

*Н. П. Волошина, Т. А. Літовченко, Т. В. Негреба, В. В. Василовський,
В. М. Кіржнер, М. Є. Черненко, І. К. Волошин-Гапонов*

ФОРМУВАННЯ ХАРАКТЕРУ ПРОГНОЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД ШЛЯХІВ РОЗВИТКУ ЕТАПУ ПРОГРЕСУВАННЯ І ВАРІАНТІВ ПРОГРЕСУВАННЯ ПРИ ПРОГРЕДІЄНТНИХ ТИПАХ ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

*Н. П. Волошина, Т. А. Літовченко, Т. В. Негреба, В. В. Василовський,
В. М. Кіржнер, М. Є. Черненко, І. К. Волошин-Гапонов*

Формирование характера прогноза в зависимости от путей развития этапа прогрессирования и вариантов прогрессирования при прогрессивных типах течения рассеянного склероза

*N. P. Voloshyna, T. A. Litovchenko, T. V. Negreba, V. V. Vasylovskyy,
V. M. Kirzhner, M. E. Chernenko, I. K. Voloshyn-Gaponov*

Formation of the forecast character depending on the ways of development of the progression stage and progression options in progredient types of multiple sclerosis

Мета роботи: отримати достовірні зв'язки між характером прогнозу, шляхами формування етапів прогресування і варіантами прогресування при прогресивних типах перебігу (ППП) розсіяного склерозу (РС) за допомогою математичного аналізу.

В роботі використаний пермутаційний тест, за допомогою якого проведено кореляційний аналіз зв'язків між клінічними показниками, що характеризують етапи при ПТП РС: етап дебюту, рецидивний етап (РЕ) при вторинно-прогресивному перебігу (ВПП), етап прогресування. Достовірність зв'язків між характером прогнозу, шляхами і варіантами прогресування, тривалістю РЕ при ВПП та етапи стабілізації (СТБ) при первинно-прогресивному перебігу (ППП) вивчали за допомогою таблиць спряженості 2×2 . Сила зв'язку вимірювалась позитивними і негативними значеннями коефіцієнта кореляції Юла.

При ВПП для 1-го шляху формування етапу вторинного прогресування (наявність РЕ після дебюту) переважав невизначений прогноз, який асоціювався з тривалою ремісією після дебюту і поступальним варіантом прогресування. Для 2-го шляху (відсутність РЕ після дебюту) коротка ремісія після дебюту і рецидивний варіант прогресування достовірно частіше спостерігалися при несприятливому прогнозі. Статистично значущий сильний зв'язок був виявлений між несприятливим прогнозом і неухильним варіантом прогресування. Достовірних зв'язків між прогнозом, шляхами і варіантами прогресування виявлено не було.

При ППП для 1-го шляху формування етапу первинного прогресування (коли є етап СТБ після дебюту) невизначений прогноз переважав при поступових темпах розвитку тривалого дебюту і рецидивного варіанту прогресування. Для 2-го шляху (коли немає етапу СТБ після дебюту) несприятливий прогноз частіше спостерігався при уповільнених темпах розвитку дебюту, порушеннях функції тазових органів у дебюті, неухильному варіанті прогресування. Неухильний варіант прогресування був міцно пов'язаний з несприятливим прогнозом, який достовірно частіше виникав коли немає етапу СТБ після дебюту, а поступальний варіант був статистично значущим для невизначеного прогнозу при середній тривалості етапу СТБ після дебюту.

Ключові слова: розсіяний склероз, прогноз, прогресивні типи перебігу, шляхи формування та варіанти прогресування

Цель работы: получить достоверные связи между характером прогноза, путями формирования этапов прогрессирования и вариантами прогрессирования при прогрессивных типах течения (ПТП) рассеянного склероза (РС) с помощью математического анализа.

С помощью пермутационного теста проведен корреляционный анализ связей между клиническими показателями, характеризующими этапы при ПТП РС: этап дебюта, рецидивный этап (РЭ) при вторично-прогрессивном течении (ВПП), этап прогрессирования. Достоверность связей между характером прогноза, путями и вариантами прогрессирования, длительностью РЭ при ВПП и этапа стабилизации (СТБ) при первично-прогрессивном течении (ППП) изучали с помощью таблиц сопряженности 2×2 . Сила связи измерялась положительными и отрицательными значениями коэффициента корреляции Юла.

При ВПП для 1-го пути формирования этапа вторичного прогрессирования (наличие РЭ после дебюта) преобладал неопределенный прогноз, который ассоциировался с длительной ремиссией после дебюта и поступательным вариантом прогрессирования. Для 2-го пути (отсутствие РЭ после дебюта) короткая ремиссия после дебюта и рецидивный вариант прогрессирования достоверно чаще встречались при неблагоприятном прогнозе. Статистически значимая сильная связь была выявлена между неблагоприятным прогнозом и неуклонным вариантом прогрессирования. Достоверных связей между прогнозом, путями и вариантами прогрессирования выявлено не было.

При ППП для 1-го пути формирования этапа первичного прогрессирования (наличие этапа СТБ после дебюта) неопределенный прогноз преобладал при постепенных темпах развития длительного дебюта и рецидивирующем варианте прогрессирования. Для 2-го пути (отсутствие этапа СТБ после дебюта) неблагоприятный прогноз чаще встречался при замедленных темпах развития дебюта, нарушениях функции тазовых органов в дебюте, неуклонном варианте прогрессирования. Неуклонный вариант прогрессирования был тесно связан с неблагоприятным прогнозом, который достоверно чаще возникал при отсутствии этапа СТБ после дебюта, а поступательный вариант был статистически значимым для неопределенного прогноза при средней продолжительности этапа СТБ после дебюта.

Ключевые слова: рассеянный склероз, прогноз, прогрессивные типы течения, пути формирования и варианты прогрессирования

Purpose of the work: to obtain reliable connections between the nature of the prognosis, the ways of the formation of stages of progression (SP) and the variants of progression in progredient types (PT) of multiple sclerosis (MS) using mathematical analysis.

A permutation test was used to perform a correlation analysis of the links between clinical indicators characterizing the stages in PT MS: the onset stage, the recurrent stage (RS) in the secondary progressive course (SPC), and the progression stage. The reliability of the relationships between the nature of the prognosis, the pathways and variants of progression, the duration of the RS in SPMS and the stage of stabilization (STB) in the primary progressive type of multiple sclerosis (PPMS) was studied using 2×2 contingency tables. The strength of the bond was measured by the positive and negative values of the Yule correlation coefficient.

In SPMS, for the 1st pathway of the formation of the stage of secondary progression (presence of RS after the debut), an uncertain prognosis prevailed, which was associated with prolonged remission after the debut and a progressive variant of progression. For the 2nd path (no SP after the debut), a short remission after the debut and a recurrent variant of progression were significantly more frequent with a poor prognosis. A statistically significant strong association was found between poor prognosis and steady progression. There were no significant associations between prognosis, pathways and variants of progression.

In PPMS for the 1st pathway of the formation of the stage of primary progression (the presence of the STB stage after the debut), an uncertain prognosis prevailed with a gradual rate of development of a long onset and a recurrent variant of progression. For the 2nd path (the absence of the STB stage after the debut), an unfavorable prognosis was more common with a slowed rate of development of the debut, dysfunction of the pelvic organs in the debut, and a steady progression. The steady variant of progression was closely associated with an unfavorable prognosis, which significantly more often occurred in the absence of the STB stage after the debut, and the progressive variant was statistically significant for an uncertain prognosis with the average duration of the STB stage after the debut.

Key words: multiple sclerosis, prognosis, progredient types, pathways of formation and variants of progression

Прогредієнтні типи перебігу (ПТП) розсіяного склерозу (РС), здебільшого характеризуються швидкими темпами накопичення неврологічного дефіциту, розвитком інвалідації різного ступеня вираженості, різким погіршенням якості життя, формуванням несприятливого прогнозу у більшості хворих з вторинно-прогресивним (ВПП) і первинно-прогресивним (ППП) перебігом [1—4].

Однак, при ПТП слід виокремлювати «доброякісний» варіант прогнозу — невизначений, який має характерні особливості: тривалий період рецидивного етапу (РЕ) при ВПП, повільне поступальне накопичення неврологічного дефіциту з періодами стабілізації (СТБ) на етапі прогресування (ЕП) при ВПП та ППП, позитивна відповідь на різні методи патогенетичної та симптоматичної терапії.

Багаторічні клінічні дослідження свідчать про те, що кінцевий характер прогнозу при ПТП РС визначається вибірковою взаємодією різних клінічних показників на різних часових етапах перебігу захворювання, особливо на ЕП.

Важливу роль для формування кінцевого характеру прогнозу при ПТП відіграють такі клінічні показники, як різні шляхи формування ЕП, варіанти прогресування, швидкість прогресування, частота клінічних синдромів і ступінь вираженості неврологічного дефіциту, за даними шкали EDSS. Ключову роль серед зазначених показників відіграють шляхи формування етапів вторинного і первинного прогресування та варіанти прогресування [5].

Клінічний аналіз ПТП, простеженого в динаміці, показав, що при ВПП та ППП розвиток ЕП відбувається двома шляхами, які мають спільні патогенетичні механізми формування. Для ВПП 1-й шлях, за яким розвивається вторинне прогресування, спостерігається частіше і починається після РЕ різної тривалості; 2-й шлях йде безпосередньо слідом за ремісією після дебюту. Для ППП 1-й шлях формування первинного прогресування починається після етапу СТБ, та настає слідом за дебютом; 2-й шлях — безпосередньо після дебюту, минаючи етап СТБ. В зв'язку з наявністю РЕ при ВПП та етапу СТБ при ППП 1-й шлях оцінюється як більш сприятливий внаслідок того, що зазначені часові етапи перебігу захворювання віддаляють формування розвитку подальшого прогресування процесу. Для 2-го шляху, при якому РЕ та етапу СТБ немає, характерно прискорене формування стійкого неврологічного дефіциту і подальший більш несприятливий перебіг захворювання у більшості хворих цієї категорії.

Під час проведення клінічних досліджень виокремлено три основні варіанти ЕП при ВПП та ППП РС:

- неухильний варіант — без клінічно окреслених періодів СТБ;
- рецидивний варіант — зі стрибкоподібним погіршенням, що нагадує рецидиви;
- поступальний варіант, що являє собою чергування періодів повільного прогресування невроло-

гічної симптоматики, що має, зазвичай локальний акцент, та етапів СТБ різної тривалості.

Для перших двох варіантів (неухильного і рецидивного), які переважно, перебігають несприятливо, є характерним розвиток полісиндромної неврологічної симптоматики, відсутність або відносна рідкість синдромів дисоціації, висока швидкість прогресування з глибокою інвалідацією, терапевтичною резистентністю до гормональної терапії і цитостатиків. Поступальний варіант прогресування перебігає більш сприятливо у значній частині хворих (здебільшого — з ВПП), спостерігається на початковому етапі прогресування. Він характеризується відсутністю грубого неврологічного дефіциту, переважанням локальної симптоматики, тривалим періодом залишкової працездатності, кращою соціально-психологічною адаптацією, більшою ефективністю патогенетичної терапії. З перебігом ЕП зазвичай відбувається поступова трансформація поступального в більш несприятливі рецидивний і/або неухильний варіанти з їх нерідким чергуванням, що перебігає зі значними індивідуальними акцентами. Характер подальшого прогресування визначається не тільки варіантами, але і темпами посилення неврологічної симптоматики — швидкими, помірними й уповільненими. При швидких темпах переважають неухильний і рецидивний варіанти або їх чергування; при помірних і особливо уповільнених темпах — поступальний варіант.

Отже, в своєму перебігу ЕП при ПТП зазнають складну структурну реорганізацію, особливості якої, зокрема і шляхи формування цього етапу, варіанти і темпи прогресування, визначають характер кінцевого прогнозу при ВПП та ППП РС [1, 6].

Метою дослідження було вивчення взаємозв'язку між характером прогнозу, шляхами формування етапів прогресування і варіантами прогресування при прогресивних типах перебігу розсіяного склерозу.

На 1-му етапі дослідження вивчали взаємозв'язки між кінцевим характером прогнозу і різними шляхами формування прогресування при ВПП та ППП РС за допомогою пермутаційного тесту. Був проведений кореляційний аналіз зв'язків між клінічними показниками, що характеризують часові етапи перебігу захворювання — дебюту (кількість синдромів і темпи їх формування, тяжкість і тривалість дебютів, повнота і тривалість клінічної ремісії після дебюту); РЕ (тільки при ВПП) (тривалість РЕ, темпи розвитку симптоматики при різних рецидивах, тяжкість і тривалість рецидивів, тривалість і повнота клінічних ремісій між рецидивами, динаміка і ступінь накопичення неврологічного дефіциту, за даними шкали інвалідації EDSS); ЕП при двох ПТП (варіанти і темпи прогресування).

На 2-му етапі дослідження за допомогою таблиць спряженості 2×2 вивчали зв'язки між характером прогнозу, шляхами і варіантами прогресування, тривалістю РЕ при ВПП та етапу СТБ при ППП. Достовірність зв'язку визначали за величиною χ^2 ,

яка для цього типу таблиць становила понад 2,7 для $p < 0,05$ рівня значущості. Силу зв'язку вимірювали за коефіцієнтом кореляції Юла (позитивна величина цього коефіцієнта свідчить про міцний зв'язок між параметрами, які досліджували, а негативна — вказує на альтернативний варіант) [7—9].

Формування етапу вторинного прогресування з наявністю РЕ (1-й шлях) характеризується достовірним переважанням тривалої ремісії після дебюту і поступального варіанта прогресування, які з ви-

сокою ймовірністю припускають невизначений, тобто відносно сприятливий характер прогнозу. Між показниками, що характеризують РЕ у хворих з ВПП, достовірних відмінностей виявлено не було (табл. 1).

При 2-му шляху формування етапу вторинного прогресування (немає РЕ) переважає несприятливий прогноз, який асоціюється з короткою ремісією після дебюту і рецидивним варіантом прогресування (див. табл. 1).

Таблиця 1. Відмінності клінічних показників при різних шляхах формування етапу прогресування у хворих з ВПП РС

| Показник | Прогресування після рецидивного етапу (1-й шлях) ($n = 100$) | Прогресування слідом за ремісією після дебюту (2-й шлях) ($n = 40$) |
|------------------------------------|--|---|
| Тривала ремісія після дебюту | 66,7 ± 9,2 | 26,9 ± 13,7 |
| Поступальний варіант прогресування | 98,9 ± 2,0 | 64,5 ± 14,8 |
| Невизначений прогноз | 65,6 ± 9,3 | 27,4 ± 13,8 |
| Коротка ремісія після дебюту | 11,1 ± 6,1 | 32,7 ± 14,5 |
| Рецидивний варіант прогресування | 48,1 ± 9,8 | 73,9 ± 13,6 |
| Несприятливий прогноз | 34,4 ± 9,3 | 72,6 ± 13,8 |

Примітки. Тут і далі: n — кількість хворих. Дані наведені в форматі ($M \pm m$), де M — середнє арифметичне, m — стандартна похибка. У таблицях 1 і 2 жирним шрифтом виділені достовірні відмінності

При ППП наявність етапу СТБ перед етапом первинного прогресування (1-й шлях) у частини хворих створює умови для менш агресивного перебігу захворювання з невизначеним характером прогнозу,

для якого виявилися характерними такі показники: тривалий дебют середньої тривалості, який розвивається поступовими темпами, і рецидивний варіант прогресування (табл. 2).

Таблиця 2. Відмінності клінічних показників при різних шляхах формування етапу прогресування у хворих з ППП РС

| Показник | Прогресування після етапу СТБ (1-й шлях) ($n = 25$) | Прогресування безпосередньо після дебюту (2-й шлях) ($n = 35$) |
|--|---|--|
| Поступові темпи розвитку дебюту | 36,0 ± 18,8 | 5,7 ± 7,7 |
| Середня тривалість дебюту | 12,0 ± 12,7 | — |
| Тривалий дебют | 80,0 ± 15,7 | — |
| Рецидивний варіант прогресування | 48,0 ± 10,6 | 25,7 ± 11,5 |
| Невизначений прогноз | 56,0 ± 14,4 | 31,4 ± 10,4 |
| Повільні темпи розвитку дебюту | 48,0 ± 19,6 | 85,7 ± 11,6 |
| Невизначений за тривалістю дебюту | 4,0 ± 7,7 | 100,0 ± 0,0 |
| Порушення функції тазових органів в дебюті | 20,0 ± 15,0 | 45,7 ± 16,5 |
| Неухильний варіант прогресування | 56,0 ± 19,4 | 88,6 ± 10,5 |
| Несприятливий прогноз | 44,0 ± 19,4 | 68,6 ± 15,4 |

Несприятливий прогноз при ППП достовірно частіше спостерігається коли немає етапу СТБ (2-й шлях), при якому розвиток етапу первинного прогресування починається безпосередньо слідом за дебютом. Клінічними маркерами несприятливого прогнозу є темпи розвитку дебюту при невизначеному за тривалістю дебюту, порушення функції тазових органів в дебюті, неухильний варіант прогресування (див. табл. 2).

Отже, в процесі аналізу етапного перебігу РС за допомогою пермутаційного тесту були виокремлені різні поєднання клінічних показників, які мають різне прогностичне значення при двох шляхах формування ЕП для ВПП і ППП.

Аналіз взаємозв'язків між характером прогнозу і варіантами прогресування при ВПП виявив тільки один статистично значущий сильний зв'язок

($\chi^2 = 11,9$), при позитивній мірі зв'язку Юла (+0,92) між несприятливим прогнозом і неухильним варіантом прогресування. Як показали обчислення, цей клінічний показник при несприятливому прогнозі спостерігається в 74 % випадків. Поступальний

($\chi^2 = 1,1$) і рецидивний ($\chi^2 = 0,5$) варіанти прогресування мають низькі величини χ^2 і негативну міру зв'язку Юла (–0,5 та –0,2 відповідно), тобто статистично не пов'язані з несприятливим характером прогнозу (табл. 3).

Таблиця 3. Статистичні зв'язки між варіантами прогресування і несприятливим характером прогнозу при ВПП і ППП РС

| Варіант прогресування | ВПП | | ППП | |
|---|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | Величина χ^2 | Міра зв'язку Юла | Величина χ^2 | Міра зв'язку Юла |
| Поступовий | 1,1 | –0,5 | 7,0 | –0,7 |
| Рецидивний | 0,5 | –0,2 | 1,0 | 0,2 |
| Неухильний | 11,9 | 0,9 | 23,0 | 0,9 |
| Чергування різних варіантів на етапах ВП і ПП | 1,1 | –0,3 | 2,0 | 0,3 |

При ППП виявлено дві статистично сильно пов'язані з прогнозом альтернативні відповіді — неухильний і поступальний варіанти прогресування. Неухильний варіант ($\chi^2 = 23,0$), при позитивній мірі зв'язку Юла (+0,9) міцно пов'язаний з несприятливим, а поступальний варіант ($\chi^2 = 7,0$) при негативній мірі зв'язку Юла (–0,7) — з невизначеним прогнозом (див. табл. 3).

Взаємозв'язки між характером прогнозу і шляхами прогресування при ППП показали, що несприятливий прогноз має два значущі зв'язаних показники: 1-й шлях — наявність етапу СТБ після дебюту ($\chi^2 = 3,0$), при негативній мірі Юла, яка дорівнює (–0,4); 2-й шлях — подальше прогресування після дебюту ($\chi^2 = 4,0$), при позитивній мірі Юла, яка дорівнює (+0,49). Отже, негативний коефіцієнт Юла означає, що для несприятливого прогнозу не є характерною наявність етапу СТБ, тоді як позитивний зв'язок Юла, навпроти, свідчить про більшу ймовірність розвитку несприятливого прогнозу в разі подальшого прогресування за відсутності етапу СТБ.

Середня тривалість (від 6 місяців до 3-х років) етапу ($\chi^2 = 9,0$) при ППП має негативний коефіцієнт Юла (–1,0), що означає повну відсутність цієї ознаки при несприятливому прогнозі. Короткий (до 6 місяців) і тривалий (3 і більше років) етапи СТБ не визначають подальший характер прогнозу через відсутність достовірного зв'язку (величина χ^2 менше порогового рівня).

Отже, при несприятливому прогнозі для ППП з високою ймовірністю подальший етап первинного прогресування починається слідом за дебютом, минаючи етап СТБ. В свою чергу, наявність і середня тривалість етапу СТБ, відповідно з негативною мірою зв'язку Юла, достовірно частіше спостерігаються при невизначеному характері прогнозу.

Аналогічні обчислення для ВПП показали, що згідно з критерієм χ^2 немає достовірних зв'язків між характером прогнозу і деякими показниками, як-от прогресування після РЕ (1-й шлях), прогресування слідом за ремісією після дебюту (2-й шлях), короткий, середньої тривалості та тривалий РЕ.

Отже, проведені дослідження з високою достовірністю свідчать про те, що шлях, за яким відбувається формування ЕП, має стратегічне значення для кінцевого прогнозу при ВПП і ППП РС.

За допомогою пермутаційного тесту було доказано, що при різних шляхах формування ЕП при ВПП і ППП відбувається вибіркоче залучення різних клінічних показників дебютів і варіантів прогресування, які мають важливе діагностичне значення для кінцевого прогнозу.

Взаємозв'язки між характером прогнозу і варіантами прогресування на ЕП вивчені за допомогою спряженості, свідчать про міцні зв'язки при ВПП між несприятливим прогнозом та неухильним варіантом прогресування при двох типах прогресивного перебігу. Невизначений прогноз при ППП здебільшого формується при поступальному варіанті прогресування.

Взаємозв'язки між характером прогнозу, шляхами формування ЕП, наявністю і тривалістю етапу СТБ після дебюту у хворих з ППП виявили достовірне переважання невизначеного прогнозу при середній тривалості етапу СТБ при 1-му шляху, тоді як несприятливий прогноз достовірно частіше виникає коли немає етапу СТБ при 2-му шляху. Достовірних зв'язків між прогнозом, шляхами і варіантами прогресування при ВПП виявлено не було.

Список літератури

1. Дифференциально-диагностические критерии неблагоприятного прогноза при прогрессивных типах течения рассеянного склероза / В. В. Васильевский, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. М. Киржнер // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 71—72.
2. Негреба Т. В. Клиническая характеристика прогрессивных типов течения рассеянного склероза // Там само. 2003. Т. 11, вип. 1 (34). С. 16—18.
3. Characterizing the mechanisms of progression in multiple sclerosis: evidence and new hypotheses for future directions / E. M. Frohman, M. Filippi, O. Stuve [et al.] // Arch Neurol. 2005. № 62. P. 1345—1356. DOI: 10.1001/archneur.62.9.1345.
4. Прогрессивное течение рассеянного склероза / И. А. Завалишин, М. Н. Захарова, А. В. Пересадова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2002. № 2, специальный выпуск. С. 26—31.

5. Негреба Т. В. Науковий твір «Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза»: Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 30251 від 15.09.2009.

6. Рассеянный склероз в Украине: распространенность, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика / П. В. Волошин, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба [и др.] // Український вісник психоневрології. 2007. Т. 15, вип. 1 (50). С. 6—21.

7. Айвазян С. А. Прикладная статистика: Исследование зависимостей / С. А. Айвазян, И. С. Енюков, Л. Д. Мешалкин. Москва: Финансы и статистика, 1985. 472 с.

8. Айвазян С. А. Прикладная статистика: Классификация и снижение размерности / С. А. Айвазян, Л. Д. Мешалкин. Москва: Финансы и статистика, 1989. 608 с.

9. Аптон Г. Анализ таблиц сопряженности. Москва: Финансы и статистика, 1982. 142 с.

Надійшла до редакції 14.07.2021

Відомості про авторів:

ВОЛОШИНА Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: inpn@ukr.net

ЛИТОВЧЕНКО Тетяна Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна; e-mail: t.litovchenko@yahoo.com

НЕГРЕБА Тетяна Валер'янівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна

ВАСИЛОВСЬКИЙ Віталій Вадимович, доктор медичних наук, завідувач відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна

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, кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: mchernenko78@ukr.net

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Костянтинович, доктор медичних наук, професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна; провідний науковий співробітник відділу медицини сну, старший науковий співробітник ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

Information about authors:

VOLOSHYNA Natalya, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center of State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: inpn@ukr.net

LITOVCHENKO Tetiana, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology and Child Neurology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: t.litovchenko@yahoo.com

NEGREBA Tatyana, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center, Associate Professor of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

VASYLOVSKYY Vitaliy, Doctor of Medical Science, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

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; e-mail: valery@research.haifa.ac.il

CHERNENKO Maksym, MD, PhD, Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mchernenko78@ukr.net

VOLOSHYN-GAPONOV Ivan, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Faculty of Medicine of V. N. Karazin's Kharkiv National University; Leading Researcher of the Department of Sleep Medicine, Associate Professor of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI; Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com