

М. Є. Черненко, Т. В. Негреба, Н. П. Волошина, В. В. Василівський, Т. М. Погуляєва

ПУЛЬС-ТЕРАПІЯ КОРТИКОСТЕРОЇДАМИ У ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ: НЕБАЖАНІ ЯВИЩА ТА ШЛЯХИ ЇХ ПОДОЛАННЯ

М. Ye. Chernenko, T. V. Nehreba, N. P. Voloshyna, V. V. Vasylovskiy, T. N. Pohuliaieva

PULSE THERAPY WITH CORTICOSTEROIDS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: ADVERSE EVENTS AND WAYS TO OVERCOME THEM

Ключові слова: розсіяний склероз, загострення патологічного процесу, пульс-терапія, побічні явища, стероїдна міопатія, «Метакартин»

Key words: multiple sclerosis, exacerbation of the pathological process, pulse therapy, side effects, steroid myopathy, "Metacartin".

Стандартом лікування загострень розсіяного склерозу (РС) залишається пульс-терапія метилпреднізолоном. Призначення глюкокортикоїдів може спричинити низку небажаних явищ та ускладнень, одними з яких є розвиток стероїдної міопатії та вираженої загальної слабкості. Як засіб, щоб зменшити виразність цих порушень, застосований «Метакартин». У дослідження увійшло 57 хворих з достовірним діагнозом розсіяний склероз на стадії загострення патологічного процесу. Пацієнтів з рецидивуюче-ремітуючим перебігом (РРП) РС було 32 (56,14 %), з вторинно-прогресуючим перебігом (ВПП) — 25 (43,86 %) осіб. Усіх пацієнтів випадковим чином поділено на дві групи: I — 33 (57,89 %) пацієнти, які отримували курс пульс-терапії метилпреднізолоном з наступним введенням метакартину, та II — 24 (42,11 %) пацієнти, які отримували тільки пульс-терапію метилпреднізолоном. До I групи увійшло 23 пацієнти з РРП та 10 пацієнтів з ВПП РС. До II групи було залучено 9 пацієнтів з РРП та 15 пацієнтів з ВПП РС. Дослідження показало ефективність комбінації пульс-терапії метилпреднізолоном та препарату «Метакартин», додавання якого достовірно зменшувало вираженість «м'язових» симптомів у разі використання пульс-терапії.

Pulse therapy with methylprednisolone remains the standard treatment for exacerbations of multiple sclerosis (MS). The appointment of glucocorticoids can cause a number of undesirable phenomena and complications, one of which is the development of steroid myopathy and pronounced general weakness. As a way to reduce the expressiveness of these violations, «Metacartin» was used. The study included 57 patients with a reliable diagnosis of multiple sclerosis at the stage of exacerbation of the pathological process. There were 32 (56.14 %) patients with the relapsing-remitting course (RRC) of MS, and 25 (43.86 %) with the secondary-progressive course (SPC). All patients were randomly divided into two groups: I — 33 (57.89 %) patients who underwent a course of pulse therapy with methylprednisolone followed by the introduction of «Metacartin», and II — 24 (42.11 %) patients who received only pulse therapy methylprednisolone therapy. Group I included 23 patients with RRP and 10 patients with SPC MS. 15 patients with RRC and 9 patients with SPC MS were included in the II group. The study showed the effectiveness of combination of pulse-therapy with methylprednisolone and the drug "Metacartin", the prescription of which reliably reduced the severity of "muscular" symptoms when pulse therapy was prescribed.

Стратегічна мета лікування розсіяного склерозу (РС) — уповільнення розвитку інвалідизації і зменшення її тяжкості. Основними напрямками патогенетичної терапії РС є: лікування загострень і періодів різкого наростання активності захворювання та попередження загострень і прогресування інвалідності [1—3]. Основні складові терапевтичної стратегії РС — це терапія загострень та хворобо-модифікуюча терапія [4]. Напрямок хворобо-модифікуючої терапії РС дуже активно розвивається сьогодні. Нещодавно лікарі мали в арсеналі лише препарати інтерферонів та глатирамера ацетат, тоді як сучасний арсенал включає в себе багато препаратів групи моноклональних антитіл, високоактивні хіміотерапевтичні засоби, інгібітори тирозинкінази Брутона, та інші. Активно досліджують можливості клітинної терапії РС [5—7]. Тактика лікування загострень РС суттєвих змін не зазнала. Проведено досить багато досліджень ефективності та безпеки глюкокортико-стероїдів (ГКС) (преднізолон, адренкортикотроп-

ний гормон, триамцинолон, метилпреднізолон) та різних шляхів їх введення. Виявилось, що найбільш оптимальним за співвідношенням ефективності/безпеки є внутрішньовенний шлях введення метилпреднізолону у вигляді пульс-терапії [1; 11]. 1976 року E. S. Cathcart та співавтори повідомили про позитивний ефект інфузій надвисоких доз метилпреднізолону у пацієнтів з вовчаковим гломерулонефритом та швидким погіршенням функції нирок. З цього моменту почала формуватися концепція пульс-терапії. Пульс-терапія — інтерміттивне введення препаратів у супрафармакологічних дозах для посилення терапевтичного ефекту та зниження ризику побічних ефектів. У терапії екзацербаций також застосовують плазмаферез, імуноглобуліни — частіше у поєднанні з пульс-терапією ГКС [4]. Отже стандартом лікування загострення РС є призначення пульс-терапії метилпреднізолоном у дозі 1000—2000 мг від 3 до 7—10 днів поспіль. Метилпреднізолон виявляє різноманітну дію на імунну систему: уповільнює активацію і проліферацію Т-лімфоцитів, впливає на їх апоптоз як в периферичній крові, так і паренхімі мозку, зменшує утворення

антитіл, але найважливішим його ефектом при РС є зниження проникності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) [8; 9]. Цього ефекту досягають впливом на молекули адгезії і зниженням рівня матричних металопротеїназ [10]. Як відомо, порушення ГЕБ у зв'язку із запальними змінами в ЦНС — один із перших етапів формування нових вогнищ демієлінізації. Відносна стабілізація ГЕБ зберігається протягом декількох тижнів після лікування кортикостероїдами [9; 12]. Деякі автори вважають доцільним призначення після проведеної пульс-терапії курсу перорального приймання преднізолону або метилпреднізолону за альтернуючою схемою [8; 11].

ГКС надають складний та багатогранний вплив на функції організму. Вони впливають на вуглеводний, білковий, жировий, водно-електролітний обмін, відіграють важливу роль у регуляції діяльності серцево-судинної системи, нирок, скелетних м'язів, нервової системи та інших органів та тканин [1; 4; 11—14]. Під час застосування глюкокортикостероїдів за будь-якою схемою можуть розвиватись небажані явища (НЯ) з боку різних органів та систем, що спостерігається у більш ніж 50 % хворих [15; 16]. Багато побічних явищ ГКС є дозозалежними, часто розвиваються під час тривалого приймання низьких або середніх доз, проте досить часто розвиваються у хворих на РС у разі застосування високих доз короткими курсами за схемою пульс-терапії [1; 15; 16]. Особливої уваги під час застосування пульс-терапії потребують хворі з коморбідною патологією. Побічні явища можна поділити на дві групи: ті, що розвиваються безпосередньо під час приймання ГКС, та небажані явища після відміни ГКС, особливо у разі тривалого їх застосування — так званий «синдром відміни». До першої групи належать такі явища екзогенного гіперкортицизму: електролітні розлади, затримка рідини у організмі, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія та глюкозурія, підвищена сприйнятливості до інфекцій, гастритичні явища, загострення виразкової хвороби, остеопороз, міопатія, психічні розлади, катаракта, глаукома, затримка росту у дітей, розвиток кушингоїдного синдрому з перерозподілом жирової тканини, стріями, екхімозами, акне та гірсутизмом. Симптоми екзогенного гіперкортицизму за своїм спектром мало відрізняються від ендогенного синдрому Іценка — Кушинга. Проте при ендогенному синдромі Кушинга практично не спостерігаються доброякісне підвищення внутрішньочерепного тиску, глаукома, задня субкапсулярна катаракта, панкреатит та асептичний некроз кісток, які характерні для приймання великих доз ГКС. Водночас при хворобі Кушинга частіше спостерігається артеріальна гіпертензія, утворення вугрів, порушення менструального циклу, гірсутизм та вірилізація у жінок, імпотенція у чоловіків, стрії та пурпура. Збільшення маси тіла, психічні розлади, набряки та погіршення загоєння ран притаманні хворим з обома формами синдрому. Ці відмінності пов'язують з тим, що при хворобі Кушинга відбувається синтез адренокортикотропного гормону, а при ятрогенному гіперкортицизмі пригнічується синтез цього гормону

(секреція андрогенів та мінералокортикоїдів при цьому не збільшується) [4; 11; 13; 16].

На початкових етапах терапії ГКС практично немимучий розвиток безсоння, емоційна лабільність, підвищений апетит та збільшення маси тіла. За наявності факторів ризику, коморбідної патології часто виникає артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, аж до розвитку цукрового діабету [11; 15; 16; 18]. Дуже небезпечними є ускладнення виразкової хвороби шлунку або дванадцятипалої кішки у пацієнтів з виразковим анамнезом [19]. Очікувані НЯ під час застосування високих доз протягом тривалого часу — це розвиток «кушингоїдного» зовнішнього вигляду, пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, схильність до інфекційних захворювань, остеонекроз, міопатія, погане загоєння ран [15; 16]. Небажані явища, які розвиваються пізно та ймовірно зумовлені кумуляцією дози: остеопороз, катаракта, атеросклероз, затримка росту у дітей, жировий гепатоз. Серед рідкісних та непередбачуваних побічних явищ спостерігаються: психози, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (*pseudotumor cerebri*), глаукома, епідуральний ліпоматоз, панкреатит. Частими реакціями на терапію ГКС є лейкоцитоз, гіпокаліємія. Ці НЯ мають транзиторний характер та, як правило, не становлять загрози для здоров'я пацієнта [11; 13; 15; 20—23].

Ймовірність розвитку небажаних явищ збільшується у разі призначення ГКС тривалої дії (триамцінолон, бетамезон, дексаметазон) на відміну від препаратів з меншим періодом напіввиведення (преднізолон, метилпреднізолон, гідрокортизон) [11; 13]. Більшість НЯ — дозозалежні, тому призначення навіть препаратів з короткою дією у великих дозах значно підвищує частоту їх розвитку. Тривалість терапії, так само як і доза, має визначальне значення у розвитку НЯ [13]. Ризик НЯ, пов'язаний з тривалим прийманням ГКС, можна зменшити раціональним використанням щадних режимів дозування та ретельним моніторингом очікуваних НЯ. Розвиток НЯ часто залежить не тільки від дози та тривалості лікування, але і від індивідуальних особливостей хворого, його генетичної та конституціональної схильності. Часто НЯ розвиваються у хворих, які вже мають відповідні захворювання або мають схильність до їх розвитку [15; 16].

Гіперглікемія пов'язана зі зниженням чутливості тканин до інсуліну та контрінсулярною дією ГКС. Хоча лікування ГКС може ускладнити контроль глікемії у хворих на цукровий діабет та спровокувати гіперглікемію у схильних до цього пацієнтів, поява глюкозурії не перешкоджає продовженню приймання ГКС, так само, як і наявність цукрового діабету не є протипоказанням для проведення ГКС-терапії [18; 24].

Порушення водно-електролітного обміну проявляються гіпокаліємією, гіпокальціємією, затримкою натрію та води. Затримку рідини та гіперхлоремічний алкалоз рідко виявляють у хворих, що отримують синтетичні ГКС, та ще рідше — при прийманні ГКС з низькою мінералокортикоїдною активністю [24].

Артеріальна гіпертензія може спостерігатись у пацієнтів, що отримують ГК тривалий час та у великих дозах. Механізм гіпертензивної дії ГК вивчений недостатньо. Ймовірно, артеріальна гіпертензія зумовлена здатністю ГК підвищувати експресію адренергічних рецепторів судинної стінки [22; 24]. Значна гіпертензія ймовірна під час проведення пульс-терапії. З метою її лікування можна застосовувати антагоністи кальцію, калійзберігаючі діуретики, антагоністи рецепторів ангіотензину II [22; 23].

Ульцерогенний ефект. Виразка шлунку або дванадцятипалої кішки є нечастим, але дуже серйозним ускладненням терапії ГК. Механізм ульцерогенного ефекту ГК пов'язаний з підвищенням секреції соляної кислоти, зниженням синтезу слизу та гальмуванням регенерації епітелію. Утворення виразок може проявлятися болем у епігастральній ділянці та диспепсією, але часто відбувається безсимптомно, маніфестуючи кровотечею або перфорацією [15; 19]. Тому всім пацієнтам, котрі отримують ГК, незалежно від наявності виразкового анамнезу, необхідно призначати гастропротектори (блокатори H₂-гістамінових рецепторів, інгібітори протонного насоса, антациди тощо).

Порушення психіки. Легкі порушення психоемоційної сфери (нервозність, занепокоєння, легка ейфорія, зміни настрою, безсоння) часто спостерігаються з самого початку терапії ГК [20]. Розвиток важких психозів маніакально-депресивного або шизофренічного спектра є рідкістю. При цьому не є винятком суїцидальні тенденції. Показано, що прихильність до психічних порушень не підвищує ризик цих НЯ та навпаки, відсутність психічних порушень в анамнезі не виключає можливості виникнення психозів під час ГК-терапії [20; 21].

Інфекційні ускладнення. Імуносупресивна дія ГК (пригнічення активності нейтрофілів та моноцитів, клітинних імунологічних реакцій, лімфопенія) призводить до підвищеної сприйнятливості до інфекційних захворювань та ризику реактивації латентних захворювань, як-от повітряна віспа, оперізуючий герпес, мікози, туберкульоз. До інфекційних ускладнень більшою мірою схильні хворі з вихідними порушеннями імунітету. Як правило, у зв'язку з протизапальною дією ГК, інфекції перебігають малосимптомно та мають схильність до генералізації. За умов наявності інфекційного процесу ГК-терапія може бути проведена тільки у разі абсолютної необхідності та з одночасним призначенням адекватної антибактеріальної, проти-вірусної та противірусної терапії [17].

Серед небажаних явищ також спостерігаються зміни з боку крові, явища остеопорозу та асептичні некрози кісток, зниження синтезу власних гормонів наднирників та полових гормонів, синдром «відміни». Ретельний моніторинг стану хворого, котрий отримує ГК-терапію, дозволяє уникнути більшості НЯ [11; 13].

Докладніше хочеться розповісти про симптоми загальна слабкість та втома. Загальна слабкість, втома, швидка втомлюваність є найпоширенішими скаргами у пацієнтів з РС та часто не залежать

від запальної активності патологічного процесу. Навіть за відсутності парезів, загальна втома та слабкість можуть значною мірою впливати на моторну функцію пацієнта. Недаремно у шкалу оцінки ступеня інвалідазації Expanded Disability Status Scale (EDSS) при РС було введено оцінювання загальної моторної функції, що доповнило шкалу саме з функціонального боку. Якщо під час обстеження у пацієнта не об'єктивізуються парези, але є скарги на скорочення дистанції ходьби, неможливість виконувати попередній обсяг роботи тощо, це, безумовно, впливає на бал за шкалою функціональних систем (FS). Втома — це суб'єктивний симптом, його досить важко об'єктивізувати та виміряти. Пацієнти описують втому як «почуття неможливості почати або продовжувати який-небудь довільний рух», «відчуття підвищеної втомлюваності, що виникає при виконанні певних дій», «відсутність достатньої мотивації при виконанні об'єктивних дій». Втома — явище, котре складається як з фізичної компоненти (втома м'язів при виконанні роботи) так і певних психічних процесів (відчуття, переживання). При РС відбувається складний патофізіологічний каскад імуноопосередкованих запальних процесів у нервовій системі, через який виникають як морфологічні, так і імунологічні зміни, які в свою чергу призводять до нейродегенерації. Ураження мієліну призводить до уповільнення передачі імпульсу та більш швидкого енергетичного виснаження нейрону. Ураження сірої речовини, особливо моторної кори, впливають на планування та відтворення моторних актів. Ураження нейронів поясної звивини, островку мозку, мигдалику заважають підтриманню антриба, збуджувальної мотивації до дій. Також через наявність хронічного запального процесу відбувається низка змін у медіаторній та нейротрансмітерній системах головного мозку. Всі ці зміни перешкоджають розвитку нейропластичних процесів нервової системи пацієнта та, як наслідок, його адаптації до уражень [25]. Наявність хронічного запалення призводить до зниження рівня дофаміну, норадреналіну та серотоніну, які є дуже важливими у створенні мотивації, збудження до дії та настрою [21].

Також не можна не враховувати, що у пацієнтів, які отримують високі дози ГК, може розвинути міопатичний синдром. Механізм його розвитку пов'язують з негативним впливом ГК на білковий та мінеральний обмін. Досить часто після проведення пульс-терапії ГК у пацієнта розвивається загальна слабкість, виразність якої збільшується саме під час курсу ГК [1; 11; 13]. Це явище часто зменшує очікуваний позитивний ефект від пульс-терапії. Міопатія розвивається незабаром після початку терапії та може бути досить важкою, обмежуючи пересування хворих. Процес навіть може поширюватися на дихальну мускулатуру (міжреберні м'язи, діафрагму), сприяючи розвитку дихальної недостатності. Розвиток важкої міопатії вважається показанням до припинення терапії ГК. Відновлення відбувається повільно та може бути неповним.

Для лікування використовують препарати калію та анаболічні стероїди [27].

Таким чином, постає питання запобігання виникненню міопатичного синдрому та явищ астенії під час проведення пульс-терапії у хворих з розсіяним склерозом.

На базі відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» обстежено та проліковано 57 хворих на розсіяний склероз.

Діагноз встановлено відповідно до критеріїв McDonald 2017 р. Із 57 хворих на РС чоловіків було 22 (38,60 %), жінок — 35 (61,40 %). Пацієнтів з рецидивуюче-ремітуючим перебігом (РРП) РС було 32 (56,14 %), з вторинно-прогресуючим перебігом (ВПП) — 25 (43,85 %) осіб. Середній вік пацієнтів становив $38,96 \pm 10,15$ років. Середня тривалість хвороби — $12,16 \pm 8,15$ років. У всіх пацієнтів спостерігалась клінічна та/або томографічна активність захворювання. Таким чином, усім пацієнтам було показано проведення пульс-терапії ГКС. У неврологічній симптоматиці переважали ураження пірамідної (98,71 %) та мозочкової (87,52 %) системи. Розподіл ураження за іншими функціональними системами був такий: стовбурова — у 61,64 %, тазових органів — у 66,87 %, чутлива — у 45,17 %, оптична — у 36,03 % пацієнтів. Порушення з боку церебральної системи були представлені переважно симптомами втоми (не впливає на загальний бал інвалідизації), які відзначались у 74,35 % хворих.

Розподіл хворих за статтю та типом перебігу захворювання наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл хворих за статтю та типом перебігу РС, %

Стать	Тип перебігу РС	
	РРП (n = 32)	ВПП (n = 25)
Чоловіча	37,5	40,0
Жіноча	62,5	60,0

Таблиця 2. Показники EDSS та FS у пацієнтів I та II групи з рецидивуюче-ремітуючим перебігом розсіяного склерозу

Функціональні системи	I група (n = 23)		II група (n = 15)	
	до КТ	після КТ	до терапії	після терапії
Оптична	$1,43 \pm 0,21$	$1,43 \pm 0,16$	$1,26 \pm 0,16$	$1,26 \pm 0,11$
Стовбурова	$1,60 \pm 0,24$	$1,48 \pm 0,19$	$1,61 \pm 0,20$	$1,54 \pm 0,18$
Пірамідна	$3,78 \pm 0,47$	$3,16 \pm 0,38^*$	$3,62 \pm 0,43$	$3,34 \pm 0,36$
Мозочкова	$3,16 \pm 0,39$	$2,46 \pm 0,26^*$	$3,04 \pm 0,36$	$2,76 \pm 0,32$
Чутлива	$1,20 \pm 0,16$	$0,87 \pm 0,11$	$1,10 \pm 0,12$	$0,91 \pm 0,23$
Тазових органів	$1,39 \pm 0,18$	$1,27 \pm 0,13$	$1,61 \pm 0,22$	$1,45 \pm 0,28$
Церебральна	$1,67 \pm 0,25$	$1,54 \pm 0,21$	$1,70 \pm 0,24$	$1,87 \pm 0,32$
Дистанція ходьби, м	$2876,62 \pm 228,00$	$3243,38 \pm 337,59^*$	$2769,57 \pm 351,31$	$2998,87 \pm 290,17$
Потреба в допомозі	$0,72 \pm 0,12$	$0,48 \pm 0,1^*$	$0,69 \pm 0,08$	$0,7 \pm 0,1$
Розширена шкала інвалідизації (EDSS)	$3,55 \pm 0,53$	$2,57 \pm 0,42^*$	$3,52 \pm 0,58$	$2,99 \pm 0,65$

Примітки. Тут і далі: дані наведено в форматі: середня арифметична \pm стандартне відхилення середньої арифметичної ($M \pm \sigma$); * — достовірні відмінності між показниками до та після терапії, $p < 0,05$

Усім пацієнтам проведено пульс-терапію метилпреднізолоном у дозі 1000 мг від 5 до 7 разів поспіль за стандартною методикою. З метою попередження «м'язових» симптомів, що часто виникають на тлі пульс-терапії ГКС, ми вибрали левокарнітин («Метакартин»). Карнітин є природним компонентом клітин, у яких відіграє фундаментальну роль у процесах синтезу та транспортування енергії. Є фактично єдиним незамінним фактором для процесу проникнення довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії та їх участі в β -окисленні. Крім того, карнітин контролює транспортування енергії, виробленої мітохондріями, в цитоплазму за допомогою модуляції ферменту аденін-нуклеотид-трансферази. З огляду на це ми припустили можливість зменшення явищ астенії та елементів міопатичного синдрому у хворих на РС за допомогою застосування «Метакартину». «Метакартин» вводили по 2 г на добу, внутрішньовенно повільно протягом 10 днів, перші п'ять днів, комбінуючи введення з пульс-терапією метилпреднізолоном.

Відповідно до мети дослідження, всіх пацієнтів випадковим чином було поділено на дві групи: I — 33 (57,89 %) пацієнти, які пройшли курс пульс-терапії метилпреднізолоном з наступним введенням метакартину, та II — 24 (42,11 %) пацієнти, які отримували тільки пульс-терапію метилпреднізолоном. До I групи увійшло 23 пацієнти з РРП та 10 пацієнтів з ВПП РС. До II групи було залучено 9 пацієнтів з РРП та 15 пацієнтів з ВПП РС.

Пацієнти як I, так і II групи продовжували приймати курс хворобо-модифікуючої терапії

У пацієнтів I групи з РРП РС середній бал за шкалою EDSS становив $3,55 \pm 0,53$, після комплексної терапії (КТ) $2,57 \pm 0,42$ ($p < 0,05$). Найбільша позитивна динаміка була досягнута завдяки зменшенню бала пірамідної системи — $3,78 \pm 0,47$ до проведення КТ, $3,16 \pm 0,38$ ($p < 0,05$) — після курсу лікування. Чуттєвою до комплексної терапії також виявилась мозочкова FS ($3,16 \pm 0,39$ до терапії та $2,46 \pm 0,26$ — після терапії ($p < 0,03$) (табл. 2).

Привертає до себе увагу достовірне збільшення дистанції ходьби у пацієнтів I групи після КТ до $3243,38 \pm 337,59$ ($p < 0,05$) та скорочення потреби в допомозі під час пересування до $0,48 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

У пацієнтів II групи також відбувалось поліпшення за шкалами FS та EDSS, переважно пірамідною та мозочковою FS. Також спостерігалась позитивна динаміка за показником дистанції ходьби. Проте слід відзначити, що на відміну від I групи, за церебральною FS значущих змін не відбувалось. Напроти, ми спостерігали деяке збільшення бала завдяки показнику загальної втоми (див. табл. 2).

Аналогічну динаміку показників за шкалами FS та EDSS ми спостерігали у пацієнтів з ВПП РС (табл. 3). Але слід зауважити, що відповідь на проведену

пульс-терапію в цілому у пацієнтів з ВПП РС була набагато гіршою проти пацієнтів з РПП РС. Найбільш чутливою до проведення терапії також виявились «моторні» FS — пірамідна ($4,32 \pm 0,47$ до терапії та $3,75 \pm 0,41$ — після, $p < 0,05$) та мозочкова ($3,75 \pm 0,41$ до та $3,29 \pm 0,38$ — після). Не можна не звернути увагу на достовірну відмінність за церебральною FS у пацієнтів I групи за результатами терапії ($2,74 \pm 0,31$ до проведення комплексної терапії, $2,11 \pm 0,24$ — після курсу лікування, $p < 0,05$), а також якщо порівняти дані I та II груп ВПП РС між собою після проведеної терапії ($2,11 \pm 0,24$ в I групі та $2,53 \pm 0,32$ в II групі). Також можна відзначити кращі показники за параметрами дистанції ходьби та потреби в допомозі за результатами терапії у пацієнтів I групи.

Таблиця 3. Показники EDSS та FS у пацієнтів I та II групи з вторинно-прогресуючим перебігом розсіяного склерозу

Функціональні системи	I група (n = 10)		II група (n = 9)	
	до КТ	після КТ	до терапії	після терапії
Оптична	$2,54 \pm 0,32$	$2,33 \pm 0,16$	$2,67 \pm 0,16$	$2,77 \pm 0,11$
Стовбурова	$2,17 \pm 0,24$	$1,98 \pm 0,19$	$2,47 \pm 0,20$	$2,13 \pm 0,18$
Пірамідна	$4,32 \pm 0,47$	$3,75 \pm 0,41^*$	$4,46 \pm 0,43$	$4,18 \pm 0,36$
Мозочкова	$3,75 \pm 0,41$	$3,29 \pm 0,38$	$3,84 \pm 0,36$	$3,51 \pm 0,42$
Чутлива	$2,13 \pm 0,16$	$2,06 \pm 0,11$	$2,11 \pm 0,12$	$2,09 \pm 0,23$
Тазових органів	$2,29 \pm 0,18$	$2,11 \pm 0,13$	$2,25 \pm 0,22$	$2,15 \pm 0,28$
Церебральна	$2,74 \pm 0,31$	$2,11 \pm 0,24^*$	$2,71 \pm 0,24$	$2,53 \pm 0,32$
Дистанція ходьби, м	$1694,43 \pm 228,00$	$1909,73 \pm 276,59$	$1754,57 \pm 351,31$	$1795,87 \pm 290,17$
Потреба в допомозі	$0,78 \pm 0,12$	$0,54 \pm 0,1$	$0,81 \pm 0,08$	$0,74 \pm 0,1$
Розширена шкала інвалідизації (EDSS)	$5,23 \pm 0,53$	$4,81 \pm 0,51$	$5,11 \pm 0,58$	$4,99 \pm 0,65$

Згідно з отриманими даними, під впливом проведеної терапії позитивна динаміка в показниках FS та EDSS визначалась у хворих всіх типів перебігу РС, однак більш виражена динаміка відзначена у хворих з РПП РС. Зокрема, максимальне зниження показників пірамідної та мозочкової систем визначалось при РПП РС ($0,62 \pm 0,12$ та $0,70 \pm 0,1$ балів), у хворих з ВПП РС ці показники мали дещо меншу динаміку ($0,57 \pm 0,11$ та $0,46 \pm 0,1$ балів).

Покращення дистанції ходьби під впливом терапії визначалось при обох типах РС, при цьому максимальне покращення демонстрували хворі з РПП РС ($366,76 \pm 32,11$ м), дещо менші показники динаміки виявлялись при ВПП РС ($215,3 \pm 29,3$ м).

За загальним балом EDSS визначалась аналогічна тенденція: найбільша його динаміка, тобто покращення показників, виявлялась у хворих з РПП РС (показник динаміки — $\Delta EDSS = 0,98 \pm 0,16$ балів), менш виразною динаміка була при ВПП РС ($\Delta EDSS = 0,42 \pm 0,09$ балів).

Шкала EDSS більшою мірою відображає неврологічний статус хворого, тоді як дуже важливим є саме оцінка функціональних кондицій пацієнта. З цією метою ми використали батарею тестів MSFC, котра включає до себе тест ходьби на відстань 25 футів (близько 7,5 м) — 25 FT, тест для оцінки координації та моторики рук 9-кілочковий тест (9HPT) та аудіотест PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) [27].

Оцінюючи отримані дані у пацієнтів з РПП РС, можна відзначити достовірне покращення моторних функцій у пацієнтів I групи за тестами ходьби на 25 футів ($6,21 \pm 0,21$ — до КТ та $4,63 \pm 0,16$ — після терапії) та тестом 9 кілків ($24,35 \pm 0,24$ — до КТ, $21,56 \pm 0,19$ — після). За параметром аудіотесту PASAT також виявлено покращення показників за результатами лікування на рівні тенденції у пацієнтів I групи, ймовірно через зменшення рівня астенії (табл. 4).

Таблиця 4. Показники MSFC у пацієнтів I та II групи з рецидивуюче-ремітуючим перебігом розсіяного склерозу

Тести	I група (n = 23)		II група (n = 15)	
	до КТ	після КТ	до терапії	після терапії
25 FT	$6,21 \pm 0,72$	$4,63 \pm 0,56^*$	$6,11 \pm 0,68$	$5,33 \pm 0,11$
9HPT	$24,35 \pm 1,74$	$21,56 \pm 1,39^*$	$23,87 \pm 1,62$	$22,91 \pm 1,48$
PASAT	$37,51 \pm 4,56$	$41,87 \pm 3,71$	$35,69 \pm 4,8$	$37,75 \pm 4,35$

У пацієнтів з ВПП РС також відзначалась більш позитивна динаміка у показниках тестів 25 FT та 9НРТ у пацієнтів I групи як порівняти з II групою. Незважа-

ючи на отриману позитивну динаміку у показниках тесту PASAT до та після проведеної терапії, достовірної відмінності між I та II групою не визначено (табл. 5).

Таблиця 5. Показники MSFC у пацієнтів I та II групи з вторинно-прогресуючим перебігом розсіяного склерозу

Тести	I група (n = 10)		II група (n = 9)	
	до КТ	після КТ	до терапії	після терапії
25 FT	7,34 ± 0,81	6,51 ± 0,73	7,23 ± 0,96	7,11 ± 0,9
9НРТ	27,21 ± 3,44	25,63 ± 3,12	28,12 ± 4,20	27,42 ± 3,68
PASAT	30,21 ± 4,16	34,31 ± 3,81	31,13 ± 4,4	33,51 ± 4,65

За наявності активності патологічного процесу при РС найбільш доцільною тактикою залишається проведення пульс-терапії метилпреднізолоном. Дослідження підтвердило відомі дані, що проведення пульс-терапії надає більш вагомий результат при РРП РС як порівняти з ВПП, при якому вираженість дегенеративних змін значно більша, а здатність до адаптації, відповідно, менша. Призначення гормональної терапії може супроводжуватись різноманітними НЯ, але ретельний збір анамнестичних даних та своєчасне призначення адекватної супровідної терапії значною мірою мінімізує ризик їх розвитку. Виникнення загальної слабкості, явищ міопатичного синдрому при проведенні пульс-терапії може значною мірою погіршити очікуваний результат. Існує багата кількість засобів вазоактивної, нейропротекторної дії, які пропонують для зменшення загальної астенії. Як препарат вибору, який може попереджати розвиток «м'язових» моторних НЯ, є «Метакартин», котрий добре переноситься, зменшує явища астенії, м'язової втомлюваності та покращує загальний стан пацієнта.

Список літератури

1. Сравнительная эффективность гормональной пульс-терапии при рецидивирующем и вторично-прогредиентном типах течения рассеянного склероза с разным характером прогноза (Сообщение II. Эффективность гормональной пульс-терапии в дебютах и на рецидивирующем этапе при рецидивирующем и вторично-прогредиентном типах течения рассеянного склероза с разным характером прогноза) / Волошина Н. П., Негреба Т. В., Васильевский В. В. [и др.] // Міжнародний неврологічний журнал. 2018. № 7 (101). С. 11—16. DOI: 10.22141/2224-0713.7.101.2018.149659.
2. Disability outcomes of early cerebellar and brainstem symptoms in multiple sclerosis / Le M., Malpas C., Sharmin S. [et al.] // Multiple Sclerosis Journal. 2021. Vol. 27 (5). P. 755—766. DOI: 10.1177/1352458520926955.
3. Multiple sclerosis / Thompson A. J., Baranzini S. E., Geurts J. [et al.] // Lancet. 2018. Vol. 391, Is. 10130, P. 1622—1636. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1.
4. Волошина Н. П. Стратегии лечения рассеянного склероза: эффективность и безопасность / Н. П. Волошина, О. В. Егоркина // Укр. мед. часопис. 2012. № 4 (90). С. 32—37.
5. Аутотерапия клетками стромы костного мозга, индуцированными в нервные, больных с хроническими заболеваниями ЦНС (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона) / [Волошина Н. П., Васильевский В. В., Микулинский Ю. Е., Щегельская Е. А.] // Ukrainian Neurosurgical Journal. 2003. P. 61—66.

6. Karussis D. Therapy with mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis is ready for prime time: YES / Karussis D., Kassis I., Petrou P. // Multiple Sclerosis Journal. 2022. Vol. 28, issue 9. P. 1324—1326. DOI: 10.1177/13524585211062173

7. Волошин П. В. Нейробиологические механизмы терапевтических эффектов дистантной трансплантации эмбриональных нервных тканей при моделировании рассеянного склероза / П. В. Волошин, Т. М. Воробьева, Н. П. Волошина // Український вісник психоневрології. 2005. Т. 13, вип. 1 (42). С. 5—9.

8. T-cell apoptosis in situ in experimental autoimmune encephalomyelitis following methylprednisolone pulse therapy / J. Schmidt, R. Gold, L. Schonroch [et al.] // Brain. 2000. Vol. 123 (Pt 7). P. 1431—1441. DOI: 10.1093/brain/123.7.1431.

9. Черненко М. Е. Альбумин как показатель проницаемости гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом // Международный медицинский журнал. 2013. Т. 19. № 2 (74). С. 17—20.

10. Черненко М. Е. Матриксная металлопротеиназа-9 как показатель активности воспалительного процесса у больных рассеянным склерозом // Таврический журнал психиатрии. 2012. Т. 16. № 4 (61). С. 96—100.

11. The effect of oral and intravenous methylprednisolone treatment on subsequent relapse rate in multiple sclerosis / B. Sharrack, R. C. Hughes, R. W. Morris [et al.] // J. Neurol. Sci. 2000. No. 17. P. 73—77. DOI: 10.1016/S0022-510X(99)00304-4.

12. Негрич Т. І. Від вірогідної діагностики до ефективної терапії розсіяного склерозу / Т. І. Негрич, Б. В. Сорокін, С. К. Євтушенко // Міжнар. неврол. журнал. 2012. № 3. С. 152—158.

13. The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis / [Filipovic S. R., Drulovic J., Stojavljevic N., Levic Z.] // J. Neurol. Sci. 1997. Vol. 152 (2):147—153. DOI: 10.1016/S0022-510X(97)00159-7.

14. Gold R. Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders / R. Gold, F. Buttgerit, K. V. Toyka // J. Neuroimmunol. 2001. Vol. 117(1-2). P. 1—8. DOI: 10.1016/S0165-5728(01)00330-7.

15. Schäcke H. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids / H. Schäcke, W. D. Döcke, K. Asadullah // Pharmacol Ther. 2002. Vol. 96 (1). P. 23—43. DOI: 10.1016/S0163-7258(02)00297-8.

16. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects / Huscher D., Thiele K., Gromnica-Ihle E. [et al.] // Ann Rheum Dis. 2009. Vol. 68 (7) P. 1119—24. DOI: 10.1136/ard.2008.092163.

17. Волошина Н. П. Влияние инфекционного фактора на состояние гематоэнцефалического барьера у больных

рассеянным склерозом / Н. П. Волошина, В. В. Василовский, М. Е. Черненко // Український вісник психоневрології. 2013. Т. 21, вип. 1 (74). С. 5—7.

18. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids / Hoes J. N., van der Goes M. C., van Raalte D. H. [et al.] // *Ann Rheum Dis*. 2011. Vol. 70 (11). P. 1887—94. DOI: 10.1136/ard.2011.151464.

19. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of non-steroidal anti-inflammatory drugs / [Piper J. M., Ray W. A., Daugherty J. R., Griffin M. R.] // *Ann Intern Med*. 1991. Vol. 114 (9). P. 735—740. DOI: 10.7326/0003-4819-114-9-735.

20. Brown E. S. Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy / E. S. Brown, P. A. Chandler // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001. Vol. 3 (1):17—21. DOI: 10.4088/pcc.v03n0104.

21. Stuart F. A. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents / F. A. Stuart, T. Y. Segal, S. V. Keady // *Arch. Dis. Child*. 2005. Vol. 90(5). P. 500—506. DOI: 10.1136/adc.2003.041541.

22. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis / Panoulas V. F., Douglas K. M., Stavropoulos-Kalinoglou A. [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. 2008. Vol. 47 (1). P. 72—75. DOI: 10.1093/rheumatology/kem311.

23. Whitworth J. A. Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension // *Kidney Int*. 1987. Vol. 31(5). P. 1213—1224. DOI: 10.1038/ki.1987.131.

24. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics / by Joel G. Hardman., Lee E. Limbird., Alfred Goodman Gilman. 9th edition. New York, 1996. 1905 p.

25. Черненко М. Є. Проблема нейрогенезу в умовах терапії нейрозапального/нейродегенеративного процесу // Міжнародний медичний журнал. 2019. Т. 25, № 2 (98). С. 53—56. URI: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/161027>.

26. Dalakas M. C. Current treatment of the inflammatory myopathies // *Curr Opin Rheumatol*. 1994. Vol. 6. P. 595—601. DOI: 10.1097/00002281-199411000-00008.

27. Changes of the MS Functional Composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis / Patzold T., Schwengelbeck M., Ossege L. M. [et al.] // *Acta Neurol Scand*. 2002. Vol. 105 (3). P. 164—168. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2002.1o135.x.

References

1. Voloshina N. P., Negreba T. V., Vasilovskiy V. V., Pesotskaya K. O., Chernenko M. E. Sravnitel'naya effektivnost gormonalnoy puls-terapii pri retsidiviruyushchem i vtorichno-progrediyehtnom tipakh techeniya rasseyannogo skleroza s raznym kharakterom prognoza (Soobshcheniye II. Effektivnost gormonalnoy puls-terapii v debyutakh i na retsidiviruyushchem etape pri retsidiviruyushchem i vtorichno-progrediyehtnom tipakh techeniya rasseyannogo skleroza s raznym kharakterom prognoza) [Comparative effectiveness of hormonal pulse therapy in relapsing and secondary progressive types of multiple sclerosis with different types of prognosis (Message II. Efficacy of hormonal pulse therapy in the onset and at the relapsing stage in relapsing and secondary progressive types of multiple sclerosis with different types of prognosis)]. *Mizhnarodnyy nevrologichnyy zhurnal [International Neurological Journal]*. 2018. № 7 (101). S. 11—16. DOI: 10.22141/2224-0713.7.101.2018.149659. (In Russian).

2. Le M, Malpas C, Sharmin S, Horáková D, Havrdova E, Trojano M, Izquierdo G, Eichau S, Ozakbas S, Lugaresi A, Prat A,

Girard M, Duquette P, Larochelle C, Alroughani R, Bergamaschi R, Sola P, Ferraro D, Grammond P, Grand' Maison F, Terzi M, Boz C, Hupperts R, Butzkueven H, Pucci E, Granella F, Van Pesch V, Soysal A, Yamout BI, Lechner-Scott J, Spitaleri D, Ampapa R, Turkoglu R, Iuliano G, Ramo-Tello C, Sanchez-Menoyo JL, Sidhom Y, Gouider R, Shaygannejad V, Prevost J, Altintas A, Fragoso YD, McCombe PA, Petersen T, Slee M, Barnett MH, Vucic S, Van Der Walt A, Kalincik T. Disability outcomes of early cerebellar and brainstem symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021 Apr;27(5):755-766. doi: 10.1177/1352458520926955. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32538713.

3. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr 21;391(10130):1622-1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29576504.

4. Voloshina N. P., Egorkina O. V. Strategii lecheniya rasseyannogo skleroza: effektivnost' i bezopasnost' [Treatment strategies for multiple sclerosis: efficacy and safety]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys [Ukrainian medical journal]*. 2012. No. 4 (90). P. 32—37. (In Russian).

5. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Mikulinskiy Yu. E., Shchegel'skaya E. A. Autoterapiya kletkami stromy kostnogo mozga, indutsirovannymi v nervnyye, bol'nykh s khronicheskimi zadolevaniyami TSNS (rasseyanny skleroz, bolezni' Parkinsona) [Autotherapy with bone marrow stromal cells induced into nerve cells of patients with chronic CNS diseases (multiple sclerosis, Parkinson's disease)]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2003. P. 61—66. (In Russian).

6. Karussis D, Kassir I, Petrou P. Therapy with mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis is ready for prime time: YES. *Mult Scler*. 2022 Aug;28(9):1324-1326. doi: 10.1177/13524585211062173. PMID: 35786042.

7. Voloshin P. V., Vorob'yeva T. M., Voloshina N. P. Neyrobiologicheskiye mekhanizmy terapevticheskikh effektov distantnoy transplantatsii embrional'nykh nervnykh tkaney pri modelirovaniy rasseyannogo skleroza [Neurobiological mechanisms of therapeutic effects of distant transplantation of embryonic nerve tissues in modeling multiple sclerosis]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]*. 2005. Vol. 13, iss. 1 (42). P. 5—9. (In Russian).

8. Schmidt J, Gold R, Schönrock L, Zettl UK, Hartung HP, Toyka KV. T-cell apoptosis in situ in experimental autoimmune encephalomyelitis following methylprednisolone pulse therapy. *Brain*. 2000 Jul;123 (Pt 7):1431-41. doi: 10.1093/brain/123.7.1431. PMID: 10869055.

9. Chernenko M. E. Albumin kak pokazatel pronitsayemosti gematoentsefalicheskogo baryera u bolnykh rasseyannym sklerozom [Albumin as an indicator of blood-brain barrier permeability in patients with multiple sclerosis]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal [International Medical Journal]*. 2013. Vol. 19. No. 2 (74). P. 17—20. (In Russian).

10. Chernenko M. E. Matriksnaya metalloproteinaza-9 kak pokazatel aktivnosti vospalitel'nogo protsessa u bolnykh rasseyannym sklerozom [Matrix metalloproteinase-9 as an indicator of the activity of the inflammatory process in patients with multiple sclerosis]. *Tavricheskiy zhurnal psikhiiatrii [Tavrishesky Journal of Psychiatry]*. 2012. Vol. 16. No. 4 (61). P. 96—100. (In Russian).

11. Sharrack B, Hughes RA, Morris RW, Soudain S, Wade-Jones O, Barnes D, Brown P, Britton T, Francis DA, Perkin GD, Rudge P, Swash M, Katifi HA, Farmer S, Frankel JP. The effect of oral and intravenous methylprednisolone treatment on subsequent relapse rate in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2000

Feb 1;173(1):73-7. doi: 10.1016/s0022-510x(99)00304-4. PMID: 10675582.

12. Nehrych T. I., Sorokin B. V., Yevtushenko S. K. Vid virohidnoi diahnozyky do efektyvnoi terapii rozsiianoho sklerozu. [From probable diagnosis to effective therapy of multiple sclerosis]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal [International Journal of Neurology]*. 2012. No. 3. P. 152—158. (In Ukrainian).

13. Filipović SR, Drulović J, Stojavljević N, Lević Z. The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1997 Nov 25;152(2):147-53. doi: 10.1016/s0022-510x(97)00159-7. PMID: 9415535.

14. Gold R, Buttgerit F, Toyka KV. Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. *J Neuroimmunol*. 2001 Jul 2;117(1-2):1-8. doi: 10.1016/s0165-5728(01)00330-7. PMID: 11430999.

15. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002 Oct;96(1):23-43. doi: 10.1016/s0163-7258(02)00297-8. PMID: 12441176.

16. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, Zink A, Buttgerit F. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1119-24. doi: 10.1136/ard.2008.092163. Epub 2008 Aug 6. PMID: 18684744.

17. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Chernenko M. E. Vliyaniye infektsionnogo faktora na sostoyaniye gematoentsefalicheskogo baryera u bolnykh rasseyannym sklerozom [The influence of the infectious factor on the state of the blood-brain barrier in patients with multiple sclerosis]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]*. 2013. Vol. 21, iss. 1 (74). P. 5—7. (In Russian).

18. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, van der Zijl NJ, den Uyl D, Lems WF, Lafeber FP, Jacobs JW, Welsing PM, Diamant M, Bijlsma JW. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1887-94. doi: 10.1136/ard.2011.151464. Epub 2011 Sep 10. PMID: 21908880.

19. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med*. 1991 May 1;114(9):735-40. doi: 10.7326/0003-4819-114-9-735. PMID: 2012355.

20. Brown ES, Chandler PA. Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001 Feb;3(1):17-21. doi: 10.4088/pcc.v03n0104. PMID: 15014624; PMCID: PMC181154.

21. Stuart FA, Segal TY, Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2005 May;90(5):500-6. doi: 10.1136/adc.2003.041541. PMID: 15851433; PMCID: PMC1720409.

22. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD, Elisaf MS, Kitis GD. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jan;47(1):72-5. doi: 10.1093/rheumatology/kem311. PMID: 18077493.

23. Whitworth JA. Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension. *Kidney Int*. 1987 May;31(5):1213-24. doi: 10.1038/ki.1987.131. PMID: 3298796.

24. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* / by Joel G. Hardman., Lee E. Limbird., Alfred Goodman Gilman. 9th edition. New York, 1996. 1905 p.

25. Chernenko M. Ye. Problema neurohenezu v umovakh terapii neurozapalnoho/neirodeheneratyvnoho protsesu [The problem of neurogenesis in the conditions of therapy of the neuroinflammatory/neurodegenerative process]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal [International Medical Journal]*. 2019. Vol. 25, No. 2 (98). P. 53—56. URL: <http://dSPACE.nbuv.gov.ua/handle/123456789/161027>. (In Ukrainian).

26. Dalakas MC. Current treatment of the inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1994 Nov;6(6):595-601. doi: 10.1097/00002281-199411000-00008. PMID: 7865379.

27. Patzold T, Schwengelbeck M, Ossege LM, Malin JP, Sindern E. Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2002 Mar;105(3):164-8. doi: 10.1034/j.1600-0404.2002.1o135.x. PMID: 11886358.

Надійшла до редакції 11.09.2024

Відомості про авторів

ЧЕРНЕНКО Максим Євгенович, доктор медичних наук, виконуючий обов'язки завідувача відділу*; e-mail: mchernenko78@ukr.net

НЕГРЕБА Тетяна Валер'янівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу*; e-mail: inpn@ukr.net

ВОЛОШИНА Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу*; e-mail: proapril@ukr.net

ВАСИЛОВСЬКИЙ Віталій Вадимович, доктор медичних наук, завідувач відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи*; e-mail: vvasylovskyy72@gmail.com

ПОГУЛЯЄВА Тетяна Миколаївна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу*

* — відділ аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П. В. Волошина Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Information about the authors:

CHERNENKO Maksym, Doctor of Medical Sciences, acting Head of the Department**, e-mail: mchernenko78@ukr.net

NEGREBA Tatyana, MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher of the Department**, e-mail: inpn@ukr.net

VOLOSHYNA Natalia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Department**, e-mail: proapril@ukr.net

VASYLOVSKYI Vitalii, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system**, e-mail: vvasylovskyy72@gmail.com

POHULIAIEVA Tetiana, MD, PhD, Junior Researcher of the Department**

** — Department of Autoimmune and Degenerative Diseases of the Nervous System. Multiple sclerosis center of the State Institution "P. V. Voloshyn's Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine