

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7
© The Authors 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 01.07.2017. Revised: 02.07.2017. Accepted: 31.07.2017.

CHANGE OF ACTIVITY OF ENZYMES IN BLOOD OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS DEPENDING ON THE TYPE OF DISEASE

O. Markovska

Kharkiv National Medical University

Abstract

A study was made of the dynamics of changes in the activity of membrane-bound enzymes in the blood of 110 patients with multiple sclerosis, depending on the type of disease course. It was established that in patients with multiple sclerosis there is persistent disfermentemia, severity and directivity, which depends on the type of the course of multiple sclerosis. The most pronounced enzymatic imbalance is observed in the primary-progressive type of multiple sclerosis, which is a marker of deeper disturbance of metabolic, oxidation-reduction and energy processes in cells due to the steady progression of the disease. The revealed correlation dependences of the content of the studied enzymes in the remitting type of MS flow to the stage of exacerbation indicate the pathogenetic and diagnostic significance of these indices, which makes it possible to use them as additional markers of MS flow activity.

Decrease in the level of creatine phosphokinase in all types of disease course, reflects the degree of decrease in metabolic and energy processes in muscle and neural tissue cells, possibly due to the development of motor disorders.

Key words: multiple sclerosis, enzymes, flow type.

ЗМІНИ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ У КРОВІ ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

О. В. Марковська

Харківський національний медичний університет

Резюме

Проведено дослідження динаміки змін активності мембранозв'язаних ферментів в крові 110 хворих на розсіяний склероз в залежності від типу перебігу захворювання. Встановлено, що у хворих на розсіяний склероз спостерігається стійка дісферментемія, виразність і спрямованість, якої залежить від типу перебігу розсіяного склерозу. Найбільш виражений ферментативний дисбаланс спостерігається при первинно-прогресивному типі перебігу розсіяного склерозу, що є маркером більш глибокого порушення обмінних, окислювально-відновних і енергетичних процесів в клітинах в зв'язку з неухильним прогресуванням захворювання. Виявлені кореляційні залежності вмісту вивчених ферментів при реміттуючому типі перебігу РС у стадію загострення вказує на патогенетичну і діагностичну значимість даних показників, що дозволяє використовувати їх в якості додаткових маркерів активності перебігу РС.

Зниження рівня креатинфосфокинази при всіх типах перебігу захворювання, відображає ступінь зниження швидкості метаболічних і енергетичних процесів в клітинах м'язової і нервової тканин, можливо, внаслідок розвитку рухових порушень.

Ключові слова: розсіяний склероз, ферменти, тип перебігу.

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е. В. Марковская

Харьковский национальный медицинский университет

Украина, 61022, г. Харьков, просп. Науки, 4, Olena.Markovska@ukr.net

ассистент кафедры неврологии №2

Резюме

Проведено исследование динамики изменения активности мембраносвязанных ферментов в крови 110 больных рассеянным склерозом в зависимости от типа течения заболевания. Установлено, что у больных рассеянным склерозом отмечается стойкая дисферментемия, выраженность и направленность, которой зависит от типа течения рассеянного склероза. Наиболее выраженный ферментативный дисбаланс наблюдается при первично-прогрессирующем типе течения рассеянного склероза, что является маркером более глубокого нарушения обменных, окислительно-восстановительных и энергетических процессов в клетках в связи с неуклонным прогрессированием заболевания. Выявленные корреляционные зависимости содержания изученных ферментов при ремиттирующем типе течения РС в стадию обострения указывает на патогенетическую и диагностическую значимость данных показателей, что позволяет использовать их в качестве дополнительных маркеров активности течения РС.

Снижение уровня креатинфосфокиназы при всех типах течения заболевания, отражает степень снижения скорости метаболических и энергетических процессов в клетках мышечной и нервной тканей, возможно, вследствие развития двигательных нарушений.

Ключевые слова: рассеянный склероз, ферменты, тип течения.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), имеющее в большинстве случаев волнообразное течение с чередованием обострений и ремиссий на ранних стадиях заболевания, реже — изначально неуклонно прогрессирующее течение [6]. В

настоящее время РС занимает второе место среди заболеваний нервной системы по инвалидизации населения Европы и Украины [4, 7].

Медико-социальная значимость проблемы РС обусловлена, с одной стороны, неуклонным ростом числа больных рассеянным склерозом, среди которых подавляющее большинство составляют лица молодого и среднего возраста, с другой – сложностью терапии данного заболевания, которая, несмотря на значительные экономические затраты, далеко не всегда позволяет сохранить больным трудоспособность и бытовую активность [1].

В последнее время предметом активного исследования является проблема патофизиологии демиелинизирующего процесса, так как теория, согласно которой доминирующим фактором повреждения миелина являются иммунологические нарушения, претерпевает изменения. При этом все больше внимания уделяется другим причинам демиелинизации и аксонального повреждения, в том числе нарушению ряда метаболических процессов в нейронах их отростках, а также в организме в целом. Известно, что при РС нарушается обмен белков, аминокислот, гормонов, изменяется ферментативная активность ряда ферментов и содержание некоторых микроэлементов [2]. Имея тесную взаимосвязь с макро- и микроэлементами, гормонами, витаминами и другими биологически активными соединениями, ферменты являются участниками практически всех физиологических процессов в организме. А изменение их активности свидетельствует о нарушении внутриклеточных обменных процессов и окислительно-восстановительных реакций. Таким образом, выявление ферментативного дисбаланса и определение степени его выраженности в крови больных РС может явиться индикатором повреждения клетки и иметь определенное диагностически-прогностическое значение при оценке тяжести заболевания.

Цель исследования – изучить динамику изменения активности мембраносвязанных ферментов в крови больных РС в зависимости от типа течения для оптимизации диагностически-прогностических алгоритмов и лечения данного заболевания.

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 110 больных с установленным диагнозом РС согласно критериям McDonald (2010) [8]. Возраст больных колебался в пределах от 18 до 57 лет (средний возраст - 38,1). Соотношение между обследованными женщинами и мужчинами было 1:1,56 (60,9% женщин и 39,1% мужчин). В зависимости от типа течения РС больные были разделены на три исследуемые группы. В первую группу вошло 77 больных с ремиттирующим

рецидивирующим типом течения РС, во вторую – 12 больных с первично-прогрессирующим, в третью – 21 больной с вторично-прогрессирующим типом течения РС. Группа больных с ремиттирующим рецидивирующим типом течения была разделена на две подгруппы в зависимости от стадии заболевания. Первая подгруппа – 52 пациента в стадии обострения, вторая – 25 пациентов в стадии ремиссии. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека соответствующего пола и возраста без патологии нервной системы.

Для анализа неврологического симптомокомплекса у больных с РС была разработана унифицированная карта обследования, включавшая детальную характеристику жалоб, наследственных факторов по демиелинизирующим заболеваниям, данных соматического и неврологического статуса. Степень инвалидизации устанавливали на основании шкалы по Дж. Куртцке (EDSS) [9].

В группе больных с ремиттирующим рецидивирующим типом течения заболевания балл по шкале EDSS составлял 2,0–4,0 в стадию ремиссии, 3,5–5,0 в стадию обострения. В группе пациентов с первично-прогрессирующим типом течения этот балл был в пределах 4,5–6,5 баллов по шкале EDSS, в группе со вторично-прогрессирующим типом – 4,0–5,5 баллов.

Оценка состояния окислительно-восстановительных процессов проводилась по активности таких ферментов: аланинаминотрансферазы (АлАт), аспаратаминотрансферазы (АсАт), креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (γ -ГТ). Активность ферментов определялась с помощью энзиматического кинетического метода на биохимическом анализаторе «Screenmasterlab» производства «HospitexDiagnostics» по предоставленным инструкциям.

Полученных данных обрабатывались методами математической статистики с использованием стандартных пакетов программы Excel. Вычисляли среднюю арифметическую, среднее квадратическое отклонение, среднюю ошибку разницы и вероятность различия. При определении степени вероятности допускали точность $p \leq 0,05$, что, как известно, соответствует $P \geq 95,0\%$. Оценку взаимосвязей отдельных параметров в исследуемых группах проводили методом корреляционного анализа. Коэффициент корреляции выражается числом от -1 до $+1$. Если коэффициент корреляции находился в пределах $1,0-0,65$; $0,65-0,30$; $0,30-0$, то взаимосвязь между изучаемыми параметрами называлась сильной, средней и слабой соответственно [3, 5].

В клинической картине обследованных больных встречались двигательные нарушения (в 100% случаев), чувствительные нарушения (в 71,4%), нарушения функций тазовых органов (в 67,3%), примерно с одинаковой частотой (в 55%) синдромы поражения черепно-мозговых нервов, зрительные и когнитивные нарушения, мозжечково-атактический синдром (в 32,7%). При этом нами были выявлены клинические особенности течения различных типов РС.

В группе больных со вторично-прогредиентным типом течения РС наиболее часто ведущим являлся мозжечково-атактический синдром (66,7%), который характеризовался появлением нистагма, скандированной речи, нарушением координации, интенционным тремором и атаксией. В большинстве случаев при оценке пациента по шкале EDSS, именно выраженность симптомов поражения мозжечка увеличивала балл инвалидизации пациента.

Первично-прогредиентный тип течения РС проявлялся преимущественно симптомами поражения проводящих двигательных путей. В зависимости от уровня поражения данный тип течения проявлялся центральными геми- и парапарезами или параличами (в 87,5% случаев). В данной группе пациентов отмечалось раннее появление расстройств функций тазовых органов (у 75% больных), в виде недержания мочеиспускания и дефекации. Часто отмечалось наличие чувствительных нарушений (у 62,5 % пациентов) – онемение и боль в конечностях, ощущение ползания мурашек. В 25% случаев было выявлено поражения черепно-мозговой иннервации, в виде двустороннего нарушения зрительных функций, легкой недостаточности двигательной функции лицевого нерва. При этом симптомы поражения нервной системы характеризовались неуклонным прогрессированием и нарастанием тяжести пациента.

У больных с ремиттирующим рецидивирующим типом течения РС в клинической картине в 83,3 % случаев доминировали синдромы поражения мозжечка и его путей, что сопровождалось появлением нистагма в 39,7 % случаев, скандированной речи у 12,8 % пациентов, расстройств координации, интенционного тремора и атаксии у 43,6 % больных. В период обострения степень выраженности симптомов усиливалась, а в период ремиссии закономерно снижалась.

Анализ показателей ферментативной активности при РС в целом по группе обследованных больных выявил достоверное снижение уровня КФК и ЩФ на 46,7% и 13,4% соответственно, а также достоверное повышение активности АлАт на 44,5% и γ-ГТ на 38,8% относительно показателей контрольной группы. Уровень АсАт имел

тенденцию к снижению и был ниже контрольных значений на 14,5%. Активность ЛДГ в сыворотке крови больных РС не отличалась от показателя в группе контроля (табл. 1).

Таблица 1

Показатели активности ферментов в сыворотке крови больных РС и контрольной группе

| Группа | Ферменты (Ед/л) | | | | | |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | АсАт | АлАт | ЩФ | КФК | ЛДГ | γ-ГТ |
| Больные РС n = 110 | 22,65 ±1,02 | 25,41* ±1,70 | 183,83* ±6,67 | 43,49* ±5,88 | 376,24 ±24,38 | 24,45* ±2,16 |
| Контроль n = 33 | 26,48 ±1,81 | 17,58 ±0,63 | 212,18 ±11,07* | 81,71 ±9,13 | 379,78 ±21,99* | 17,61 ±1,18 |

* - вероятность разницы по отношению к контрольной группе достоверна ($p \leq 0,05$)

Направленность и выраженность ферментативного дисбаланса находились в зависимости от типа течения РС (табл. 2).

Таблица 2

Показатели активности ферментов в сыворотке крови больных в зависимости от типа течения РС

| Группа | Ферменты (Ед/л) | | | | | |
|---|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | АсАт | АлАт | ЩФ | КФК | ЛДГ | γ-ГТ |
| Ремиттирующий тип течения n = 77 | 23,27 ±1,28 | 24,67* ±1,94 | 186,83 ±9,02 | 51,12* ±7,47 | 387,26 ±29,77 | 23,97* ±2,89 |
| Первично- прогрессирующий тип течения n = 12 | 28,4 ±3,03 | 27,49* ±2,93 | 171,29* ±9,41 | 22,01* ±7,55 | 406,85 ±81,27 | 26,05* ±3,6 |
| Вторично- прогрессирующий тип течения n = 24 | 20,89* ±1,28 | 26,56* ±3,66 | 181,14* ±8,37 | 31,52* ±5,23 | 326,16 ±30,01 | 25,05* ±3,03 |
| Контроль n = 33 | 26,48 ±1,81 | 17,58 ±0,63 | 212,18 ±11,07 | 81,71 ±9,13 | 379,78 ±21,99 | 17,61 ±1,18 |

* - вероятность разницы по отношению к контрольной группе достоверна ($p \leq 0,05$)

Наиболее выраженные изменения активности исследуемых ферментов наблюдались при первично-прогрессирующем типе течения РС. Содержание АлАт и γ-ГТ достоверно увеличивается на 56,4% и 47,9% соответственно, а активность ЩФ и КФК достоверно снижается на 73% и 19,2%. Активность АсАт и ЛДГ достоверно не

отличается от показателей активности в группе контроля, однако имеет четкую тенденцию к повышению.

В группе с вторично-прогредиентным типом течения РС, активность исследуемых ферментов имеет аналогичную направленность как в группе с первично-прогредиентным типом течения РС, однако меньшую выраженность отклонений от контрольных значений. В данной группе содержание АлАт и γ -ГТ достоверно увеличивается на 51% и 42,2% по сравнению с контрольными показателями. Активность ЩФ и КФК достоверно снижается на 14,6% и 61,4% соответственно. Следует отметить, что только у больных со вторично-прогредиентным типом течения РС было выявлено достоверное снижение АсАт от контрольных величин на 21,1%.

Наименее выраженные сдвиги активности исследуемых ферментов определялись при ремиттирующем рецидивирующем типе течения РС. Так в данной группе больных отмечалось достоверное повышение активности АлАт и γ -ГТ и снижение активности КФК на 40,3%, 36,1% и 37,4% соответственно. Активность ЛДГ, ЩФ и АсАт по сравнению с контрольными величинами была недостоверной.

Нами была проанализирована динамика исследуемых показателей в зависимости от стадии ремиттирующего рецидивирующего типа течения РС. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели содержания ферментов в сыворотке крови больных с ремиттирующим типом течения РС в зависимости от активности заболевания

| Группа | Ферменты (Ед/л) | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | АсАт | АлАт | ЩФ | КФК | ЛДГ | γ -ГТ |
| Ремиттирующий тип течения n = 77 | 23.27 ±1.28 | 24.67* ±1.94 | 186.83 ±9.02 | 51.12* ±7.47 | 387.26 ±29.77 | 23.97* ±2.89 |
| Ремиссия n = 25 | 24,64 ±1,53 | 19,91 ±1,53 | 202,84 ±14,19 | 66,03 ±5,84 | 362,94 ±25,3 | 20,46 ±3,50 |
| Обострение n = 52 | 22,54 ±1,73 | 27,21* ±2,40 | 178,29* ±10,34 | 43,17* ±9,91 | 400,23 ±42,88 | 25,84* ±3,85 |
| Контроль n = 33 | 26,48 ±1,81 | 17,58 ±0,63 | 212,18 ±11,07 | 81,71 ±9,13 | 379,78 ±21,99 | 17,61 ±1,18 |

* - вероятность разницы по отношению к контрольной группе достоверна ($p \leq 0,05$)

Из таблицы 3 видно, что у пациентов с ремиттирующим типом течения РС находящихся в стадии ремиссии исследуемые показатели достоверно не отличались от контрольных величин. Однако наибольшее отклонение от контрольных значений имел

показатель активности КФК – фермента отражающего состояние метаболизма мышечной и нервной тканей. Его уровень был снижен на 19,2%.

В тоже время при обострении активность изучаемых ферментов достоверно изменялась в сравнении с контрольными величинами. Так, активность АлАт увеличивалась на 54,8% от показателей в контрольной группе. Аналогичную динамику показывали показатели содержания γ -ГТ. Активность данного фермента в сыворотке крови увеличивалась на 46,8%. Уровень КФК и ЩФ при обострении достоверно снижался на 47,16% и 16% соответственно. Активность ЛДГ практически не менялась, при наличии незначительной тенденции к увеличению содержания данного фермента на 5,4% по сравнению с группой контроля. Также была отмечена четкая тенденция к уменьшению активности АсАт на 14,87%.

Для выявления патогенетических связей и определения прогностических критериев тяжести течения РС нами был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона между полученными клиническими и биохимическими показателями.

Клинический корреляционный анализ показал, что у больных РС имеется прямая корреляционная связь между длительностью заболевания и степенью инвалидизации по шкале Дж. Куртцке (EDSS), а сила связи во многом определяется типом течения РС. Так, у больных с первично- и вторично прогрессивными типами течения РС коэффициенты корреляции составляли $r=0,78$ и $0,52$ соответственно, что указывает на неуклонное прогрессирование. В тоже время, при ремиттирующе-рецидивирующем типе течения РС коэффициент корреляции составил $r=0,27$, что указывает на слабую корреляционную связь между степенью инвалидизации и длительностью заболевания.

Клинико-биохимический корреляционный анализ позволил установить некоторые корреляционные связи между длительностью заболевания и степенью инвалидизации с одной стороны, и активностью в сыворотке крови КФК и ЩФ с другой.

Так, нами было выявлено, что активность КФК при первично-прогрессивном типе течения РС имела умеренную отрицательную корреляционную связь с длительностью заболевания и степенью инвалидизации, коэффициенты корреляции составили $r=-0,42$ и $-0,47$ соответственно. Активность ЩФ также имела отрицательную сильную корреляционную связь с длительностью заболевания и степенью инвалидизации (коэффициенты корреляции $r = -0,54$ и $-0,64$ соответственно). При

вторично-прогредиентном типе течения активность КФК имела умеренную отрицательную корреляционную связь с длительностью заболевания ($r=-0,42$), но слабую отрицательную корреляционную связь со степенью инвалидизации ($r=-0,15$). Выявленные различия зависимостей активности КФК при данных типах течения РС, вероятно, могут быть связаны с различной степенью повреждения функциональных систем. При первично-прогредиентном типе течения доминирующими и наиболее рано появляющимися, были симптомы поражения пирамидной системы с развитием парезов и параличей, тогда как при вторично-прогредиентном типе течения превалировали симптомы поражения мозжечка. Мозжечковая симптоматика лишь с течением времени, ограничивая двигательную активность пациента, может приводить к атрофическим изменениям в скелетной мускулатуре и снижению активности КФК.

При ремиттирующем типе течения РС показатели активности КФК и ЩФ не имели корреляционной связи, как с длительностью заболевания, так и со степенью инвалидизации. Однако была выявлена тесная отрицательная корреляционная связь между обострением и показателями активности КФК ($r=-0,52$) и ЩФ ($r=-0,47$), а также положительная корреляционная связь между показателями активности АлАт и γ -ГТ ($r=0,63$ и $0,54$ соответственно). Выявленные корреляционные зависимости содержания изученных ферментов при ремиттирующем типе течения РС с обострением указывает на патогенетическую и диагностическую значимость данных показателей, что позволяет использовать их в качестве дополнительных маркеров активности течения РС.

Выводы:

1. Выявленные ферментативные изменения свидетельствуют о нарушении различных метаболических процессов, протекающих у больных РС. При этом повышение уровня АлАт и γ -ГТ как в целом в группе обследованных, так и в зависимости от типа течения заболевания отражает деструкцию клеточных мембран и нарушение белкового и энергетического обмена.

2. Выраженное снижение активности КФК и ЩФ у всех обследованных больных независимо от типа течения является маркером угнетения метаболического и энергетического процессов в клетках, преимущественно мышечной и нервной тканей, что связано с ограничением и/или резким снижением двигательной активности больных РС, а также за счет нарушения трофической функции нервной системы.

3. Более выраженные ферментативные нарушения при первично-прогредиентном типе течения в сравнении с другими типами в виде повышения уровня АлАт и γ -ГТ, а

также снижения показателей ЩФ и КФК, является маркером более глубокого нарушения обменных, окислительно-восстановительных и энергетических процессов в клетках в связи с неуклонным прогрессированием заболевания.

4. Нарастание гипоферментемии по мере увеличения стажа заболевания и инвалидизации отражает истощение резервных возможностей организма при прогрессивных типах течения РС и является прогностически неблагоприятным признаком.

Список литературы:

1. Дзяк Л. А. Рассеянный склероз: актуальные вопросы эпидемиологии и этиопатогенеза / Л.А. Дзяк // *НейроNews*. – 2013. – №4. – С. С. 27–34.

2. Ергюн Н. Порухення мінерального та вітамінного гомеостазу в диференційній діагностиці розсіяного склерозу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.15 «нервові хвороби» / Ергюн Ніл. – Київ, 2001. – 19 с.

3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.

4. Міщенко Т.С. Проблема патології нервової системи в Україні та стан вітчизняної служби на межі десятиріччя / Т.С. Міщенко // *Здоров'я України*. – 2010. – С. 3–4.

5. Райскина М.Е. Статистическая обработка медицинских данных / М.Е. Райскина, Д.М. Акялене. – Вильнюс : Моклас, 1989. – 101 с.

6. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: Эпидемиология, факторы риска, патогенез, клиника и прогрессирование (по материалам 29-го конгрессаECTRIMS) / Т.Е. Шмидт // *Неврологический журнал*. – 2014. – №1. – С. 49–54.

7. Bezzini D. Multiple sclerosis epidemiology in Europe / D. Bezzini, M.A. Battaglia // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – №958. – С. 141–159.

8. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / [С.Н. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell et al.] // *Annals of Neurology*. – 2011. – №69 (2). – С. 292–302.

9. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // *Neurology*. – 1983. – №33. – С. 1444–1452.

Literature:

1. Dzyak L.A. Raseyannyysklerozy: aktual'nyyevoprosyepidemiologii i etiopatogeneza / L.A. Dzyak // *NeyroNews*. – 2013. – №4. – P. 27–34.
2. Yergyun N. Porushennyamíneral'nogo ta vítamínnogogomeostazu v diferentsíyníydíagnostitsírozsiyanogoklerozy : avtoref. dis. nazdobuttyanauk. stupenyakand. med. nauk : spets. 14.01.15 "nervovíkhvorobi" / Yergyun Níl – Kiív, 2001. – 19 s.
3. Lapach S.N. Statisticheskiye metody v medico-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniyem Exel / S.N. Lapach, A.V. Chubenko, P.N. Babich. – K.: MORION, 2001. – 408 p.
4. Míshchenko T.S. Problemapatologiií nervovoí sistemi v Ukraíni ta stanvíтчiznyanoi sluzhbnamezhídesyatiríchchya / T. S. Míshchenko. // *Zdorov'ya Ukraíni*. – 2010. – S. 3–4.
5. Rayskina M. Ye. Statisticheskaya obrabotka meditsinskikh danykh / M.Ye .Rayskina, D.M. Akyalene. – Vil'nyus :Moklas, 1989. – 101 p.
6. Shmidt T.Ye. Raseyanny sklerozy: Epidemiologiya, factory riska, patogenezy, klinika i progressirovaniye (po materialam 29-go kongressa ECTRIMS) / T.Ye. Shmidt // *Nevrologicheskyy zhurnal*. – 2014. – №1. – P. 49–54.
7. Bezzini D. Multiple sclerosis epidemiology in Europe / D. Bezzini, M.A. Battaglia // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – №958. – P. 141–159.
8. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / [C.H. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell et al.] // *Annals of Neurology*. – 2011. – №69 (2). – P. 292–302.
9. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // *Neurology*. – 1983. – №33. – P. 1444–1452.