

К. О. Песоцька, Н. П. Волошина, Е. В. Песоцька
**МЕТОД РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ
 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ**

К. О. Пісоцька, Н. П. Волошина, О. В. Пісоцька
**Метод раннього прогнозування розвитку печінкової енцефалопатії
 у хворих на хронічні захворювання гепатобіліарної системи**

К. О. Pisotska, N. P. Voloshyna, O. V. Pisotska
**Method of early prediction of the development of liver encephalopathy
 in patients with chronic diseases of the hepatobiliary system**

Ретроспективно проаналізовані 87 історій болізни пацієнтів с хроніческой гепатобіліарной патологией (ГБП) с целью разработки метода раннего прогнозирования развития печеночной энцефалопатии (ПЭ). Для решения поставленной задачи нами проведено изучение взаимосвязи между жалобами-предвестниками, данными лабораторных, инструментальных исследований и развитием ПЭ. В результате исследования был разработан опросник, в котором отображены 31 критерий, предположительно значимые для прогнозирования развития ПЭ у пациентов с ГБП. Для каждого критерия были разработаны двух- или трехбалльная шкалы оценивания, эффективность которых в последующем была подтверждена методами статистического анализа. Предложенная система прогностической оценки развития ПЭ, основанная на балльной оценке и состоящая из совокупности клинических признаков, а также данных лабораторных и инструментальных исследований, позволяет прогнозировать развитие ПЭ с высокой долей вероятности. Сочетание представленных критериев, дающее в сумме 21 балл и выше, указывает на высокую вероятность развития данной патологии и требует обследования у невролога, а также проведения лабораторных и инструментальных исследований, необходимых для полноценной диагностики ПЭ. Анализ результатов прогностической оценки развития ПЭ позволяет начать комплексную терапию данной патологии в доклинической стадии, тем самым предотвращая развитие развернутой клинической симптоматики и осложнений.

Ключевые слова: гепатобилиарная патология, печеночная энцефалопатия, прогнозирование

Ретроспективно проаналізовано 87 історій хвороби пацієнтів з хронічною гепатобіліарною патологією (ГБП) з метою розроблення методу раннього прогнозування розвитку печінкової енцефалопатії (ПЕ). Для вирішення поставленого завдання нами вивчено взаємозв'язок між скаргами-провісниками, даними лабораторних та інструментальних досліджень і розвитком ПЕ. В результаті дослідження був розроблений опитувальник, в якому відображено 31 критерій, ймовірно значущі для прогнозування розвитку ПЕ у пацієнтів з ГБП. Для кожного критерію було розроблено двох- або трьохбальні шкали оцінювання, ефективність яких надалі була підтверджена методами статистичного аналізу. Запропонована система прогностичної оцінки розвитку ПЕ, що ґрунтується на бальній оцінці і складається із сукупності клінічних ознак, а також даних лабораторних та інструментальних досліджень, дозволяє прогнозувати розвиток ПЕ з високою часткою ймовірності. Поєднання презентованих критеріїв, що дає в сумі 21 бал і вище, вказує на високу ймовірність розвитку цієї патології і передбачає обстеження у невролога, а також проведення лабораторних та інструментальних досліджень, потрібних для повноцінної діагностики ПЕ. Аналіз результатів прогностичної оцінки розвитку ПЕ дозволяє почати комплексну терапію цієї патології в доклінічній стадії, тим самим запобігаючи розвитку розгорнутої клінічної симптоматики та ускладнень.

Ключові слова: гепатобіліарна патологія, печінкова енцефалопатія, прогнозування

We retrospectively analyzed 87 histories of patients with chronic hepatobiliary pathology (HBP) in order to develop a method for the early development of hepatic encephalopathy (HE). To resolve the task, we have studied the relationship between forerunner complaints, as well as laboratory and instrumental research data and the development of HE. As a result of the study, a questionnaire was developed, which shows 31 criteria, presumably significant for predicting the development of HE in patients with HBP. For each criterion, two or three point scales of evaluation were developed, the effectiveness of which was subsequently confirmed by statistical analysis methods. The proposed system of predictive evaluation of the development of HE, based on scoring and consisting of a set of clinical signs, as well as data from laboratory and instrumental studies, allows to predict the development of HE with a high probability. The combination of the presented criteria, which gives a total of 21 points or higher, indicates a high probability of developing this pathology and requires examination from a neurologist, as well as laboratory and instrumental studies necessary for the full diagnosis of HE. The analysis of the results of the prognostic evaluation of the development of HE, allows to begin complex therapy of this pathology in the pre-clinical stage, thereby preventing the development of detailed clinical symptoms and complications.

Key words: hepatobiliary pathology, hepatic encephalopathy, prognostication

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) является грозным осложнением заболеваний гепатобилиарной системы (ГБС) [7]. По данным отечественных и зарубежных авторов, энцефалопатией осложняется течение данной патологии в 50—70 % случаев, при этом развитие ПЭ наблюдается у пациентов, находящихся в этот момент на лечении в стационарах гастроэнтерологического и хирургического профиля [2, 3]. Изучение клинических признаков, предшествующих развитию ПЭ, является актуальным аспектом в прогнозировании возникновения этого осложнения у пациентов с заболеваниями ГБС [6]. При изучении работ отечественных и зарубежных

авторов, анализе историй болезни пациентов группы сравнения был выявлен ряд отклонений в результатах традиционных лабораторных и инструментальных исследований [5, 8]. Данные отклонения были связаны с развитием ПЭ.

Исходя из этого, целью данного исследования явилось разработать метод раннего прогнозирования развития ПЭ у пациентов с патологией ГБС.

Для построения прогностической модели и оценки качества опросника были проанализированы данные 87 пациентов с вторичным билиарным циррозом печени и имеющих диагноз ПЭ и 20 пациентов, диагноз ПЭ у которых не был подтвержден. Такой размер выборочной популяции дает не более 12,5 % погрешности при $p < 0,05$.

В качестве метода построения прогностической модели был выбран метод дискриминантного анализа, поскольку этот метод показывает высокую эффективность при предсказании будущих событий по данным, представленным в любой шкале оценивания, но в предположении некоторого известного закона распределения [1].

В опроснике была использована порядковая шкала с трех- и двухбалльной оценкой. Была проведена оценка на соответствие нормальному закону распределения и хи-квадрат (χ^2) по критериям Колмогорова — Смирнова. В большинстве случаев была подтверждена гипотеза о законе распределения. Корреляционная зависимость между рассматриваемыми критериями отсутствовала, что подтвердило гипотезу о линейной независимости факторов. Результатом опроса является определение, болен ли пациент ПЭ или нет. Таким образом, данные предпосылки дали основание использовать метод дискриминантного анализа для прогнозирования.

Основной целью дискриминантной оценки является нахождение такой линейной комбинации переменных, которая бы оптимально разделила рассматриваемые группы по значениям исходных признаков. Для оценивания значимых факторов, влияющих на значение группирующего признака (пациент болен ПЭ или не болен), а также определения коэффициентов дискриминирующей функции был использован инструментальный метод обработки статистических данных SPSS. В качестве метода построения дискриминантной функции был выбран метод принудительного включения с последующим удалением из анализа незначимых признаков.

При анализе жалоб нами были выявлены так называемые жалобы-предвестники развития энцефалопатии. Как правило, они появлялись за 3—5 суток до развития клинической симптоматики ПЭ. У 59 (67,82 %) проанализированных больных указанные жалобы возникали до развития ПЭ и сохранялись далее, сочетаясь с классической клинической картиной ПЭ. У 28 (32,18 %) больных указанные жалобы самопроизвольно исчезали за 1—2 суток до развития явлений ПЭ. Вышеуказанное отмечает важность изучения жалоб-предвестников в прогнозировании развития симптоматики ПЭ. К таким жалобам следует отнести: боли в области сердца, нелокализованные боли по всему животу, различные варианты парестезий (ощущение «ползания мурашек», «волны жара» вдоль позвоночника, покалывание в кончиках пальцев, онемение кистей и стоп), ощущение кома в горле, чувство нехватки воздуха, сопровождающееся чувством страха, эмоциональную лабильность, замедленное мышление («вязкие, неповоротливые мысли»), сонливость в дневное время; повышенную кровоточивость (носовые кровотечения, подкожные кровоизлияния, у женщин репродуктивного возраста — обильные менструальные выделения); диспептические явления.

Важными критериями при прогнозировании развития ПЭ являются данные лабораторных методов исследования [4]. Так, в указанные сроки (за 3—5 дней до развития симптоматики ПЭ) в клиническом анализе крови отмечались явления нейтрофильного лейкоцитоза, анемии и тромбоцитопении, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). В клиническом анализе мочи отмечались протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия, определялись билирубин, уробилин. Для больных с хроническими заболеваниями печени и желчевыводящих путей в стадии предвестников были характерны явления коагулопатии дефицита, обусловленной отсутствием массы печеночных

клеток, способных синтезировать факторы свертывания крови и проявлявшиеся тромбоцитопенией, гипопротромбинемией, снижением протромбинового индекса (ПТИ). Также в биохимическом анализе крови отмечались явления диспротеинемии, в частности, характерная гипоальбуминемия и повышение уровня γ -глобулинов, влекущее за собой изменение альбумин-глобулинового коэффициента; резкое возрастание активности аминотрансфераз, особенно аланиновой, и органоспецифических ферментов; выраженная гипербилирубинемия; гипохолестеринемия; повышение содержания креатинина; снижение содержания мочевины; тенденция к гипогликемии; высокий уровень желчных кислот; гипокалиемия и гипонатриемия.

Отмечались характерные изменения и в данных инструментальных исследований. В частности, при проведении ЭКГ характерным являлся ригидный синусовый ритм. По данным УЗИ, как правило, выявлялись диффузные изменения печени различной степени выраженности, что было обусловлено первичным заболеванием.

В ходе исследования был разработан опросник, в котором отображены 31 критерий, предположительно значимые для прогнозирования развития ПЭ у пациентов с ГБП (табл. 1). Для каждого критерия были разработаны двух- или трехбалльные шкалы оценивания, эффективность которых в последующем была подтверждена известными методами статистического анализа. Часть вопросов опросника направлены на оценивание состояния непосредственно самим пациентом и являются качественными признаками. Ответы на часть вопросов опросника заполнял непосредственно медицинский персонал по результатам лабораторных исследований.

Таблиця 1. Критерии прогнозирования развития печеночной энцефалопатии

Критерий	Значение	Балл
Боли в сердце	Нет	0
	Слабо выраженные	1
	Интенсивные	2
Нелокализованные боли по всему животу	Нет	0
	Да	2
Парестезии	Нет	0
	Да	2
Эмоциональные нарушения	Нет	0
	Установленные врачом при опросе	1
	Отмечаемые самим больным	2
Сонливость	Нет	0
	Да	1
	Инверсия фаз сна и бодрствования	2
Кровоточивость (гематомы, петехии, носовые кровотечения)	Нет	0
	Умеренная (1 раз в неделю и реже)	1
	Выраженная (2 раза в неделю и чаще)	2
Диспептические явления	Нет	0
	Да	2
Лейкоциты крови, Ед/л	4—9 × 10 ⁹	0
	9,1—12 × 10 ⁹	1
	выше 12 × 10 ⁹	2
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1—6	0
	7—12	1
	13 и выше	2

Продолжение табл. 1

Критерий	Значение	Балл
СОЭ, мм/час	ниже 20	0
	выше 20	2
Гемоглобин, г/л	120 и выше	0
	90—120	1
	ниже 90	2
Лейкоцитарный индекс интоксикации, условных единиц	6	1
	более 6	2
АЛТ, АСТ, Е/л	менее 40	0
	40—80	1
	свыше 80	2
Общий билирубин крови, мкмоль/л	ниже 20,5	0
	20,6—38,0	1
	свыше 38	2
Креатинин крови, ммоль/л	ниже 0,11	0
	0,12—0,22	1
	более 0,23	2
Белок в моче	Не обнаружен	0
	Следы	1
	Обнаружен	2
Эритроциты выщелоченные в моче (в поле зрения)	0—10	0
	10—20	1
	более 20	2
Билирубин в моче	Не обнаружен	0
	Обнаружен	2
Уробилин в моче	Не обнаружен	0
	Обнаружен	2
Гиалиновые цилиндры	Не обнаружены	0
	Обнаружены	2
Тромбоциты, Г/л	180—320	0
	140—179	1
	ниже 140	2
ПТИ, %	80—100	0
	65—79	1
	ниже 65	2
Концентрация калия плазмы крови, ммоль/л	3,5—5,5	0
	ниже 3,5	1
Концентрация натрия плазмы крови, ммоль/л	123—140	0
	ниже 123	1

Окончание табл. 1

Критерий	Значение	Балл
Белок крови, г/л	65—85	0
	55—64	1
	менее 55	2
Альбумин, %	56—67	0
	44—55	1
	ниже 44	2
А/Г соотношение	1,2—2,3	0
	0,8—1,1	1
	ниже 0,8	2
Глюкоза крови, ммоль/л	4,22—6,11	0
	3,45—4,21	1
	ниже 3,45	2
Данные ЭКГ	Синусовый ритм	0
	Ригидный синусовый ритм	2
Данные УЗИ печени:		
состояние паренхимы	Нормальная экзогенность	0
	Умеренное повышение экзогенности	1
	Значительное повышение экзогенности	2
диаметр воротной вены, мм	до 13	0
	13—16	1
	более 16	2

Из результатов дискриминантного анализа, полученных в группах наблюдений из 87 пациентов, было рассчитано значение лямбды Уилкса (λ), критерия, отражающего качество дискриминирования. Оно составило 0,004 (при $p < 0,05$). Это говорит о хорошем дискриминировании, так как значение λ приняло значение близкое к 0. Чем λ ближе к 1, тем дискриминирование хуже. Исследование итоговой таблицы оценки значимости критериев опросника (табл. 2) показало, что статистически значимыми факторами являются боли в сердце, нелокализованные боли по всему животу, парестезии, эмоциональные нарушения, сонливость, кровоточивость, диспептические явления, общий билирубин крови, показатели АЛТ, АСТ, креатинин, ПТИ, данные диаметра воротной вены по УЗИ печени. Пол и возраст являются незначимыми факторами.

Таблица 2. Итоговая таблица дискриминантного анализа

Критерии	Значение лямбды Уилкса	Значение критерия Фишера	Число степеней свободы df1	Число степеней свободы df2	Уровень значимости p-value
Пол	0,99	0,20	1,00	34,00	0,65
Возраст	1,00	0,12	1,00	34,00	0,74
Боли в сердце	0,89	4,00	1,00	34,00	0,05
Нелокализованные боли по всему животу	0,16	185,11	1,00	34,00	0,00
Парестезии	0,81	8,14	1,00	34,00	0,01
Эмоциональные нарушения	0,65	18,31	1,00	34,00	0,00
Сонливость	0,81	8,02	1,00	34,00	0,01
Кровоточивость (гематомы, петехии, носовые кровотечения)	0,93	2,69	1,00	34,00	0,11
СОЭ	0,99	0,38	1,00	34,00	0,54
Общий билирубин крови	0,90	3,63	1,00	34,00	0,07
Диспептические явления	0,86	5,37	1,00	34,00	0,03
Креатинин	0,83	6,98	1,00	34,00	0,01

Продолжение табл. 2

Критерии	Значение лямбды Уилкса	Значение критерия Фишера	Число степеней свободы df1	Число степеней свободы df2	Уровень значимости p-value
Гемоглобин	0,84	6,44	1,00	34,00	0,02
Лейкоцитарный индекс интоксикации	0,96	1,55	1,00	34,00	0,22
Глюкоза крови	1,00	0,01	1,00	34,00	0,94
Лейкоциты крови	1,00	0,14	1,00	34,00	0,71
Палочкоядерные нейтрофилы	1,00	0,01	1,00	34,00	0,91
Белок в моче	0,97	0,96	1,00	34,00	0,33
Эритроциты выщелоченные в моче	0,98	0,76	1,00	34,00	0,39
Билирубин в моче	1,00	0,08	1,00	34,00	0,77
Уробилин в моче	0,99	0,49	1,00	34,00	0,49
Гиалиновые цилиндры	0,99	0,24	1,00	34,00	0,63
Тромбоциты	0,98	0,74	1,00	34,00	0,39
ПТИ	0,84	6,36	1,00	34,00	0,02
Концентрация калия плазмы в крови	0,95	1,78	1,00	34,00	0,19
Концентрация натрия плазмы в крови	0,98	0,59	1,00	34,00	0,45
Белок крови	1,00	0,15	1,00	34,00	0,71
Альбумин	0,99	0,29	1,00	34,00	0,60
А/Г соотношение	0,97	1,06	1,00	34,00	0,31
АЛТ, АСТ	0,82	7,29	1,00	34,00	0,01
Данные ЭКГ	0,96	1,39	1,00	34,00	0,25
Данные УЗИ печени: состояние паренхимы	0,92	2,93	1,00	34,00	0,10
диаметр воротной вены	0,89	4,18	1,00	34,00	0,05

В таблице 3 приведены стандартизированные коэффициенты канонической дискриминантной функции. Эти коэффициенты служат для определения относительного вклада каждой переменной в значение дискриминантной функции, с учетом влияния остальных переменных. Чем больше абсолютное значение коэффициента, тем больше относительный вклад данной переменной в значение дискриминантной функции, разделяющей классы. Как видно из таблицы 2, наибольший вклад вносят критерии: нелокализованные боли по всему животу, уровень общего билирубина крови, уровень ПТИ, концентрация натрия и калия плазмы в крови, показатель А/Г соотношения. Влияние остальных значимых критериев также достаточно сильное.

Таблица 3. Стандартизированные коэффициенты канонической дискриминантной функции

Критерий	Значение коэффициента
Пол	-1,157
Возраст	-2,931
Боли в сердце	2,246
Нелокализованные боли по всему животу	6,067
Парестезии	5,543
Эмоциональные нарушения	3,853
Сонливость	1,01
Кровоточивость (гематомы, петехии, носовые кровотечения)	-5,869
СОЭ	-6,257

Продолжение табл. 3

Критерий	Значение коэффициента
Общий билирубин крови	-15,91
Диспептические явления	-5,574
Креатинин	7,399
Гемоглобин	1,01
Лейкоцитарный индекс интоксикации	5,392
Глюкоза крови	4,946
Лейкоциты крови	-1,363
Палочкоядерные нейтрофилы	-8,277
Белок в моче	-2,631
Эритроциты выщелоченные в моче	-4,769
Билирубин в моче	3,595
Уробилин в моче	-7,028
Гиалиновые цилиндры	-1,575
Тромбоциты	-1,054
ПТИ	11,961
Концентрация калия плазмы в крови	-11,012
Концентрация натрия плазмы в крови	10,646
Белок крови	4,547
Альбумин	-4,339
А/Г соотношение	11,183
АЛТ, АСТ	4,926
Данные ЭКГ	-0,77
Данные УЗИ печени: состояние паренхимы	4,921
диаметр воротной вены	-4,854

Коэффициенты канонической функции дискриминации, полученные в ходе дискриминантного анализа, представлены в таблице 4.

Таблица 4. Коэффициенты канонической дискриминантной функции

Критерий	Значение коэффициента
Пол	-2,348
Возраст	-0,826
Боли в сердце	4,312
Нелокализованные боли по всему животу	18,001
Парестезии	6,035
Эмоциональные нарушения	6,810
Сонливость	1,547
Кровоточивость (гематомы, петехии, носовые кровотечения)	-10,032
СОЭ	-11,063
Общий билирубин крови	-29,766
Диспептические явления	-6,068
Креатинин	18,988
Гемоглобин	1,889
Лейкоцитарный индекс интоксикации	15,494
Глюкоза крови	8,034
Лейкоциты крови	-2,402
Палочкоядерные нейтрофилы	-15,548
Белок в моче	-4,788
Эритроциты выщелоченные в моче	-10,463
Билирубин в моче	3,710
Уробилин в моче	-15,016
Гиалиновые цилиндры	-4,673
Тромбоциты	-2,047
ПТИ	20,149
Концентрация калия плазмы в крови	-22,857
Концентрация натрия плазмы в крови	21,167
Белок крови	9,266
Альбумин	-9,047
А/Г соотношение	35,114
АЛТ, АСТ	9,556
Данные ЭКГ	-0,810
Данные УЗИ печени: состояние паренхимы диаметр воротной вены	7,350 -8,319
(Constant)	-29,811

По результатам дискриминантного анализа были сделаны выводы о наиболее сильно влияющих факторах на развитие ПЭ у обследованных пациентов. По полученной дискриминантной функции верно было классифицировано 78,7 % наблюдений.

На следующем этапе были обоснованы шкалы оценивания предлагаемого опросника. Для обоснования шкалы опросника был проведен анализ качества опросника: валидности, надежности и устойчивости. Поскольку каждому критерию присваивали определенное количество баллов (приведены в таблице 1), то при наличии нескольких факторов риска баллы суммировали. Наличие ПЭ подтверждалось в 84 % случаев при сумме баллов 21 и более. При других значениях суммарных баллов проценты верно и неверно классифицированных пациентов были ниже или выше соответственно. Поэтому в качестве порогового балла был выбран 21 балл.

Таким образом, было выявлено, что компоненты (показатели) функций прогностической оценки описывают процессы с различной степенью значимости для наблюдателя. Поэтому формальный подход к определению набора показателей и их значимости в функции оценки на основе применения дискриминантной функции является актуальным и важным для практического применения.

Предложенная система прогностической оценки развития ПЭ, основанная на балльной оценке и состоящая из совокупности клинических признаков, а также данных лабораторных и инструментальных исследований, позволяет прогнозировать развитие ПЭ с высокой долей вероятности. Сочетание представленных в таблице критериев, дающее в сумме 21 балл и выше, указывает на высокую вероятность развития данной патологии и требует обследования у невролога, а также проведения лабораторных и инструментальных исследований, необходимых для полноценной диагностики ПЭ. Анализ результатов прогностической оценки развития ПЭ, дополненный результатами специфического клинического, лабораторного и инструментального обследования пациента, позволяет начать комплексную терапию данной патологии в доклинической стадии, тем самым предотвращая развитие развернутой клинической симптоматики и осложнений.

Список литературы

1. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев : Морион, 2001. 408 с.
2. Ранняя симптоматика печеночной энцефалопатии у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / И. В. Маев, И. Н. Никулина, А. А. Самсонов [и др.] // Клиническая медицина. 2007. Т. 85, № 8. С. 55—57.
3. Надинская М. Ю. Печеночная энцефалопатия // Гастроскоп. 2010, № 3. С. 4—5.
4. Песоцкая К.О. Факторы риска печеночной энцефалопатии у пациентов с гепатобилиарной патологией // Сучасна гастроентерологія. 2016. № 6 (92). С. 38—42.
5. Полунина Т. Е., Маев И. В., Полунина Е. В. Гепатология для практического врача. Москва : Авторская академия, 2009. 354 с.
6. Prognostic benefit of the addition of a quantitative index of hepatic encephalopathy to the MELD score: the MELD-EEG / S. Montagnese, R. M. De, S. Schiff [et al.] // Liver Int. 2015. Vol. 35. P. 58—64.
7. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective / H. Moriwaki, M. Shiraki, J. Iwasa, Y. Terakura // J. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 25 (5). P. 858—863. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06242.x.
8. Stewart C. A. Hepatic encephalopathy — diagnosis and management // In : Neurological Therapeutics Principles and Practice / C. A. Stewart, K. V. N. Menon, P. S. Kamath ; Ed. by J. H. Noseworthy. Second ed. Vol. 2. Ch. 119. Abingdon : Informa Healthcare, 2006. P. 1432—40.

9. Weissenborn K. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy // J. Clin. Exp. Hepatol. 2015. Vol. 5. P. 54—59.

Надійшла до редакції 28.01.2018 р.

ПІСОЦЬКА Ксенія Олегівна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу нейроінфекцій та розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН»), м. Харків, Україна; e-mail: kseniyapesock@gmail.com

ВОЛОШИНА Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу нейроінфекцій та розсіяного склерозу ДУ «ІНПН НАМН», м. Харків, Україна; e-mail: proapril@ukr.net

ПІСОЦЬКА Олена Володимирівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку ДУ «ІНПН НАМН», м. Харків, Україна; e-mail: evpesock@gmail.com

PISOTSKA Kseniia, MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" State Institution ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: kseniyapesock@gmail.com

VOLOSHYNA Nataliia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: proapril@ukr.net

PISOTSKA Olena, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Vascular Pathology of the Brain of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: evpesock@gmail.com