховуючи багатокомпонентність патофізіологічних механізмів втоми у пацієнтів з РС, підходи до корекції цього симптому мають бути складовою частиною комплексної терапії РС. Як відомо, основними напрямками лікування РС є зниження гостроти процесу, ефективне запобігання рецидивам, подовження тривалості ремісії, уповільнення темпу інвалідизації, а також підвищення функціональної активності та поліпшення якості життя хворих. З цією метою застосовують засоби патогенетичної терапії — β-інтерферони, глатірамера ацетат, імуносупресори, цитостатики, препарати моноклональних антитіл, людський нормальний імуноглобулін [1, 2, 36]. Впровадження в клінічну практику засобів імуномодулювальної терапії значно підвищило можливості ефективної курації хворих на РС. Відомо, що препарати інтерферонів (ІФН)-γ, ІФН-α та ІФН-β можуть спричиняти або поглиблювати тяжку втому у хворих на РС [36—39].

Водночас є протилежна думка — при прийомі інтерферону-β-1а протягом 3 років не було виявлено збільшення когнітивної втоми чи депресії, що вказує на протективний вплив цього препарату [40].

В літературі наведені дані про застосування сучасного препарату для лікування розсіяного склерозу — моноклонального антитіла наталізумаба, який достовірно зменшує симптом втоми у хворих на РС [41].

Нині все більше уваги приділяється методам симптоматичної терапії РС, застосування яких спрямоване на корекцію окремих проявів захворювання. Серед напрямків симптоматичної терапії важливу роль відводять лікуванню одного з найпоширеніших інвалідизуючих симптомів РС — втоми, який суттєво погіршує якість життя хворих [10, 37].

Щодо корекції проявів втоми у хворих на РС, то вона потребує мультидисциплінарного підходу, врахування різних чинників, які можуть впливати на вираженість втоми: настрою, рівня фізичної активності, болю, прийому лікарських препаратів, сну тощо.

Для лікування хворих на РС з проявами втоми застосовують медикаментозні і немедикаментозні методи. До немедикаментозних методів належать аеробні програми кінезотерапії, методики енергозбереження, охолодження тіла, когнітивно-поведінкова терапія.

У численних дослідженнях вивчали вплив дозованого фізичного навантаження на рівень втоми у хворих на РС. Ці дослідження мали різний дизайн, що ускладнює їх порівняння. Однак у всіх дослідженнях продемонстровано зменшення вираженості симптому втоми на фоні адекватної фізичної активності [42, 43]. Стратегія енергозбереження являє собою регулярні перерви при виконанні певної роботи протягом дня, зміну робочого місця і побутового простору за принципами ергономіки, за результатами аналізу повсякденної активності, і корекцію її з метою формування збалансованого стилю життя.

Охолодження тіла шляхом використання прохолодних ванн, охолоджуючих пакетів, кондиціювання повітря зменшує вираженість втоми, але ефект від цих методів зберігається недовго — від 30 хвилин до кількох годин [44]. Ефективність когнітивно-поведінкової терапії під час лікування втоми у хворих на РС зараз досліджується. У курації інших хронічних захворювань цей метод використовують для кращого ведення пацієнтів, підвищення якості їхнього життя. У рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому брали участь 72 хворих на РС з проявами втоми і яким проводили сеанси когнітивно-поведінкової чи релаксаційної терапії, через 6 місяців було визначено клінічно значиме зниження вираженості втоми порівняно з результатами контрольної групи [45]. 2014 року Guner S., Inanici F. довели, що терапія йогою є безпечним та ефективним методом немедикаментозного лікування втоми з одночасним поліпшенням просторово-часових параметрів ходи у хворих на РС [46].

Перспективним напрямком немедикаментозного лікування є розроблення збалансованих програм харчування хворих на РС із втомою, що дозволяє підвищити загальний рівень їхнього здоров'я, збільшити енергетичні запаси, поліпшити сон, а відтак і зменшити загальну втомлюваність. Хворим на РС слід дотримуватися таких рекомендацій: уникати надмірного вживання рафінованого цукру та інших солодощів; випивати достатню кількість рідини за добу (слід також брати до уваги проблеми з сечовипусканням у хворих на РС, оскільки вживання великого об'єму рідини може привести до прискореного сечовипускання);

обмеження вживання кофеїну та нікотину; повноцінне харчування: їжа має бути збалансованою, збагаченою вітамінами, мінералами, білками та складними вуглеводами; прийом їжі протягом дня дрібними порціями; обмеження прийому алкоголю; регулярні заняття спортом [10].

Отже, немедикаментозна терапія має бути одним з обов'язкових компонентів програми лікування хворих на РС із симптомом втоми. На жаль, нефармакологічна терапія, що містить фізичні вправи, дотримання режиму харчування, потребує тривалого застосування та зміни стилю життя, що далеко не завжди виконують пацієнти.

Сучасне медикаментозне лікування хворих на РС із симптомом втоми включає застосування амантадину та модафінілу [47, 48].

Механізм дії амантадину сульфату пов'язаний з блокуванням глутаматних NMDA-рецепторів і зниженням надмірного стимулюючого впливу кортикальних глутаматних нейронів на неостріатум, внаслідок чого підвищується внутрішньоклітинна концентрація допаміну шляхом як інтенсифікації його вироблення, так і шляхом блокади зворотного захвату дофаміну пресинаптичними нейронами. Амантадин пригнічує NMDA-рецептори нейронів чорної субстанції, зменшує надходження в них Ca^{++}, чим знижує можливість пошкодження цих нейронів [48].

Ефективна терапевтична доза амантадину для лікування втоми при РС становить 200—400 мг/добу [48]. Проведення першого дослідження, опублікованого 1985 року, було ініційовано виявленою в результаті тривалих спостережень здатністю амантадину зменшувати прояви симптому втоми у хворих на РС, які приймали препарат з приводу захворювання на грип. Завдяки застосуванню амантадину у 37 % пацієнтів з низьким ступенем інвалідизації достовірно зменшувалась вираженість симптому втоми [48]. У подальших дослідженнях також було доведено ефективність амантадину під час лікування втоми у хворих на РС [10].

Модафініл — α-адренергічний препарат, який у дозі від 200 до 400 мг/добу показав ефективність для корекції втоми у хворих на РС у низці досліджень [50, 51].

Зважаючи на виявлені у хворих на РС із симптомом втоми порушення рівноваги між продукцією вільних радикалів і ендогенною антиоксидантною системою, доцільним вважають включати до програми лікування препарати α-ліпоєвої кислоти [16—18, 20]. Альфа-ліпоєва кислота спричиняє гальмування метаболічних порушень у клітинах, зменшує прояви оксидативного стресу клітин, стабілізує функції глутатіонзалежної антиоксидантної системи захисту клітин. Оскільки препарат є донором SH-груп, він гальмує експресію адгезивних молекул, синтез прозапальних цитокінів. Зменшує продукцію оксиду азоту, захищає ендотелій судин, ДНК клітин від ушкоджувальної дії активних вільних радикалів [17, 52]. У цьому напрямку були проведені дослідження ефективності препарату альфа-ліпоєвої кислоти (берлітіону)для хворих на РС [10, 52].

В останні роки в Україні стали використовувати цитофлавін, який завдяки вдалому поєднанню чотирьох активних компонентів — янтарної кислоти, нікотинаміду, рибоксину та рибофлавіну, — має унікальні цитопротекторні, антиоксидантні та антиастенічні властивості. Внутрішньоклітинна взаємодія нікотинаміду, рибоксину, рибофлавіну мононуклеотиду стимулює утворення важливих ендогенних окислювально-відновних ферментів — флавіна аденіннуклеотиду (ФАД) і нікотинамід-аденіндинуклеотидфосфат (НАДФ), які відіграють важливу роль у клітинному і тканинному диханні. Препарат стимулює дихання та енергоутворення в клітинах, поліпшує процеси утилізації кисню тканинами, відновлює активність ферментів антиоксидантного захисту. Препарат активує внутрішньоклітинний синтез білка, сприяє утилізації глюкози, жирних кислот і ресинтезу в нейронах гамма-аміномасляної кислоти через шунт Робертса. Цитофлавін поліпшує коронарний кровотік, активує метаболічні процеси в центральній нервовій системі, відновлює інтелектуально-мнестичні функції організму [53]. У Київському центрі розсіяного склерозу в останні роки було проведено дослідження, в якому доведена ефективність цитофлавіну при лікуванні хворих із симптомом втоми [54].

Поява на українському ринку препарату із антиастенічними властивостями сальбутіаміну (енеріону) стала також підставою до вивчення впливу на симптом втоми. Енеріон — синтезована оригінальна молекула, фармакологічно споріднена з тіаміном, яка відрізняється від тіаміну наявністю додаткового дисульфідного зв'язку, ліпофільного ефіру та відкритого тіазольного циклу. Завдяки цим структурним особливостям, сальбутіамін розчиняється у ліпідах, що зумовлює швидке всмоктування з кишково-шлункового тракту та проникнення його крізь гематоенцефалічний бар'єр; він накопичується у клітинах ретикулярної формації, у лімбічній системі (гіпокампі та в зубчастій звивині) [55].

Costantini A. та співавт. вивчали ефективність високих доз сальбутіаміну у 15 пацієнтів з РС при нормальних рівнях тіаміну и тіаміну пірофосфату в крові, вони показали доцільність застосування цього препарату для лікування втоми у хворих на РС [56]. Ефективність високих доз сальбутіаміну також доведена в роботі Мяловицької О. А. та співавт. [57].

У разі проведення комплексної медикаментозної терапії хворим на РС із проявами втоми слід пам'ятати про здатність деяких груп симптоматичних і патогенетичних засобів посилювати вираженість цього симптому. До таких препаратів належать анальгетики (гідрокодон, оксикодон), міорелаксанти (тизанідин, баклофен), седативні засоби (клоназепам, діазепам, золпідем), антиконвульсанти (карбамазепін, габапентин), антидепресанти (кломіпрамін, сертралін), антигістамінні препарати (дифенгідрамін, цетиризин), антипсихотичні препарати (клозапін, рисперидон), гормональні препарати (метилпреднізолон, солу-медрол) [10].

Аналіз літературних джерел показав, що питома вага медикаментозних та немедикаментозних методів та засобів лікування втоми у хворих на РС явно недостатня. Пропонуються різні методи лікування, але погляди дослідників на їх терапевтичну ефективність здебільшого суперечливі. Тому подальше удосконалення методів терапії симптому втоми у хворих на РС, впровадження засобів його тривалої корекції є нагальною потребою клінічної неврології.

Таким чином, поширеність втоми серед хворих на РС, суттєвий вплив на якість їхнього життя вимагають удосконалення методів діагностики, подальшого поглибленого вивчення патофізіології цього симптому з метою розроблення ефективніших підходів до лікування, спрямованих на уповільнення процесу інвалідизації.

Список літератури

1. Гусев Е. И. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения [Текст] / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко. — М.: «Губернская медицина», 2001. — 128 с.

2. Новая эра в изучении рассеянного склероза: взгляды на терапевтические подходы [Текст] / Ziemsen T., Tintore M. (eds.) ; пер. с англ. — М.: Издательский дом «СвитГрупп-Пресс», 2012 — 94 с.

3. Розсіяний склероз: актуальність проблеми в Україні, сучасні аспекти імунопатогенезу, клініки, діагностики та лікування [Текст] / [Волошина Н. П., Грицай Н. М., Дикан І. М. та ін.] // Здоров'я України. — 2007. — № 4. — С. 52—56.

4. Столяров И. Д. Рассеянный склероз как аутоиммунное нейроиммунологическое заболевание. Исследования, лечение [Текст] / Столяров И. Д., Петров А. М., Ильвес А. Г. // Аллергология и иммунология. — 2009. — № 3(10). — С. 370—372.

5. Krupp L. B. Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment [Text] / L. B. Krupp // CNS Drugs. — 2003. — № 17 (4). — P. 225—234.

6. Krupp L. B. Fatigue in Multiple Sclerosis: A Guide to Diagnosis and Management [Text] / L. B. Krupp // N. Y. : Demos Medical Publishing, 2004. — 112 p.

7. The fatigue severity scale applied to patients with multiple sclerosis and lupus erythematosus [Text] / [Krupp L. B., La Rocca N. C., Muir-Nash J., Steinberg A. D.] // Arch. Neurol. — 1989. — № 46. — P. 1121—1123.

8. Fatigue Guidelines Development Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and Multiple Sclerosis. Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis [Text]. — Washington, D. C. : Paralyzed Veterans of America, 1998.

9. Measuring fatigue in persons with multiple sclerosis: creating a crosswalk between the Modified Fatigue Impact Scale and the PROMIS Fatigue Short Form [Text] / [Noonan V. K., Cook K. F., Bamer A. M., et al.] // Qual Life Res. — 2012. — № 21. — P. 1123—1133.

10. Віничук С. М. Розсіяний склероз. Діагностика та лікування проявів втоми [Текст] / С. М. Віничук, О. О. Копчак. — К.: Наукова думка, 2007. — 134 с.

11. Cantor F. Central and peripheral fatigue: exemplified by multiple sclerosis and myasthenia gravis [Text] / F. Cantor // PMR. — 2010. — № 2. — P. 399—405.

12. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial [Text] / [Tarakci E., Yeldan I., Huseyinsinoglu B. E., et al.] // Clin. Reabil. — 2013. — № 27 (9). — P. 813—822.

13. Касаткин Д. С. Синдром астении и патологической утомляемости при ремиттирующем рассеянном склерозе [Текст] : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.15 / Д. С. Касаткин. — М., 2006. — 27 с.

14. Cortico-muscular coherence as an index of fatigue in multiple sclerosis [Text] / [Tomasevic L., Zito G., Pasqualetti P., et al.] // MSJ. — 2013. — № 19(3). — P. 334—343.

15. Беленко Е. А. Соотношения вегетативного кардиоваскулярного баланса и синдрома хронической усталости у пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза, сохраняющих функциональную активность [Текст] : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / Е. А. Беленко. — М., 2012. — 24 с.

16. Спирин Н. Н. Симптоматическая терапия рассеянного склероза: коррекция психоэмоциональных нарушений [Текст] / Н. Н. Спирин, Д. С. Касаткин // Неврологический вестник. — 2010. — № 1. — С. 78—83.

17. Прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс при розсіяному склерозі та його роль у виникненні втоми у хворих [Текст] / [Віничук С. М., Донченко Г. В., Морозова Р. П. та ін.] // Український медичний часопис. — 2004. — № 6 (44). — С. 50—56.

18. Штибель В. Г. Стан антиоксидантного захисту у хворих на розсіяний склероз та його медикаментозна корекція [Текст] : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.15 «Неврологія» / В. Г. Штибель. — К., 2001. — 20 с.

19. Окислительный стресс у пациентов с ремиттирующей и вторично-прогредиентной формами рассеянного склероза [Текст] / [Кротенко Н. В., Смирнова Л. П., Кротенко Н. М. и др.] // Неврологический журнал. — 2010. — № 6. — С. 26—29.

20. Antioxidants protect against glutamate — induced cytotoxity in a neuronal cell line [Text] / [Miyamato M., Myrthy T. H., Schuaar R. L., Coyle J. T. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2008. — № 250 (3). — P. 1132—1140.

21. Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients [Text] / [Bakshi R., Miletich R. S., Henschel K. et al.] // Neurology. — 1999. — № 53 (5). — P. 1151—1153.

22. A preliminary study of magnetization transfer and diffusion tensor MRI of multiple sclerosis patients with fatigue [Text] / [Codella M., Rocca M. A., Colombo B et al.] // J. Neurol. — 2002. — Vol. 249. — № 5. — P. 487—535.

23. Deep gray matter and fatigue in MS. A T1 relaxation time study [Text] / [Niepel G., Tench C. R.. Morgan P. S. et al.] // Ibid. — 2006. — Vol. 253. — № 7. — P. 896—902.

24. Віничук С. М. Патофізіологічні механізми втоми у хворих на розсіяних склероз [Текст] / С. М. Віничук, О. О. Колєндо // Український медичний часопис. — 2004. — № 2 (40). — С. 83—87.

25. Voxelwise assessment of the regional distribution of damage in the brains of the patients with multiple sclerosis and fatigue [Text] / [Riccitelli G., Rocca MA., Forn C., et al.] // AJNR Am J. Neuroradiol. — 2011. — № 32. — P. 874—879.

26. Fatigue and progression of corpus callosum atrophy in multiple sclerosis [Text] / [Yaldizli Ö., Glassl S., Sturm D., et al.] // Journal of Neurology. — 2011. — № 258. — P. 2199—2205.

27. A randomized placebo-controlled cross-over study using a low frequency magnetic field in the treatment of fatigue in multiple sclerosis [Text] / [Marvalho M., Motta R., Konrad G., et al.] // MSJ. — 2012. — № 18 (1). — P. 81—89.

28. Frontal networks play a role in fatigue perception in multiple sclerosis [Text] / [Pardini M., Bonzano L., Mancardi G. L., Roccatagliata L.] // Behav. Neurosci. — 2010. — № 24. — P. 311—329.

29. Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with multiple sclerosis [Text] / [Pellicano C., Gallo A., Li X., et al.] // Arch. Neurol. — 2010. — № 67. — P. 423—447.

30. Correlation between fatigue and brain and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability [Text] / [Tedeschi G., Dinacci D., Lavorgna L., et al.] // J. Neurol. Sci. — 2007. — № 263. — P. 9—15.

31. Abnormal cervical cord function contributes to fatigue in multiple sclerosis [Text] / [Rocca M. A., Absinta A., Valsasina P., et al.] // MSJ. — 2012. — 18(11). — P. 1552—1559.

32. Roelcke U. Pathophysiology of fatigue in multiple sclerosis [Text] / U. Roelcke // Multiple sclerosis tissue destruction and repair. — J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2001. — № 56. — P. 171—176.

33. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography study [Text] / [Roelkce U., Kappos L., Lechner-Scott J. et al.] // Neurology. — 1997. — Vol. 48. — № 6. — P. 91—156.

34. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis [Text] / [Lee M., Reddy H., Johansen-Berg H. et al.] // Ann. Neurol. — 2000. — № 47. — P. 606—613.

35. Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement-EEG evidence [Text] / [Leoconi L., Colombo B., Mafnani G. et al.] // Neuroimage. — 2001. — № 13. — P. 1186—1192.

36. Елагина И. А. Влияние иммуномодулирующей терапии на утомляемость при рассеянном склерозе [Текст] / И. А. Елагина, Т. Е. Шмидт // Неврологический журнал. — 2009. — № 2 (14). — С. 49—54.

37. Елагина И. А. Утомляемость при рассеянном склерозе [Текст] / И. А. Елагина, Т. Е. Шмидт // Там же. — 2008. — № 1. — С. 37—45.

38. Acute interferon beta-1b administration alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, plasma cytokines and leukocyte distribution in healthy subjects [Text] / [Goebel M., Basse J., Pithan V. et al.] // Psychoneuroendocrinology. — 2002. — 27. — P. 881—92.

39. Achieving valid patient-reported outcomes measurement: a lesson from fatigue in multiple sclerosis [Text] / [Hobart J., Cano S., Baron R., et al.] // MSJ. — 2013. — № 19(13). — P. 1773—1783.

40. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGnitive Impairment in MUltiple Sclerosis) study [Text] / [Patti F., Amato M. P., Trojano M., et al.] // Ibid. — 2011. — № 17 (8). — P. 991—1001.

41. Changes in Fatigue and Cognition in Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Treated with Natalizumab: The ENER-G Study [Text] / [Wilken J., Kane R. L., Sullivan C. L. et al.] // J. MS Care. — 2013. — 15(3). — P. 120—128.

42. Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: a pilot study [Text] / [McCullagh R., Fitzgerald A. P., Murphy R. P., Cooke G.] // Clin. Rehabil. — 2008. — № 22(3). — P. 206—214.

43. Motl R. W. Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analisis [Text] / Motl R. W., McAuley E., Snook E. M. // Mult. Scler. — 2005. — № 11. — P. 459—63.

44. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS [Text] / [Schwid S. R., Petrie M. D., Murray R., et al.] // Neurology. — 2003. — № 60. — P. 159—176.

45. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue [Text] / [Van Kessel K., Moriss M. R., Willoughby E., et al.] // Psychosom. Med. — 2008. — № 70. — P. 193—205.

46. Guner S. Yoga therapy and ambulatory multiple sclerosis Assessment of gait analysis parameters, fatigue and balance [Text] / S. Guner, F. Inanici // J Body Mov Ther. — 2015 Jan; 19(1): 72—81.

47. Induruwa I. Fatigue in multiple sclerosis — a brief review [Text] / Induruwa I., Constantinescu C. S., Gran B. // J. Neurol. Sci. — 2012 Dec 15; 323 (1—2): 9—15.

48. Murray T. J. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis [Text] / T. J. Murray // Can. J. Neurol. Sci. — 1985. — № 12. — P. 251—254.

49. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study [Text] / [Stankoff B., Waubant E., Confavreux C., et al.] // Neurology. — 2005. — № 64. — P. 1124—1139.

50. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study [Text] / [Rammohan K. W., Rosenberg J. H, Lynn D. J. et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2002. — № 72(2). — P. 179—183.

51. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis (Results of an open-label study) [Text] / [Zifko U. A., Rupp M., Schwarz S. et al.] // J. Neurol. — 2002. — № 8. — P. 983—987.

52. Застосування препаратів альфа-ліпоєвої кислоти та вітамінів групи В у лікування хворих на розсіяний склероз [Текст] / [Соколова Л. І., Гудзенко Г. В., Лобанова І. С. та ін.] // Український неврологічний журнал. —2012. — № 2. — С. 72—78.

53. Шевченко Л. А. К вопросу об эффективности применения современного полимодального препарата Цитофлавин у лиц с прогрессирующими дисгемическими поражениями головного мозга [Текст] / Л. А. Шевченко, В. А. Евдокимов // Международный неврологический журнал. — № 3(13). — 2007. — С. 43—46.

54. Мяловицька О. А. Клінічна ефективність цитопротектора цитофлавіну при лікуванні втоми у хворих на розсіяний склероз [Текст] / О. А. Мяловицька, Ю. В. Хижняк // Матеріали 15-го Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств та відзначення 70-річчя Буковинського державного медичного університету 16—18 жовтня 2014 р.— С. 401

55. Хасанова Д. Энерион (сальбутиамин) в лечении постинсультного астенического синдрома [Текст] / Хасанова Д., Житкова Ю., Мухутдинова Э. // Врач. — 2008. — № 7. — С. 66—70.

56. High dose thiamine improves fatigue in multiple sclerosis [Electronic Resource] / [Costantini A., Nappo A., Pala M. I., Zappone A.] // B. M. J Case Rep. 2013 Jul 16; 2013. — Mode of access : URL : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Costantini+A. %2C+Nappo+A. %2C+Pala+M.I. %2C

57. Mialovytska O. Efficiency sulbutiamine for a treatment of fatigue in patient with multiple sclerosis [Text] / Mialovytska O., Kobys T., Khyzhniak Y. // Abstracts of the 2014 Joint ACTRIMS ECTRIMS Meeting. — P. 927.

Надійшла до редакції 29.01.2015 р.

МЯЛОВИЦЬКА Олена Анатоліївна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ; e-mail: salyuk@i.ua

MIALOVYTSKA Olena, Doctor of Medical Sciences, Professor of neurology Department of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv; e-mail: salyuk@i.ua