

Т. В. Негреба, В. М. Кіржнер, М. Є. Черненко, Н. П. Волошина, Т. Н. Погуляєва, І. К. Волошин-Гапонов

ДИНАМІКА СПИНАЛЬНОЇ СИМПТОМАТИКИ ТА ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ ПРИ ТЕРАПІЇ ГЛЮКОКОРТИКОЇДАМИ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ (клініко-математичний аналіз)

T. V. Negreba, V. M. Kirzhner, M. Ye. Chernenko, N. P. Voloshyna, T. N. Pohuliaieva, I. K. Voloshyn-Haponov

DYNAMICS OF SPINAL SYMPTOMS AND PHYSICAL EXERTION UNDER GLUCOCORTICOID THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS (clinical-mathematical analysis)

Ключові слова: розсіяний склероз, типи перебігу, неврологічна симптоматика, глюкокортикоїди, пульс-терапія, ендолумбальне введення, математичний аналіз

Keywords: multiple sclerosis, disease course types, neurological symptoms, glucocorticoids, pulse therapy, endolumbar (intrathecal) administration, mathematical analysis

Мета. Оцінити ефективність пульс-терапії та ендолумбального введення глюкокортикоїдів у хворих із спинальними формами розсіяного склерозу при різних типах перебігу.

Обстежено 108 хворих, з них 66 (33 — з рецидивуючим перебігом (РП) та 33 — з прогресивними типами перебігу (ПТП)) отримали пульс-терапію глюкокортикоїдами (ГКТ), 42 хворих (12 — з РП та 30 — з ПТП) — ендолумбальне введення ГКТ. Середній вік хворих: з РП — $(42,3 \pm 3,2)$ роки; з ПТП: $(50,2 \pm 3,1)$ років; середній вік дебюту захворювання: при РП — $(27,9 \pm 2,9)$ років, при ПТП — $(32,9 \pm 3,6)$ роки; тривалість захворювання: при РП — $(14,1 \pm 2,6)$ років, при ПТП — $(17,3 \pm 2,8)$ років.

Методи клініко-математичного аналізу: анкетування, клінічні неврологічні, стандартний довірчий інтервал, «знаковий критерій Уїлкоксона» для пов'язаних (до/після) даних рангового/порядкового характеру, тест Мак-Немара для бінарних (0/1) дихотомічних змінних.

При РП лікування пульс-терапією глюкокортикоїдами сприяло регресу нижніх спастичних парезів, значному поліпшенню акту ходьби, збільшенню здатності долати великі відстані, покращувати фізичну активність. Ендолумбальне введення ГКТ позитивно, але диференційовано, зі значними індивідуальними акцентами, впливало на структуру нижніх парезів і тонусних порушень, а також сприяло поліпшенню ходьби та пересуванням без підтримки. Водночас нормалізація чутливих розладів, контроль сфінктерних функцій, зникнення патологічних стопних знаків та відновлення черевних рефлексів не досягли статистичної достовірності. У хворих з ПТП при двох схемах введення позитивна динаміка неврологічного статусу мала частковий незначний регрес неврологічного дефіциту та вибіркового характеру з недостатнім відновленням фізичної активності, особливо у тяжких випадках.

При проведенні дослідження доведено, що ефективність патогенетичної терапії ГКТ залежить від схеми введення (пульс-терапія, ендолумбальне введення), типу перебігу та ступеня тяжкості неврологічного дефіциту. При РП переважав повноцінний регрес клінічної симптоматики, незалежно від схеми введення. При ПТП, особливо у тяжких хворих після курсу ендолумбального введення, процес відновлення рухових, тонусних, чутливих порушень мав частковий та вибіркового характеру.

Purpose: To evaluate the efficacy of pulse therapy and endolumbar (intrathecal) administration of glucocorticoids in patients with spinal forms of multiple sclerosis across different disease courses.

A total of 108 patients were examined, including 66 (33 with a relapsing course (RC) and 33 with progressive types of course (PTC)) who received glucocorticoid pulse therapy (GCT), and 42 patients (12 with RC and 30 with PTC) who received endolumbar administration of GCT. Age: RC — (42.3 ± 3.2) years; PTC — (50.2 ± 3.1) years; mean age at disease onset: RC — (27.9 ± 2.9) years, PTC — (32.9 ± 3.6) years; disease duration: RC — (14.1 ± 2.6) years, PTC — (17.3 ± 2.8) years.

Clinical-mathematical analysis methods: questionnaires, clinical neurological assessment, standard confidence intervals; the Wilcoxon signed-rank test for paired (pre/post) ordinal data; and McNemar's test for binary (0/1) dichotomous variables.

In RC, treatment with glucocorticoid pulse therapy promoted regression of lower-limb spastic paraparesis, marked improvement in gait, increased ability to cover longer distances, and enhanced physical activity. Endolumbar administration of GCT had positive but differentiated, patient-specific effects on the pattern of lower-limb paraparesis and tone abnormalities, and also improved gait and unassisted ambulation. At the same time, normalization of sensory disturbances, sphincter control, disappearance of pathological plantar signs, and restoration of abdominal reflexes did not reach statistical significance. In patients with PTC, under both administration regimens, the positive dynamics of neurological status involved only a slight, partial regression of neurological deficit and were selective in nature, with insufficient recovery of physical activity, especially in severe cases.

The study demonstrated that the effectiveness of pathogenetic therapy with GCT depends on the administration regimen (pulse therapy vs. endolumbar administration), disease course type, and the severity of neurological deficit. In RC, a full regression of clinical symptoms predominated regardless of regimen. In PTC — particularly in severe patients after an endolumbar course — recovery of motor, tone, and sensory disturbances was partial and selective.

Актуальність проблеми діагностики та лікування розсіяного склерозу (РС) зумовлена зростанням поширеності цього захворювання, тяжким перебігом та вираженими соціально-економічними наслідками [1—3].

Пріоритетним напрямком сучасного «золотого стандарту» алгоритму купірування загострень при рецидивуючому перебігу (РП) є застосування пульс-терапії глюкокортикоїдами (ГКТ), які мають широкий спектр протизапальних та імунодепресивних властивостей [4—8].

Клінічні та епідеміологічні дослідження в Україні свідчать про зростання тяжких спинальних форм при прогресивних типах перебігу РС (ПТП), які викликають ранню та стійку інвалідизацію переважно у молодих осіб працездатного віку. Клінічна симптоматика при ПТП характеризується стійкістю, вираженістю та резистентністю до патогенетичної терапії у більшості хворих. Перевага дегенеративно-аксональних уражень над запальними традиційно обмежує показання до застосування пульс-терапії ГКТ при ПТП [9—13].

Необхідність перегляду такого необґрунтованого скептичного підходу виникла у зв'язку з новими дослідженнями, які довели здатність ГКТ гальмувати формування так званих «чорних дірок» (ділянок загибелі нейронів) та запобігати розвитку атрофії мозку. Важливо також враховувати, що при швидких темпах прогресування дегенеративно-аксональні ураження зазвичай поєднуються з аутоімуними запальними змінами різного ступеня вираженості [13].

Активність демієлінізації при швидкопрогресуючих формах РС може бути зіставною з рецидивами при РП, незважаючи на відмінності у часовому розвитку запального процесу. Це особливо чітко проявляється при вторинно-прогресивному перебігу (ВПП), що супроводжується клініко-імунологічними та клініко-морфологічними дисоціаціями [7; 11; 12; 14; 15].

Таким чином, застосування активної імуносупресивної терапії при ПТП може сприяти уповільненню прогресування та формуванню етапу стабілізації, тривалість якого є основним критерієм ефективності ГКТ [16].

Проте, при тяжких спинальних прогресивних формах РС внутрішньовенна пульс-терапія ГКТ може бути малоефективною через недостатній розвиток колатерального кровотоку в спинному мозку. Це зумовлює необхідність пошуку нових терапевтичних підходів та вдосконалення наявних методів лікування.

Значне підвищення ефективності лікування хворих зі спинальними ураженнями при РС стало можливим завдяки методу ендолюмбального введення дексаметазону шляхом спинномозкової пункції, розробленому у відділі аутоімуних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П. В. Волошина НАМН України» (далі — Відділ) [13; 17—20].

Перевага ендолюмбального введення полягає у створенні високих концентрацій гормону безпосередньо в лікворі, минаючи гематоенцефалічний бар'єр. Це, з урахуванням обмеженого простору спинномозкового каналу, є додатковим патогенетично обґрунтованим чинником, який посилює протизапальний ефект і дозволяє уникнути системних побічних реакцій, властивих внутрішньовенному застосуванню ГКТ [13].

Отже, подальша розробка та вдосконалення методів терапевтичної корекції (пульс-терапія, ендолюмбальне введення ГКТ) є актуальною як теоретичною, так і практичною проблемами, вирішення яких спонукатиме до розробки персоналізованих алгоритмів, спрямованих на купірування загострень, запобігання прогресуванню захворювання та зниження рівня ступеня інвалідизації. Вибір конкретного методу лікування має визначатися особливостями перебігу захворювання, характером прогнозу та індивідуальною відповіддю хворих на терапевтичне втручання.

Особливості перебігу спинальних форм РС вивчали за допомогою опитувальника «Оцінка клініко-анамнестичних та нейровізуалізаційних даних у хворих на розсіяний склероз до і після курсу глюкокортикостероїдної терапії», розробленого у Відділі [21].

Обстежено 108 хворих (17 чоловіків і 91 жінка), серед яких 66 (33 — з РП і 33 — з ПТП) пройшли курс пульс-терапії ГКТ і 42 (12 — з РП і 30 — з ПТП) — ендолюмбального введення ГКТ. Лікування за вказаними схемами проводили на рецидивуючому етапі при РП і на етапі прогресування при ПТП. Середній вік хворих з РП становив $(42,3 \pm 3,2)$ роки, з ПТП — $(50,2 \pm 3,1)$ років; вік дебюту при РП — $(27,9 \pm 2,9)$ років, при ПТП — $(32,9 \pm 3,6)$ роки; тривалість захворювання при РП — $(14,1 \pm 2,6)$ років, при ПТП — $(17,3 \pm 2,8)$ років.

Оцінка результатів клінічного дослідження ґрунтувалась на методах математичної статистики (стандартний довірчий інтервал Вільсона, «знаковий критерій Уїлкоксона», тест Мак-Немара), які дозволили визначити достовірні відмінності між клінічними показниками при різних типах перебігу РС [22; 23].

Достовірність одержаних результатів збільшувалась при рівні показника $p < 0,05$, проте для більш поглибленого прогностичного аналізу клінічних результатів роботи рівень потенційної достовірності був обраний в межах 0,05—0,10. Тенденція до достовірності оцінювалась в межах від 0,10 до 0,20. Використання зазначених диференційованих порогів достовірності дозволяє виділяти не тільки «статистично значущі» ефекти, а й тенденції, що важливо у дослідженнях з малими вибірками або сильною міжіндивідуальною варіабельністю. Слід також враховувати, що при $p > 0,10$ результат не можна вважати достовірним у класичному достовірному значенні, він скоріше вказує на імовірний гіпотетичний ефект після лікування, що потребує подальшої перевірки при більш масштабних дослідженнях.

«Знаковий критерій Уїлкоксона» є непараметричним методом, застосовується для пов'язаних вибірок, що мають порядкову (рангову) природу та передбачають його зміни під впливом лікування. У наших дослідженнях критерій Уїлкоксона використовувався для оцінки ступеня тяжкості нижніх пірамідних монопарезів, порушень м'язового тону за спастичним типом у ногах, подолання різних за довжиною відстаней, порушень акту ходьби, динаміки EDSS.

Тест Мак-Немара застосовували з метою оцінки статистичної значущості відмінностей у залежних вибірках. За допомогою цього тесту обчислювали рівень достовірності для дихотомічної ознаки в бінарному форматі (0 — відсутність та 1 — наявність ознаки) для показників неврологічного статусу (наявність патологічних стопних знаків, відсутність черевних рефлексів, розлади функції тазових органів, порушення больової чутливості, фізичні навантаження).

Вивчали також порівняльну динаміку клінічних показників до та після проведення пульс-терапії та ендолюмбального введення ГКТ.

При РП під впливом курсу пульс-терапії ГКТ у частини хворих відновлювалась сила в ногах, зменшувалась кількість хворих з помірними нижніми парапарезами на тлі відсутності змін кількості тяжких та легких парапарезів (табл. 1).

У хворих з РП до курсу ендолюмбального введення ГКТ виявлено достовірне превалювання помірних нижніх парапарезів над тяжкими та, особливо, легкими. Після курсу значно збільшилась кількість хворих з легкими ($p < 0,05$), зменшилась з помірними ($p > 0,05$) і зникла з тяжкими нижніми парапарезами (див. табл. 1).

У більшості хворих обох груп з РП перед курсами ГКТ переважала легка та помірна спастична гіпертонія, а у третини хворих порушень м'язового тону не виявлено. Під впливом лікування суттєвих позитивних змін у структурі тонусних порушень при обох схемах введення не виявлено, за винятком тенденції до достовірного збільшення кількості хворих з нормалізацією м'язового тону після курсу пульс-терапії ГКТ (див. табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка спинальної симптоматики до та після курсів пульс-терапії та ендолюмбального введення ГКТ при рецидивуючому перебігу РС

Показник	Пульс-терапія (n = 33)		Ендолюмбальне введення (n = 12)	
	до курсу	після курсу	до курсу	після курсу
Відсутність парезів	—	33,3 ± 8,2 ^{7, 8)}	8,3 ± 7,9	8,3 ± 7,9 ^{7, 8)}
Монопарез нижньої кінцівки	30,3 ± 7,9 ¹⁾	12,1 ± 8,2 ¹⁾	—	—
Нижній парапарез:				
легкий	33,3 ± 8,2 ³⁾	36,4 ± 8,4	8,3 ± 7,9 ^{2, 3)}	58,4 ± 14,2 ²⁾
помірний	33,3 ± 8,2 ^{4, 5)}	15,2 ± 6,3 ⁴⁾	58,4 ± 14,2 ⁵⁾	33,3 ± 13,6
тяжкий	3,0 ± 2,9 ⁶⁾	3,0 ± 2,9	25,0 ± 12,5 ⁶⁾	—
латералізація парезів	48,5 ± 8,7	60,6 ± 14,4	50,0 ± 14,4	50,0 ± 14,4
Порушення м'язового тону за спастичним типом:				
відсутність	36,4 ± 8,3	51,5 ± 8,7	33,3 ± 13,6	41,6 ± 14,2
легке	27,3 ± 7,7	24,3 ± 7,4	33,3 ± 13,6	33,3 ± 13,6
помірне	30,3 ± 7,9	21,2 ± 7,1	16,7 ± 10,7	25,0 ± 12,5
тяжке	6,0 ± 4,2	3,0 ± 2,9	16,7 ± 10,7	—
Порушення больової чутливості:				
відсутність	45,4 ± 8,7	57,5 ± 8,6	41,6 ± 14,2	66,7 ± 13,6
за провідниковим типом	30,3 ± 7,9	24,3 ± 7,4 ⁹⁾	25,0 ± 12,5	8,3 ± 7,9 ⁹⁾
за сегментарним типом	24,3 ± 7,4	18,2 ± 6,7	33,4 ± 13,6	25,0 ± 12,5
Наявність патологічних стопних знаків	75,7 ± 7,5	72,7 ± 7,7	75,0 ± 12,3	75,0 ± 12,3
Сфінктерні порушення	60,6 ± 8,5	48,5 ± 8,7	58,3 ± 14,2	58,3 ± 14,6
Відсутність черевних рефлексів	75,7 ± 7,5	72,7 ± 7,7	75,0 ± 12,3	75,0 ± 12,3

Примітки: Тут і далі: n — кількість хворих; показники наведено у форматі ($M \pm m$) %, де M — середнє значення показника; m — середньоквадратичне відхилення показника. Достовірне превалювання ($p < 0,05$): ¹⁾ — монопарезу нижньої кінцівки до курсу пульс-терапії ГКТ; ²⁾ — легких нижніх парапарезів після курсу ендолюмбального введення ГКТ; ³⁾ — легких нижніх парапарезів до курсу пульс-терапії ГКТ на відміну від ендолюмбального введення ГКТ; ⁴⁾ — помірних нижніх парапарезів до курсу пульс-терапії ГКТ; ⁵⁾ — помірних нижніх парапарезів при ендолюмбальному введенні на відміну від пульс-терапії до курсу ГКТ; ⁶⁾ — тяжких нижніх парапарезів при ендолюмбальному введенні на відміну від пульс-терапії до курсу ГКТ; ⁷⁾ — відновлення сили в ногах після курсу пульс-терапії ГКТ; ⁸⁾ — відсутності парезів після курсу пульс-терапії ГКТ на відміну від ендолюмбального введення ГКТ; ⁹⁾ — порушень больової чутливості за провідниковим типом після курсу пульс-терапії ГКТ на відміну від ендолюмбального введення ГКТ

У хворих з ПТП, на відміну від РП, при аналізі спинальної симптоматики як до, так і після курсу ГКТ, на тлі значної латералізації виявлено превалювання тяжких пірамідних нижніх парапарезів.

До початку лікування виявлені поодинокі випадки монопарезів та легких парапарезів при пульс-терапії, їх відсутність та достовірне превалювання тяжких парапарезів при ендоліумбальному введенні ГКТ. Після курсу відзначено незначну позитивну динаміку у структурі парапарезів при ендоліумбальному введенні з достовірним збільшенням хворих з помірними

парапарезами та появою легких парапарезів (табл. 2). При ПТП до курсу ГКТ, особливо при ендоліумбальному введенні, переважали тяжкі порушення м'язового тону ($p < 0,05$). Після курсу ГКТ відбулася часткова та вибіркова реорганізація структури тонусних порушень з переважанням відсутності спастичної гіпертонії при пульс-терапії ($p < 0,05$), появою хворих з легкою спастичною гіпертонією та достовірним збільшенням кількості осіб з помірними порушеннями м'язового тону при ендоліумбальному введенні (див. табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка спинальної симптоматики до і після курсу пульс-терапії та ендоліумбального введення ГКТ при прогресивних типах перебігу РС

Показник	Пульс-терапія (n = 33)		Ендоліумбальне введення (n = 30)	
	до курсу	після курсу	до курсу	після курсу
Монопарез нижньої кінцівки	6,0 ± 4,2	6,0 ± 4,2	—	—
Нижній парапарез:				
легкий	12,2 ± 5,7	15,2 ± 6,2	—	13,3 ± 6,2
помірний	15,2 ± 6,2	21,2 ± 7,1 ¹⁾	16,7 ± 6,8	36,7 ± 8,8 ¹⁾
тяжкий	66,4 ± 8,2 ²⁾	57,4 ± 8,6	83,3 ± 6,8 ²⁾	50,0 ± 9,1
латералізація парезів	72,7 ± 7,7	69,7 ± 7,9	73,3 ± 8,1	76,7 ± 7,7
Порушення м'язового тону за спастичним типом:				
відсутність	15,2 ± 6,2 ³⁾	21,2 ± 7,1 ⁴⁾	3,3 ± 3,2 ³⁾	6,6 ± 4,5 ⁴⁾
легке	30,3 ± 7,9	24,2 ± 7,4	—	20,0 ± 7,3
помірне	18,2 ± 6,7	21,2 ± 7,1 ⁵⁾	33,4 ± 8,6	40,0 ± 8,9 ⁵⁾
тяжке	36,3 ± 8,3 ⁷⁾	33,4 ± 8,2	63,3 ± 8,8 ^{6,7)}	33,4 ± 8,6 ⁶⁾
Порушення больової чутливості:				
відсутність порушень	60,6 ± 8,5 ⁹⁾	60,6 ± 8,5	20,0 ± 7,3 ^{8,9)}	43,3 ± 9,0 ⁸⁾
за провідниковим типом	12,2 ± 5,7 ¹⁰⁾	12,2 ± 5,7 ¹¹⁾	36,7 ± 8,8 ¹⁰⁾	30,0 ± 8,4 ¹¹⁾
за сегментарним типом	27,2 ± 7,7	27,2 ± 7,7	43,3 ± 9,0	26,7 ± 8,1
Наявність патологічних стопних знаків	96,9 ± 3,0	96,9 ± 3,0	96,9 ± 3,2	96,9 ± 3,2
Сфінктерні порушення	90,9 ± 5,0	90,9 ± 5,0	93,3 ± 4,6	93,3 ± 4,6
Відсутність черевних рефлексів	96,9 ± 3,0	96,9 ± 3,0	86,6 ± 6,2	86,6 ± 6,2

Примітки. Достовірне превалювання ($p < 0,05$): ¹⁾ — помірних нижніх парапарезів після курсу ендоліумбального введення проти пульс-терапії ГКТ; ²⁾ — тяжких нижніх парапарезів до лікування у хворих групи ендоліумбального введення проти хворих групи пульс-терапії ГКТ; ³⁾ — відсутності порушень м'язового тону за спастичним типом у хворих до курсу пульс-терапії на відміну від хворих групи ендоліумбального введення ГКТ; ⁴⁾ — відсутності порушень м'язового тону за спастичним типом після курсу пульс-терапії на відміну від хворих до курсу ендоліумбального введення ГКТ; ⁵⁾ — помірних порушень м'язового тону за спастичним типом після курсу ендоліумбального введення ГКТ; ⁶⁾ — тяжких порушень м'язового тону за спастичним типом до курсу ендоліумбального введення ГКТ; ⁷⁾ — тяжких порушень м'язового тону за спастичним типом до курсу ендоліумбального введення проти хворих групи пульс-терапії ГКТ; ⁸⁾ — відсутності порушень больової чутливості після курсу ендоліумбального введення ГКТ; ⁹⁾ — відсутності порушень больової чутливості до курсу пульс-терапії над ендоліумбальним введенням ГКТ; ¹⁰⁾ — порушень больової чутливості за провідниковим типом до курсу ендоліумбального введення проти пульс-терапії ГКТ; ¹¹⁾ — превалювання порушень больової чутливості за провідниковим типом після курсу ендоліумбального введення над пульс-терапією ГКТ

Аналіз рівнів достовірності відмінностей для ступеня тяжкості нижніх парапарезів та порушень м'язового тону за спастичним типом у ногах при двох схемах введення ГКТ проводили за допомогою критерія Уїлкоксона. Залежно від ступеня тяжкості нижнього парапарезу та спастичної гіпертонії в ногах (легкої, помірної, тяжкої), що мають три взаємовиключні рівні, умовно надавалися ваги з подальшим формуванням узагальненої ознаки при сумарній зазначених станів. До отриманої уза-

гальненої ознаки застосовували критерій Уїлкоксона, призначений для зіставлення показників, виміряних у двох різних умовах (до і після курсу ГКТ) на тій самій вибірці.

Результати проведеного математичного аналізу свідчать про те, що після лікування ГКТ отримано суттєву достовірну позитивну динаміку у вигляді регресу нижніх парапарезів різного ступеня тяжкості та спастичної гіпертонії в ногах, незалежно від схеми введення та типу перебігу РС (табл. 3).

Таблиця 3. Достовірні відмінності між показниками при пульс-терапії та ендолюмбальному введенні ГКТ у хворих із різними типами перебігу розсіяного склерозу (за критерієм Уїлкоксона)

Показник	Рівень достовірності (<i>p</i>) за критерієм Уїлкоксона			
	пульс-терапія при РП	ендолюмбальне введення при РП	пульс-терапія при ПТП	ендолюмбальне введення при ПТП
Нижній парапарез	0,0500	0,0040	0,0020	0,0005
Порушення м'язового тону за спастичним типом в нижніх кінцівках	0,0020	0,0050	0,001	0,0001
Особливості ходьби	0,0200	0,0300	0,0080	0,0050
Подолання відстані без відпочинку	0,0010	0,0200	0,0001	0,0001

При РП порушення больової чутливості за провідниковим або сегментарним типами до курсу пульс-терапії спостерігалися у $(54,6 \pm 7,6)$ % хворих и не зазнавали суттєвої динаміки $(42,5 \pm 7,0)$ % під впливом курсу ГКТ ($p > 0,05$). Ендолюмбальне введення сприяло нормалізації чутливих порушень: $(58,4 \pm 13,0)$ % до курсу та $(32,3 \pm 10,2)$ % хворих після курсу, внаслідок достовірного регресу провідникових розладів (див. табл. 1).

При ПТП порушення больової чутливості у хворих, які отримали курс пульс-терапії, спостерігалися порівняно рідко та не зазнавали динаміки під впливом лікування $(39,4 \pm 6,7)$ %. У хворих перед проведенням ендолюмбального введення чутливі порушення спостерігалися у 2 рази частіше, ніж перед курсом пульс-терапії, та їх частота під впливом лікування достовірно знижувалася: з $(80,0 \pm 8,9)$ % до $(56,7 \pm 8,2)$ % завдяки регресу сегментарних розладів чутливості (див. табл. 2). Отже, під впливом курсу ендолюмбального введення ГКТ

процес відновлення порушень чутливості у хворих із спинальними ураженнями при РС відбувався швидше.

Незначну позитивну динаміку тільки після курсу пульс-терапії ГКТ при РП зазнавали хворі із сфінктерними порушеннями ($p > 0,05$), тоді як частота наявності патологічних стопних знаків і відсутності черевних рефлексів до і після пульс-терапії та ендолюмбального введення ГКТ не мали суттєвих відмінностей.

Для обох схем лікування при ПТП отримана стабільно висока частота зустрічаємості вивчаємих показників, які не зазнавали позитивної динаміки під впливом ГКТ. Згідно з тестом Мак-Немара, для порушень больової чутливості, наявності патологічних стопних знаків, сфінктерних розладів, відсутності черевних рефлексів під впливом курсу пульс-терапії та ендолюмбального введення ГКТ для різних типів перебігу РС достовірних відмінностей не виявлено (табл. 4).

Таблиця 4. Достовірність відмінностей між показниками при пульс-терапії та ендолюмбальному введенні ГКТ у хворих із різними типами перебігу розсіяного склерозу (за тестом Мак-Немара)

Показник	Рівень достовірності (<i>p</i>), за тестом Мак-Немара			
	пульс-терапія при РП	ендолюмбальне введення при РП	пульс-терапія при ПТП	ендолюмбальне введення при ПТП
Порушення больової чутливості	1,0000	0,7600	1,0000	0,0900
Наявність патологічних стопних знаків	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Сфінктерні порушення	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Відсутність черевних рефлексів	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000

При РП переважна більшість хворих, яким проводили курс пульс-терапії, пересувалась самостійно, без сторонньої підтримки. До проведення курсу самостійна ходьба достовірно превалювала над ходьбою із односторонньою підтримкою. Під впливом курсу кількість хворих, які пересувались із односторонньою підтримкою, зменшилась вдвічі ($p > 0,05$), а із самостійною ходьбою — незначно збільшилась (табл. 5).

До курсу ендолюмбального введення ГКТ при РП, на відміну від пульс-терапії, структура порушень рухового стереотипу мала суттєві відмінності: у групі ендолюмбального введення була більша кількість хворих, які пересувались із двосторонньою під-

тримкою, і менше хворих із самостійною ходьбою. Після курсу лікування отримано суттєву позитивну динаміку з нормалізацією рухового стереотипу, зникненням порушень ходьби, що потребують двосторонньої підтримки, та самостійною ходьбою у переважній більшості хворих (див. табл. 5).

При ПТП, на відміну від РП, у більшості хворих як до, так і після курсу пульс-терапії ГКТ, без суттєвої динаміки виявлені різнобічні порушення рухового стереотипу із превалюванням односторонньої і двосторонньої підтримки та ходьби за допомогою ходунків; користування інвалідним візком — в поодиноких випадках (табл. 6).

Таблиця 5. Особливості порушень акту ходьби до і після пульс-терапії та ендолюмбального введення ГКТ при рецидивуючому перебігу розсіяного склерозу

Показник	Пульс-терапія (n = 33)		Ендолюмбальне введення (n = 12)	
	до курсу	після курсу	до курсу	після курсу
Самостійна	75,7 ± 7,5 ¹⁾	87,9 ± 5,7 ²⁾	50,0 ± 14,4 ³⁾	83,3 ± 10,7 ³⁾
З односторонньою підтримкою	24,3 ± 7,5 ¹⁾	12,1 ± 5,7 ²⁾	25,0 ± 12,5	16,7 ± 10,7
З двосторонньою підтримкою	—	—	25,0 ± 12,5 ⁴⁾	—
За допомогою ходунків	—	—	—	—
Користування інвалідним візком	—	—	—	—

Примітка. Достовірне превалювання ($p < 0,05$): ¹⁾ — хворих із самостійною ходьбою над хворими, що потребують односторонньої підтримки, до курсу пульс-терапії; ²⁾ — хворих із самостійною ходьбою над хворими, що потребують односторонньої підтримки, після курсу пульс-терапії; ³⁾ — хворих з самостійною ходьбою без підтримки після ендолюмбального введення ГКТ; ⁴⁾ — зникнення порушень ходьби, що потребують двосторонньої підтримки, після курсу ендолюмбального введення ГКТ

Таблиця 6. Особливості порушень акту ходьби до і після пульс-терапії та ендолюмбального введення ГКТ при прогресивних типах перебігу розсіяного склерозу

Ходьба	Пульс-терапія (n = 33)		Ендолюмбальне введення (n = 30)	
	до курсу	після курсу	до курсу	після курсу
Самостійна	15,2 ± 6,2	24,2 ± 7,4	6,6 ± 4,5	13,3 ± 6,2
З односторонньою підтримкою	42,4 ± 8,6 ²⁾	42,4 ± 8,6	16,7 ± 6,8 ^{1, 2)}	30,0 ± 8,3 ¹⁾
З двосторонньою підтримкою	21,2 ± 7,1	18,2 ± 6,7	30,0 ± 8,3	20,0 ± 7,3
За допомогою ходунків	18,2 ± 6,7	12,2 ± 5,7	13,3 ± 6,2	6,6 ± 4,5
Користування інвалідним візком	3,0 ± 2,9 ³⁾	3,0 ± 2,9 ⁴⁾	33,4 ± 8,6 ³⁾	30,0 ± 8,3 ⁴⁾

Примітка. Достовірне превалювання ($p < 0,05$): ¹⁾ — ходьби з односторонньою підтримкою після курсу ендолюмбального введення ГКТ; ²⁾ — ходьби з односторонньою підтримкою до курсу пульс-терапії над ендолюмбальним введенням ГКТ; ³⁾ — користування інвалідним візком до курсу ендолюмбального введення над пульс-терапією ГКТ; ⁴⁾ — користування інвалідним візком після курсу ендолюмбального введення над пульс-терапією ГКТ

У хворих із ПТП до курсу лікування у групі, де передбачалося ендолюмбальне введення ГКТ, була більша кількість (до третини) хворих, які використовували інвалідний візок, і менша кількість хворих, що пересувалися із односторонньою підтримкою. Після курсу ендолюмбального введення в змінах рухового стереотипу відбулась деяка позитивна перебудова — збільшення кількості хворих, які пересувалися із односторонньою підтримкою ($p < 0,05$), та з самостійною ходьбою ($p > 0,05$) (див. табл. 6).

Для оцінки акту ходьби (самостійна, з однією двосторонньою підтримкою, за допомогою ходунків та інвалідного візка) застосовували критерій Уїлкоксона. У рамках цього методу було сформовано узагальнений вектор станів у вигляді суми всіх можливих п'яти варіантів особливостей акту ходьби з монотонно зростаючими вагами. Це дало змогу з високим рівнем достовірності оцінити спрямованість позитивної динаміки рухового стереотипу під впливом пульс-терапії та ендолюмбального введення ГКТ (див. табл. 3; 4).

Одним із важливих критеріїв рухових порушень при РС є подолання відстаней різної довжини під впливом ГКТ та їх динаміка при двох схемах введення.

При РП до лікування більшість хворих долали відстань в діапазоні от 300—500 метрів до 1 км; після курсу пульс-терапії — практично всі хворі долали без відпочинку понад 1 км при самостійній ходьбі без підтримки (табл. 7).

Таблиця 7. Динаміка подолання відстані без відпочинку до і після курсів пульс-терапії та ендолюмбального введення ГКТ при рецидивуючому перебігу РС

Показник	Пульс-терапія (n = 33)		Ендолюмбальне введення (n = 12)	
	до курсу	після курсу	до курсу	після курсу
50 м	3,0 ± 2,9	—	—	—
100—200 м	15,2 ± 6,2 ¹⁾	3,0 ± 2,9 ¹⁾	16,7 ± 10,7	—
300—500 м	27,3 ± 7,7 ²⁾	3,0 ± 2,9 ²⁾	50,0 ± 14,4	25,0 ± 12,5
до 1 км	42,4 ± 8,6 ³⁾	27,3 ± 7,7 ³⁾	25,0 ± 12,5	41,7 ± 14,2
понад 1 км	12,1 ± 5,7 ⁴⁾	66,7 ± 8,2 ⁴⁾	8,3 ± 7,9 ⁵⁾	33,3 ± 13,6 ⁵⁾

Примітки. Достовірне превалювання ($p < 0,05$) подолання без відпочинку відстані: ¹⁾ 100—200 м, ²⁾ 300—500 м, ³⁾ до 1 км — до курсу пульс-терапії ГКТ; ⁴⁾ понад 1 км — після курсу пульс-терапії ГКТ; ⁵⁾ понад 1 км — після курсу ендолюмбального введення ГКТ

До курсу ендоліумбального введення ГКТ більшість хворих з РП була здатна подолати без відпочинку відстані в діапазоні від 300 м до 1 км. Після курсу ендоліумбального введення ГКТ відбулась позитивна структурна перебудова у групах хворих, що долали різні відстані (див. табл. 7).

При ПТП до курсу пульс-терапії ГКТ практично всі хворі долали короткі відстані (від 50 м до 300—500 м), один хворий користувався інвалідним візком. Після курсу ГКТ відбулася вибіркова часткова позитивна перебудова у подоланні різних відстаней ($p > 0,05$) (табл. 8).

При ПТП до курсу ендоліумбального введення ГКТ хворі, які пересувались за допомогою однієї двосторонньої підтримки і ходунків, могли подолати лише короткі відстані (від 50 м до 500 м). Вплив курсу ГКТ справив позитивний ефект на групу хворих, що долали відстань у 50 м ($p > 0,05$), та з'явилася нова численна група хворих, що долали відстань до 1 км (див. табл. 8). До курсу ендоліумбального введення ГКТ 10 хворих користувались інвалідним візком, після курсу — 9 хворих.

Для оцінки подолання різних за довжиною відстаней (50 м, 100—200 м, 300—500 м, до 1 км, понад 1 км) застосовували критерій Уїлкоксона, який показав високий рівень достовірних відмінностей під впливом лікування глюкокортикоїдами за різними схемами. При аналізі використано п'ять взаємовиключних градацій, яким умовно надавали ваги (від 1 до 5). В результаті для кожного хворого отримували єдиний індекс, що набував значення від 1 до 5, зміни якого відображали вплив лікування (див. табл. 8).

Таблиця 8. Динаміка подолання відстані без відпочинку до і після курсів пульс-терапії та ендоліумбального введення ГКТ при прогредієнтних типах перебігу РС

Показник	Пульс-терапія ($n = 32$)		Ендоліумбальне введення ($n = 30$)	
	до курсу	після курсу	до курсу ($n = 20$)	після курсу ($n = 21$)
50 м	21,9 ± 7,3	18,8 ± 6,9 ⁵⁾	35,0 ± 12,8 ³⁾	3,3 ± 3,2 ^{3, 5)}
100—200 м	25,0 ± 7,6 ¹⁾	6,2 ± 4,3 ^{1, 6)}	30,0 ± 10,2	33,3 ± 10,2 ⁶⁾
300—500 м	46,9 ± 8,8	37,5 ± 8,5	35,0 ± 12,8	28,5 ± 9,8
До 1 км	6,2 ± 4,3 ²⁾	18,8 ± 6,9 ²⁾	—	33,3 ± 10,2 ⁴⁾
Понад 1 км	—	6,2 ± 4,3	—	—

Примітки. Достовірне превалювання ($p < 0,05$) подолання без відпочинку відстані: ¹⁾ 100—200 м до курсу пульс-терапії ГКТ; ²⁾ до 1 км після курсу пульс-терапії ГКТ; ³⁾ до 50 м до курсу ендоліумбального введення ГКТ; ⁴⁾ до 1 км після курсу ендоліумбального введення ГКТ; ⁵⁾ до 50 м після пульс-терапії над ендоліумбальним введенням ГКТ; ⁶⁾ 100—200 м після ендоліумбального введення над пульс-терапією ГКТ

Одним із критеріїв ефективності лікування під впливом пульс-терапії та ендоліумбального введення ГКТ було виконання різних фізичних навантажень (підняття та перенесення важких речей до 5 кг, систематичні заняття лікувальною фізичною культурою (ЛФК), прибирання квартири, самостійна купівля продуктів в магазині, самостійне купання під душем / у ванні, ходьба сходами, нахили, присідання навпочіпки), які у більшості хворих при РП і ПТП мали суттєву позитивну динаміку (табл. 9; 10).

Таблиця 9. Динаміка фізичних навантажень до і після курсу пульс-терапії та ендоліумбального введення ГКТ при рецидивуючому перебігу розсіяного склерозу

Показник	Пульс-терапія* ($n = 33$)		Ендоліумбальне введення** ($n = 12$)	
	до курсу	після курсу	до курсу	після курсу
Підняття та перенесення важких речей	51,5 ± 8,7 ¹⁾	96,9 ± 5,0 ¹⁾	25,0 ± 12,5 ²⁾	75,0 ± 12,5 ²⁾
Систематичні заняття ЛФК	75,1 ± 7,5 ¹⁾	90,9 ± 5,0 ¹⁾	75,0 ± 12,5	91,7 ± 7,9
Прибирання квартири	75,1 ± 7,5 ¹⁾	96,9 ± 3,0 ¹⁾	41,7 ± 14,2 ²⁾	91,7 ± 7,9 ²⁾
Купівля продуктів в магазині	75,1 ± 7,5 ¹⁾	96,9 ± 3,0 ¹⁾	58,4 ± 14,2 ²⁾	100,0 ± 0,0 ²⁾
Самостійне купання під душем / у ванні	84,8 ± 7,5 ¹⁾	100,0 ± 0,0 ¹⁾	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
Ходьба сходами	90,9 ± 5,0	100,0 ± 0,0	91,7 ± 7,9	100,0 ± 0,0
Нахили	72,7 ± 7,7 ¹⁾	100,0 ± 0,0 ¹⁾	91,7 ± 7,9	100,0 ± 0,0
Присідання навпочіпки	39,4 ± 8,5 ¹⁾	84,8 ± 6,2 ¹⁾	33,3 ± 13,6 ²⁾	100,0 ± 0,0 ²⁾

Примітки. Достовірне превалювання ($p < 0,05$): ¹⁾ — підняття та перенесення важких речей, систематичних занять ЛФК, прибирання квартири, купівлі продуктів в магазині, самостійного купання під душем / у ванні, нахилів, присідань навпочіпки — після курсу пульс-терапії ГКТ; ²⁾ — підняття та перенесення важких речей, прибирання квартири, купівлі продуктів в магазині, присідань навпочіпки — після курсу ендоліумбального введення ГКТ

Таблиця 10. Динаміка фізичних навантажень до і після курсу пульс-терапії та ендолюмбального введення ГКТ при прогресивних типах перебігу розсіяного склерозу

Показник	Пульс-терапія (n = 33)		Ендолюмбальне введення (n = 30)	
	до курсу	після курсу	до курсу	після курсу
Підняття та перенесення важких речей	15,2 ± 6,2 ¹⁾	36,4 ± 8,4 ¹⁾	16,7 ± 6,8 ²⁾	53,4 ± 9,16 ²⁾
Систематичні заняття ЛФК	48,5 ± 13,9	57,6 ± 8,6	50,0 ± 9,1	56,6 ± 9,0
Прибирання квартири	30,3 ± 7,9 ¹⁾	51,5 ± 8,7 ¹⁾	30,0 ± 8,3	46,7 ± 9,1
Купівля продуктів в магазині	39,4 ± 8,5 ^{1, 3)}	60,6 ± 8,3 ¹⁾	16,7 ± 6,8 ^{2, 3)}	46,7 ± 9,1 ²⁾
Самостійне купання під душем / у ванні	60,6 ± 8,5	75,7 ± 7,5	43,3 ± 9,0	56,6 ± 9,0
Ходьба сходами	78,8 ± 7,1 ³⁾	81,8 ± 6,7 ⁴⁾	46,7 ± 9,1 ³⁾	56,6 ± 9,0 ⁴⁾
Нахили	42,4 ± 8,6 ¹⁾	66,6 ± 8,2 ¹⁾	43,3 ± 9,0	56,6 ± 9,0
Присідання навпочіпки	15,2 ± 6,2 ¹⁾	33,4 ± 8,2 ¹⁾	20,0 ± 7,3 ²⁾	50,0 ± 9,1 ²⁾

Примітки. Достовірне превалювання ($p < 0,05$): ¹⁾ — підняття та перенесення важких речей, прибирання квартири, самостійної купівлі продуктів в магазині, нахилів, присідань навпочіпки після курсу пульс-терапії ГКТ; ²⁾ — підняття та перенесення важких речей, самостійної купівлі продуктів в магазині, присідання навпочіпки після курсу ендолюмбального введення ГКТ; ³⁾ — самостійної купівлі продуктів в магазині, самостійної ходьби сходами до курсу пульс-терапії проти курсу ендолюмбального введення ГКТ; ⁴⁾ — самостійної ходьби сходами після курсу пульс-терапії проти курсу ендолюмбального введення ГКТ

Результати аналізу за тестом Мак-Немара свідчать про те, що під впливом пульс-терапії отримано значну позитивну динаміку при виконанні фізичних на-

вантажень з високими рівнями достовірності, за винятком ходьби сходами при РП і ПТП, систематичних занять ЛФК, нахилів при ПТП (табл. 11).

Таблиця 11. Достовірні відмінності між показниками при пульс-терапії та ендолюмбальному введенні ГКТ у хворих із різними типами перебігу розсіяного склерозу (за тестом Мак-Немара)

Показник	Рівень достовірності (p), за тестом Мак-Немара			
	пульс-терапія при РП	ендолюмбальне введення при РП	пульс-терапія при ПТП	ендолюмбальне введення при ПТП
Підняття та перенесення важких речей	0,0003	0,0400	0,0200	0,0030
Систематичні заняття ЛФК	0,0500	0,6200	0,2500	0,4800
Прибирання квартири	0,0100	0,0400	0,0100	0,1300
Купівля продуктів в магазині	0,0100	0,0500	0,0200	0,0080
Самостійне купання під душем / у ванні	0,0500	0,0800	0,0700	0,1300
Ходьба сходами	0,2500	0,2500	1,0000	0,4800
Нахили	0,0080	1,0000	0,0100	0,1300
Присідання навпочіпки	0,0003	0,0100	0,0080	0,0080

Для ряду показників при ендолюмбальному введенні, згідно з тестом Мак-Немара, отримано диференційоване зниження рівня достовірності між хворими з різними типами перебігу. Відсутність достовірних відмінностей виявлена для показників «систематичні заняття ЛФК» і «ходьба сходами» при РП і ПТП; «прибирання квартири», «нахили» і «самостійне купання під душем / у ванні» — тільки при ПТП (див. табл. 11).

Під впливом курсів ГКТ за різними схемами отримана часткова та вибіркова позитивна дина-

міка неврологічного статусу із зниженням балів у всіх досліджуваних групах при всіх типах перебігу, що не досягло достовірних відмінностей. Достовірне зниження балів відбувалось тільки після курсу пульс-терапії при РП, тоді як при ПТП — тільки тенденція до достовірності. Слід відзначити, що до і після ендолюмбального введення бали за шкалою EDSS були вище, ніж у хворих, які отримували курс пульс-терапії та мали тенденцію до достовірності при різних типах перебігу РС (табл. 12; 13).

Таблиця 12. Динаміка балів за шкалою EDSS до і після курсів введення ГКТ за різними схемами при рецидивуючому перебігу розсіяного склерозу

Тип перебігу	Пульс-терапія (n = 33)		Ендолюмбальне введення (n = 12)	
	до курсу	після курсу	до курсу	після курсу
РП	3,3 ± 0,3 ^{1, 2)}	2,4 ± 0,2 ^{1, 3)}	4,3 ± 0,6 ²⁾	3,6 ± 0,6 ³⁾

Примітки. Превалювання ($p < 0,05$) при РП: ¹⁾ — балів до курсу пульс-терапії ГКТ; ²⁾ — балів до курсу ендолюмбального введення над балами до курсу пульс-терапії ГКТ; ³⁾ — балів після курсу ендолюмбального введення над балами після курсу пульс-терапії ГКТ

Таблиця 13. Динаміка балів за шкалою EDSS до і після курсів введення ГКТ за різними схемами при прогресивних типах перебігу розсіяного склерозу

Тип перебігу	Пульс-терапія (n = 33)		Ендолюмбальне введення (n = 30)	
	до курсу	після курсу	до курсу	після курсу
ПТП	5,3 ± 0,3 ¹⁾	4,8 ± 0,5 ²⁾	6,4 ± 0,4 ¹⁾	5,9 ± 0,5 ²⁾

Примітки. Превалювання ($p < 0,05$) при ПТП: ¹⁾ — балів до курсу ендолюмбального введення над балами до курсу пульс-терапії ГКТ; ²⁾ — балів після курсу ендолюмбального введення над балами після курсу пульс-терапії ГКТ

Отже, аналіз динаміки неврологічного дефіциту у досліджуваних групах хворих під впливом курсів пульс-терапії та ендолюмбального введення ГКТ в кожній функціональній системі виявив як загальні закономірності, так і суттєві відмінності, що дозволило виявити «добре» та «погано» керовані залежності при різних типах перебігу РС. При пірамідному синдромі зворотного розвитку, в першу чергу, відзначено щодо порушення тону за спастичним типом, тоді як відновлення сили в ногах залежало від тяжкості парезів. Дуже ефективно відновлювалися патологічний стереотип ходьби та подолання більш відстаней, фізичні навантаження. Вкрай рідко зворотному розвитку піддавалися патологічні стопні знаки, сфінктерні порушення та відновлювалися черевні рефлекси, які залежно від ступеня декомпенсації зазнавали часткового регресу із значними індивідуальними відмінностями, особливо при ПТП.

Результати аналізу, проведеного за критерієм Уїлкоксона та тестом Мак-Немара, свідчать про те, що після курсів ГКТ, проведених за різними схемами, отримана суттєва позитивна динаміка клінічних показників з високими рівнями достовірності ($p \leq 0,05$) у вигляді регресу нижніх спастичних паразетезів, поліпшення акту ходьби, подолання довгих відстаней, зниження величини EDSS, виконання у достатньому обсязі фізичних навантажень.

Достовірних відмінностей (за допомогою тесту Мак-Немара) не виявлено для порушень больової чутливості, наявності патологічних стопних знаків і сфінктерних розладів, відсутності черевних рефлексів в обох досліджуваних групах, а також для ряду

показників, що характеризують фізичні навантаження, переважно при ендолюмбальному введенні ГКТ у хворих з ПТП.

Результати дослідження свідчать про стійкість до лікування ГКТ зазначених показників, що потребує додаткових методів медикаментозної корекції та реабілітаційних заходів.

Таким чином, клініко-математичний аналіз динаміки неврологічної симптоматики та обсягу фізичних навантажень свідчить про те, що патогенетична терапія ГКТ є важливим складником при проведенні реабілітаційних заходів у хворих на РС. Істотне поліпшення рухових функцій, акту ходьби з можливістю подолання більш довгих відстаней, значних покращень у виконанні низки фізичних навантажень на тлі достовірного зниження балів за шкалою EDSS свідчать про ефективність різних схем застосування ГКТ у хворих на РС, особливо при РП.

Список літератури

1. Аналіз розповсюдженості та захворюваності на розсіяний склероз в Україні за даними офіційної статистичної звітності / [П. В. Волошин, Н. П. Волошина, Л. І. Д'яченко, І. Л. Левченко] // Український вісник психоневрології. 2005. Т. 13 вип. 2 (43). С. 5—11.
2. Рассеянный склероз в Украине: распространенность, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика / Волошин П. В., Волошина Н. П., Негреба Т. В. [и др.] // Украинский вестник психоневрологии. 2007. Т. 15, вып. 1 (50). С. 6—21.
3. Шульга О. Д. Рассеянный склероз в Украине / О. Д. Шульга, А. С. Чебанова, О. Г. Коцюба // Украинский медицинский часопис. 2023. № 1(153). I/II. С. 1—4. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.237930
4. Compston A. C. The pathogenesis and basis for treatment in multiple // Clin. Neurol. Neurosurg. 2004. Vol. 106, issue 3. P. 246—248. doi:10.1016/j.clineuro.2004.02.007
5. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose / [Alam S. M., Kyriakides T., Lawden M., Newman P. K.] // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993. № 56. P. 1219—1220. DOI: 10.1136/jnnp.56.11.121
6. Corticosteroids in the management of acute multiple sclerosis exacerbations / I. Smets, L. Van Deun, C. Bohyn [et al.] // Acta Neur Neurol Belg. 2017. Vol. 117 (3). P. 623—633. DOI: 10.1007/s13760-017-0772-0
7. Сравнительная эффективность гормональной пульс-терапии при рецидивирующем и вторично-прогрессирующем типах течения рассеянного склероза с разным характером прогноза. Сообщение I. Эффективность гормональной пульс-терапии в дебютах и на рецидивирующем этапе при рецидивирующем и вторично-прогрессирующем типах течения рассеянного склероза с разным характером прогноза / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Васильевский [и др.] // Міжнародний неврологічний журнал. 2018. Т. 4 (98). С. 21—31. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/46247>
8. Goodin D. S. Glucocorticoid treatment of multiple sclerosis // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol. 122. P. 455—464. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-20020-0
9. Современные аспекты рассеянного склероза: патогенез, особенности течения в Украине, диагностика, стандарты патогенетической терапии / П. В. Волошин, Н. П. Волошина,

Т. В. Негреба [и др.] // Нейрон-ревю (журнал клинических нейронаук). 2007. № 3. С. 4—26.

10. Негреба Т. В. Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза : Свідोцтво про реєстрацію авторського права на твір № 30251 від 15.09.2009.

11. Прогностичні критерії при різних типах перебігу розсіяного склерозу / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, І. Л. Левченко, Т. М. Ткачова, О. В. Єгоркіна : Авторське право на науковий твір № 39160 від 14.07.2011 р.

12. Нові підходи до клінічної діагностики різних типів перебігу розсіяного склерозу та їх диференційована терапія. Практичні рекомендації / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Василовський, І. Л. Левченко, О. В. Єгоркіна, Т. М. Ткачова, М. Є. Черненко, І. К. Гапонов : Авторське право на науковий твір № 47786 від 13.02.2013 р.

13. Василовський В. В. Прогредієнтні типи перебігу розсіяного склерозу: клініко-патогенетична характеристика перебігу, прогноз та нові підходи до стратегії лікування : дис. ... д-ра мед. наук; 14.01.15 — Нервові хвороби ; ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». Харків, 2018. 200 с.

14. Vasylovskyy V. The efficiency of glucocorticoid therapy in secondary-progressive course of multiple sclerosis // EUREKA: Health Sciences, Tallin, Etsti. 2018. No. 4. P. 13—21. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2018.00697>

15. Сравнительная эффективность гормональной пульс-терапии при рецидивирующем и вторично-прогрессирующем типах течения рассеянного склероза с разным характером прогноза. Сообщение II. Эффективность гормональной пульс-терапии на этапе прогрессирования при вторично-прогрессирующем типе течения рассеянного склероза с разным характером прогноза / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Василовский и [др.] // Міжнародний неврологічний журнал. 2018. № 7 (101). С. 11—16. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/46908>

16. Формування характеру прогнозу залежно від шляхів розвитку етапу прогресування і варіантів прогресування при прогресивних типах перебігу розсіяного склерозу / Волошина Н. П., Літовченко Т. А., Негреба Т. В. [та ін.] // Український вісник психоневрології. 2021. Т. 29; вип. 3 (108). С. 18—22. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-3>

17. Волошина Н. П. Лікування хворих на розсіяний склероз з прогресивним перебігом методом ендолумбального введення глюкокортикоїдів / Н. П. Волошина, В. В. Василовський, М. Є. Черненко : Деклараційний патент України № 68758А 17КА 61135/00 № 200310 9479 // Інформаційний бюлетень [Академії медичних наук України]. Київ, 2006. Вип. 21.

18. Опыт применения и эффективность эндолумбального введения глюкокортикоидов при прогрессирующих типах течения рассеянного склероза / Н. П. Волошина, В. В. Василовский, И. Л. Левченко [и др.] // Український неврологічний журнал. 2014. № 1 (30). С. 68—74. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2014_1_12

19. Modern Experience of Pharmacotherapeutic Use and Effectiveness of Endolumbal Administration of Glucocorticoids in Progressive Types of Course for Multiple Sclerosis / V. Vasylovskyy, T. Nehreba, M. Chernenko [et al.] // SSP Modern Pharmacy and Medicine. 2024. Vol. 4. Issue 3. P. 1—10. DOI: 10.53933/ssppmpm.v4i3.157

20. Application of Glucocorticoids in Therapy of Multiple Sclerosis / Vasylovskyy V., Nehreba T., Voloshyna N. [et al.] // SSP Modern Pharmacy and Medicine. 2024. Vol. 4. Issue 2. P. 1—14. DOI: 10.53933/ssppmpm.v4i2.141

21. Опитувальник «Оцінка клініко-анамнестичних та нейровізуалізаційних даних у хворих на розсіяний склероз до і після глюкокортикоїдної терапії» / Волошина Н. П., Негреба Т. В., Погуляєва Т. М. : Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 130784 від 17.10.2024 р. Україна.

22. Сыса А. Г. Статистический анализ в биологии и медицине / А. Г. Сыса, Е. П. Живицкая. Минск : ИВЦ Минфина, 2018. 140 с. (С. 27—72) ISBN 978-985-7205-08-0.

23. Электронный учебник по статистике. StatSoft, Inc., 2001. URL: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/esc.html>

References

1. Voloshyn PV, Voloshyna NP, D'iachenko LI, Levchenko IL. Analiz rozpovsiudzhenosti ta zakhvoriuvanosti na rozsiyani skleroz v Ukraini za danymi ofitsiinoi statystychnoi zvitnosti. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii*. 2005. 13; 2(43):5—11. (In Ukrainian).

2. Voloshin PV, Voloshina NP, Negreba TV, Taytslin VI. et al. Rasseyanny skleroz v Ukraine: rasprostranennost, techeniye, prognoz, lecheniye, farmakoeconomika. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii*. 2007. 15;1(50):6—21. (In Russian).

3. Shulga OD, Chebanova AS, Kotsyuba OG. Rasseyanny skleroz v Ukraine. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2023. 1(153). I/II:1—4. doi:0.32471/umj.1680-3051.153.237930. (In Russian).

4. Compston A. C. The pathogenesis and basis for treatment in multiple. *Clin. Neurol Neurosurg*. 2004;106(3):246-248. doi:10.1016/j.clineuro.2004.02.007

5. Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(11):1219-1220. doi:10.1136/jnnp.56.11.1219

6. Smets I, Van Deun L, Bohyn C, et al. Corticosteroids in the management of acute multiple sclerosis exacerbations. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(3):623-633. doi:10.1007/s13760-017-0772-0

7. Voloshina NP, Negreba TV, Vasilovskiy VV, Pesotskaya KO, Tkacheva TN, Chernenko ME. Sravnitel'naya effektivnost gormonal'noy puls-terapii pri retsidiviruyushchem i vtorichno-progrediyentnom tipakh techeniya rasseyannogo skleroza s raznym kharakterom prognoza. Soobshcheniye I. Effektivnost gormonal'noy puls-terapii v debyutakh i na retsidiviruyushchem etape pri retsidiviruyushchem i vtorichno-progrediyentnom tipakh techeniya rasseyannogo skleroza s raznym kharakterom prognoza. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2018. 4(98):21—31. <http://www.mif-ua.com/archive/article/46247>. (In Russian).

8. Goodin DS. Glucocorticoid treatment of multiple sclerosis. *Handb. Clin. Neurol*. 2014;122:455-464. doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00020-0

9. Voloshin PV, Voloshina NP, Negreba TV, et al. Sovremennyye aspekty rasseyannogo skleroza: patogenez, osobennosti techeniya v Ukraine, diagnostika, standarty patogeneticheskoy terapii. *Neyron-revyu (zhurnal klinicheskikh neyronauk)*. 2007;3:4—26. (In Russian).

10. Negreba TV. *Techeniye i prognoz sovremennykh form rasseyannogo skleroza*. Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na tvir No. 30251; 15.09.2009. (In Russian).

11. Voloshyna NP, Negreba TV, Levchenko IL, Tkachova TM, Yehorkina OV. *Prohnostychni kryterii pry riznykh typakh perebihu rozsiianoho skleroza*: Avtorske pravo na naukovyi tvir No. 39160; 14.07.2011. (In Ukrainian).

12. Voloshyna NP, Negreba TV, Vasylovskiy VV, Levchenko IL, Yehorkina OV, Tkachova TM, Chernenko MY, Haponov IK. *Novi pidkhody do klinichnoi diahnozyky riznykh typiv perebihu rozsiianoho skleroza ta ikh dyferentsiiuvana terapiia*. *Praktychni*

rekomentatsii: Avtorske pravo na naukovyi tvir No. 47786; 13.02.2013. (In Ukrainian).

13. Vasylovskiy VV. *Prohrediientni typy perebihu rozsiianoho skleroza: kliniko-patohenetichna kharakterystyka perebihu, prohnaz ta novi pidkhody do stratehii likuvannia* [dissertation]. Kharkiv, 2018. 200 p. (In Ukrainian).

14. Vasylovskyy V. The efficiency of glucocorticoid therapy in secondary-progressive course of multiple sclerosis. *EUREKA: Health Sciences*. 2018;4: 13-21. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2018.00697>

15. Voloshyna NP, Negreba TV, Vasilovskiy VV. et al. Sravnitel'naya effektivnost gormonalnoy puls-terapii pri retsidiviruyushchem i vtorichno-progrediyeentnom tipakh techeniya rasseyannogo skleroza s raznym kharakterom prognoza. *Soobshcheniye II. Effektivnost gormonalnoy puls-terapii na etape progressirovaniya pri vtorichno-progrediyeentnom tipe techeniya rasseyannogo skleroza s raznym kharakterom prognoza. Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2018;7(101):11–16. <http://www.mif-ua.com/archive/article/46908>. (In Russian).

16. Voloshyna NP, Litovchenko TA, Nehreba TV, Vasylovskiy VV, Kirzhner VM, Chernenko M. Ye., Voloshyn-Haponov I. K. Formuvannya kharakteru prohnazu zalezno vid shliakhiv rozvytku etapu prohresuvannya i variantiv prohresuvannya pry prohrediientnykh typakh perebihu rozsiianoho skleroza [Formation of the forecast character depending on the ways of development of the progression stage and progression options in progredient types of multiple sclerosis]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi*. 2021. 29;3(108):18–22. <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-3>. (In Ukrainian).

17. Voloshyna NP, Vasylovskiy VV, Chernenko MY. Likuvannya khvorykh na rozsiyani skleroz z prohrediientnym perebihom metodom endoliumbalnoho vvedennia hliukokortykoidiv: Deklaratsiyni patent Ukrainy No. 68758A 17KA 61135/00 No. 200310 9479. *Informatsiyni Biuletyn [Akademii medychnykh nauk of Ukraine]*. Kyiv, 2006. Vol. 21. (In Ukrainian).

18. Voloshyna NP, Vasylovskiy VV, Levchenko IL, et al. Opyt primeneniya i effektivnost endoliumbalnogo vvedeniya glyukokortykoidov pri progrediyeentnykh tipakh techeniya rasseyannogo skleroza. *Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2014;1(30):68–74. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2014_1_12. (In Russian).

19. Vasylovskyy, Vitaliy & Nehreba, T.V. & Chernenko, Maksym & Voloshyna, Nataliya & Pohulaieva, Tetiana & Voloshyn-Haponov, Ivan. Modern Experience of Pharmacotherapeutic Use and Effectiveness of Endolumbal Administration of Glucocorticoids in Progressive Types of Course for Multiple Sclerosis. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2024;4:1-10. 10.53933/ssppmp.v4i3.157

20. Vasylovskyy V, Nehreba T, Voloshyna N, Chernenko M, Pohulaieva T. Application of Glucocorticoids in Therapy of Multiple Sclerosis. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2024. 4(2):1-14. 10.53933/ssppmp.v4i2.141

21. Voloshyna NP, Nehreba TV, Pohulaieva TM. *Opytvalnykh "Otsinka kliniko-anamnestychnykh ta neirovizualizatsiynykh danykh u khvorykh na rozsiyani skleroz do i pislia hliukokortykoidnoi terapii"* : Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na tvir No. 130784; 17.10.2024. Ukraine. (In Ukrainian).

22. Sysa AG, Zhivitskaya EP. *Statisticheskii analiz v biologii i meditsine*. Minsk, 2018. 140 p. (P. 27-72). ISBN 978-985-7205-08-0. (In Russian).

23. *Electronic textbook for the Statistica*. StatSoft, Inc., 2001. <http://www.statsoft.ru/home/textbook/esc.html> (In Russian).

Надійшла до редакції 3.10.2025

Статтю наведено в авторській редакції.

Відомості про авторів:

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

КІРЖНЕР Валерій Михайлович, професор, співробітник лабораторії обчислювальної біології та біоінформатики відділу еволюції і навколишнього середовища біологічного факультету природничих наук Інституту еволюції Хайфського університету, м. Хайфа, Ізраїль; e-mail: valery@research.haifa.ac.il

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

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

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

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Костянтинович, доктор медичних наук, професор кафедри психології Харківського інституту Приватного акціонерного товариства «Міжрегіональна Академія управління персоналом»; провідний науковий співробітник відділу медицини сну Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології м. П. В. Волошина Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

* — 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:

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

KIRZHNER Valery M., Professor is member of the Laboratory of computational biology and bioinformatics at the Institute of Evolution, University of Haifa. Department of Evolutionary and Environmental. Biology Faculty of Natural Sciences, Haifa, Israel; e-mail: valery@research.haifa.ac.il

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

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

POGULIAIEVA Tetiana, PhD, Senior Researcher of the Department*; e-mail: lapcik2016@gmail.com

VOLOSHYN-HAPONOV Ivan, Doctor of Medical Sciences, Full Professor of the Department of Psychology of the Kharkiv Institute of the Private Joint Stock Company "The Interregional Academy of Personnel Management"; Leading Researcher of the Department of Sleep Medicine of the " P. V. Voloshyn Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" State Institution, Kharkiv, Ukraine; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

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