

*Т. В. Негреба, Н. П. Волошина, В. М. Кіржнер, М. Є. Черненко, Т. М. Погуляєва,
І. М. Нікішкова, І. К. Волошин-Гапонов, Д. О. Кутіков, П. К. Гапонов*

ПОРІВНЯЛЬНИЙ МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗА ДАНИМИ АНАМНЕЗУ НЕ СПАДКОВО ОБУМОВЛЕНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ І АНТИРИЗИКУ МІЖ ХВОРИМИ ЗІ СПОРАДИЧНОЮ І СІМЕЙНОЮ ФОРМАМИ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

*T. V. Negreba, N. P. Voloshyna, V. M. Kierzner, M. Ye. Chernenko, T. M. Pogulyaeva,
I. M. Nikishkova, I. K. Voloshyn-Gaponov, D. O. Kutikov, P. K. Gaponov*

COMPARATIVE MATHEMATICAL ANALYSIS BASED ON THE DATA HISTORY OF NONHEREDITARY RISK AND ANTI-RISK FACTORS BETWEEN PATIENTS WITH SPORADIC AND FAMILIAL FORMS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Ключові слова: розсіяний склероз, фактори ризику, фактори антиризиків, математичний аналіз

Мета роботи: виявити не спадково обумовлені фактори ризику та антиризиків при розвитку розсіяного склерозу (РС) за даними преморбідного анамнезу та способу життя у хворих із спорадичною та сімейною формами захворювання за допомогою математичного аналізу.

Методи дослідження: анкетування; методи математичної статистики (середні значення, довірчий інтервал); пермутаційний тест для кількісного визначення достовірних відмінностей між показниками в досліджуваних групах; величина «відношення шансів» (*OR*) для визначення сили зв'язку між хворими із різними формами РС і даними преморбідного анамнезу та способу життя.

Обстежено 97 хворих на РС: спорадична форма — 55 (8 чоловіків і 47 жінок) із середнім віком 47,8 років, тривалістю захворювання — 15,7 років; сімейна форма — 42 (10 чоловіків і 32 жінки) із середнім віком 46,3 роки, тривалістю захворювання — 16,6 років. Проводили порівняльний аналіз показників: між хворими із спорадичною (55) і сімейною (42) формами РС; із рецидивуючим типом перебігу (РП) при спорадичній (31) і сімейній (20) формах; із прогресивними типами перебігу (ПТП) при спорадичній (24) і сімейній (22) формах.

Порівняльний аналіз показників преморбідного анамнезу і способу життя виявив їх суттєві відмінності при різних типах перебігу у хворих із спорадичною та сімейною формами РС. Високий рівень достовірності показників в досліджуваних групах дозволив розцінювати їх в якості умовних факторів ризику (ФР) і антиризиків (ФАР) при розвитку РС. В загальній групі у хворих із спорадичною формою превалювали поліоргани соматична патологія, алергічні реакції та ендокринні розлади; в загальній групі у пацієнтів із сімейною формою — серцево-судинні захворювання, хронічна патологія ЛОР-органів та вірусні інфекції. При ПТП у хворих із спорадичною формою, на відміну від РП, виявлено значне різноманіття показників — соматичних та інфекційних захворювань, поганої переносимості спекотної погоди, особливостей способу життя. При сімейній формі, на відміну від спорадичної, при РП превалювали показники, які характеризували спосіб життя, тоді як при ПТП провідну роль відігравали вірусно-бактеріальні інфекції. При спорадичній формі, на відміну від сімейної, були отримані умовні ФАР, які свідчили про здоровий спосіб життя у цієї категорії хворих. Отримано значне превалювання рівня середніх значень *OR* для показників способу життя, порівняно з даними преморбідного анамнезу: при сімейній формі РП у вигляді ФР (недостатнє вживання вітамінів, мікроелементів, дієта з переважанням тільки м'ясної та молочної їжі, надмірне вживання кави); при спорадичній формі в усіх досліджуваних групах — у вигляді ФАР (систематичні заняття спортом, збалансована дієта, достатнє вживання вітамінів, мікроелементів).

Отже, за результатами проведених клініко-математичних досліджень виявлено, що достовірні показники преморбідного анамнезу і способу життя сформували різні структури умовних ФР і ФАР залежно від форми і типу перебігу РС. На користь зазначеного положення свідчить вибіркового та диференційованого розподілу умовних ФР при РП і ПТП у хворих із сімейною формою, який відкриває нові терапевтичні можливості на різних етапах захворювання. Відповідно до типу перебігу алгоритм лікування при РП при сімейній формі повинен бути спрямований на корекцію ФР, пов'язаних із способом життя, тоді як при ПТП — на своєчасну профілактику і лікування бактеріально-вірусних інфекцій. Наявність показників способу життя у вигляді умовних ФАР лише при спорадичній формі свідчить про те, що патогенетичний вплив не спадково обумовлених ФАР при сімейній формі РС контролюється переважно генетичними механізмами, відповідальними за розвиток РС. Підвищення рівня середніх значень *OR* для показників способу життя, на відміну від преморбідного анамнезу, має важливе діагностичне і прогностичне значення для цієї категорії ФР і ФАР при двох формах РС.

Keywords: *multiple sclerosis, risk factors, anti-risk factors, mathematical analysis*

Objective. To identify nonhereditary risk and anti-risk factors in the development of multiple sclerosis (MS) according to premorbid history and lifestyle in patients with sporadic and familial forms of the disease using mathematical analysis.

Methods of the study. questionnaire; methods of mathematical statistics (mean values, confidence interval); permutation test to quantify significant differences between the indicators in the study groups; odds ratio (OR) to determine the strength of the relationship between patients with different forms of MS and premorbid history and lifestyle data.

Results of the study. The study included 97 patients with MS: sporadic form — 55 (8 men and 47 women) with an average age of 47.8 years and disease duration of 15.7 years; familial form — 42 (10 men and 32 women) with an average age of 46.3 years and disease duration of 16.6 years. A comparative analysis was conducted between patients with sporadic (55) and familial (42) forms of MS; with relapsing-remitting (RR) in sporadic (31) and familial (20) forms; with progressive-type (PtP) in sporadic (24) and familial (22) forms.

A comparative analysis of premorbid history and lifestyle indicators revealed their significant differences in different types of course in patients with sporadic and familial forms of MS. The high level of reliability of the indicators in the study groups allowed us to consider them as conditional risk factors (RF) and anti-risk factors (ARF) in the development of MS. In the general group of patients with sporadic form, multiorgan somatic pathology, allergic reactions and endocrine disorders prevailed; in the general group of familial form, cardiovascular diseases, chronic pathology of the ENT organs and viral infections were prevalent. In sporadic PTP, in contrast to RP, a significant variety of indicators was found, including somatic and infectious diseases, poor tolerance to hot weather, and lifestyle characteristics. In the familial form, in contrast to the sporadic form, lifestyle indicators prevailed in RP, while in PTP, viral and bacterial infections played a leading role. In the sporadic form, in contrast to the familial form, conditional ARF was obtained, indicating a healthy lifestyle in this category of patients. A significant prevalence of mean OR values for lifestyle indicators was obtained compared with the premorbid anamnesis: in the familial form of RP in the form of RF (insufficient intake of vitamins and minerals, diet with a predominance of meat and dairy foods, excessive coffee consumption); in the sporadic form in all study groups in the form of ARF (systematic exercise, balanced diet, sufficient intake of vitamins and minerals). mathematical studies, reliable indicators of premorbid history and lifestyle formed different structures of conditional

Conclusions. Thus, according to the results of the clinical and RF and ARF, taking into account the form and type of MS course. This position is supported by the selective and differentiated distribution of conditional RF in RP and PTP in patients with familial forms, which opens up new therapeutic possibilities at different stages of the disease. Depending on the type of course, the treatment algorithm for pancreatic cancer in the familial form should be aimed at correcting lifestyle-related factors, while in PTP — at timely prevention and treatment of bacterial and viral infections. The presence of lifestyle indicators in the form of conditional ARF only in sporadic form indicates that the pathogenetic impact of nonhereditary ARF in familial MS is mainly controlled by genetic mechanisms responsible for the development of MS. The increase in the level of mean OR values for lifestyle indicators, in contrast to premorbid history, has important diagnostic and prognostic significance for this category of RF and ARF in the two forms of MS.

В результаті значного прогресу фундаментальних досліджень в галузі молекулярної біології, імунології, біохімії та генетики було висунуто концепцію, згідно з якою РС є мультифакторіальним аутоімунним захворюванням, яке характеризується втратою мієліну, аксональною дегенерацією, наростанням неврологічного дефіциту та інвалідизації різного ступеня виразності [1—3]. Доведено, що РС є захворюванням полігенної природи, у патогенезі якого центральне місце належить імунній системі, яка здатна реагувати на ранніх етапах формування демієлінізуючого процесу [4; 5].

На цей час у світі налічується близько двох мільйонів хворих та їх кількість і далі збільшується. В Україні, за офіційними статистичними даними, зареєстровано понад 20 тисяч хворих на РС, більшість з яких є особи працездатного віку [6].

Провідна роль у патогенезі РС належить генетичній схильності та факторам зовнішнього середовища [7—11]. На користь спадкової схильності свідчать сімейні форми захворювання, які за даними світової

статистики та нещодавно проведеного метааналізу становлять 14 619 пацієнтів [12].

Однак, генетичні чинники, незважаючи на спадкову природу захворювання, лише визначають ступінь сприйнятливості до невивчених поки що механізмів, які запускають патологічний процес і самі собою не можуть бути достатніми і необхідними для розвитку РС [13]. Поряд з провідною роллю генетичної схильності, в патогенезі РС беруть участь численні фактори ризику (ФР), серед яких провідна роль належить екологічним факторам (забруднення навколишнього середовища) [14]. Важливу роль відіграють інфекційні захворювання вірусної та бактеріальної природи (стафілококова і стрептококова інфекції), які самостійно не викликають демієлінізацію, але виступають в якості «суперантигенів» і здатні брати участь у формуванні своєрідного імунного реагування при РС, зокрема через стимуляцію запальних і аутоімунних реакцій [15; 16]. Одним із найсильніших ФР РС є вірус Епштейн — Барр [17; 18]. Передбачається зв'язок між гострими та хронічними

стресовими ситуаціями та підвищеним ризиком розвитку РС [19]. Травми голови та хребта в деяких випадках можуть збільшити ризик розвитку РС [20]. Доведено припущення про негативний вплив паління на розвиток РС в зв'язку з тим, що оксид азоту в сигаретах здатний викликати дегенерацію, демієлінізацію та некроз олігодендроцитів [21]. Виявлено також взаємозв'язки між розвитком РС та низьким рівнем вітаміну B₁₂ і вітаміну D [22—25]. Відомо, що вітамін B₁₂ бере участь в утворенні мієліну і має як імуномодулювальні, так і нейротрофічні властивості. В свою чергу, вітамін D модулює активність імунної системи, блокує вироблення імунних клітин та сигнальних молекул, які викликають запальну реакцію.

Отже, незважаючи на значну кількість публікацій, в яких доведено роль численних не спадково обумовлених факторів, які виступають в ролі тригерів при розвитку РС, глибоке розуміння патогенетичних механізмів, що сприяють як виникненню, так і запобіганню РС, вивчені недостатньо і потребують подальшого дослідження.

Мета роботи: виявити не спадково обумовлені фактори ризику та антиризиків при розвитку РС за даними преморбідного анамнезу та способу життя у хворих із спорадичною та сімейною формами захворювання за допомогою математичного аналізу.

Обстежено 97 хворих. При спорадичній формі РС — 55 хворих (8 чоловіків і 47 жінок) із середнім віком 47,8 років — у 31 діагностовано рецидивуючий тип перебігу (РП), у 20 — вторинно-прогресивний (ВПП), у 4 — первинно-прогресивний (ППП). У хворих із сімейною формою — 42 (10 чоловіків і 3 жінки) із середнім віком 46,3 роки, у 20 хворих виявлений РП, у 14 — ВПП, у 8 — ППП. Тривалість захворювання при спорадичній формі становила 15,7 років, при сімейній — 16,6 років; вік дебюту — 32,7 та 29,7 років відповідно.

Критерії включення: хворі на РС з різними типами перебігу за достовірними критеріями МакДональд зі спорадичною та сімейною формами.

Критерії невключення: недостовірний діагноз РС; висока ступінь інвалідизації за шкалою EDSS (більш ніж 7,5 балів), грубі когнітивні порушення, які досягають ступеня деменції.

Комплексне анамнестичне дослідження проводили за анкетною, розробленою у відділі аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «ІНПН НАМН України» [26].

Оцінка результатів дослідження ґрунтувалася на методах математичної статистики. За допомогою стандартного довірчого інтервалу виділено статистично достовірні «набори» показників преморбідного анамнезу та способу життя зі значними якісними та кількісними відмінностями у кожній досліджуваній групі.

Для порівняльного аналізу кількісного визначення достовірних відмінностей між показниками використаний пермутаційний тест, який виявив ступінь ймовірності отримання випадкових відмінностей у досліджуваних групах [27; 28]. Достовірність одер-

жаних результатів збільшувалась при рівні показника $p < 0,05$, проте розширення величини (p) з 0,05 до 0,10 становить інтерес для більш поглибленого прогностичного аналізу клінічних результатів роботи. Тому в наших дослідженнях рівень потенційної достовірності був обраний в межах 0,05—0,10.

В роботі також використовували величину «відношення шансів» — характеристика, що застосовують в математичній статистиці (англійською *odds ratio*, *OR*). Цей метод дозволяє визначити силу зв'язку показника А (хворі зі спорадичною та сімейною формами РС) із показником Б (особливості преморбідного анамнезу та способу життя) [29]. Величину *OR* враховували, коли результати пермутаційного тесту свідчили про достовірну відмінність. При попарному порівнянні отриманих даних враховували величину *OR* більше одиниці ($> 1,0$), яка вказує на те, що показник більш характерний для групи хворих відповідної форми. Тобто А і Б корелюють між собою так, що показник Б (особливості преморбідного анамнезу та способу життя) підвищує значущість показника А (хворі із спорадичною або сімейною формами). Отже, відношення шансів, що перевищує 1,0, є характерним для першої групи, тоді як відношення шансів $< 1,0$ має альтернативне значення.

Преморбідний анамнез у хворих на РС включав значний спектр захворювань. До нього входили дитячі інфекції (кір, краснуха, вітряна віспа, паротит), герпетичні інфекції, переважно *herpes labialis*, хвороба Боткіна, запальні захворювання ЛОР-органів (ангіни, хронічні тонзиліти, синусити, отогенні процеси), часті гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), алергічні реакції, перенесені черепно-мозкові травми (ЧМТ), полісистемна хронічна соматична і ендокринна патологія, оперативні втручання та інші. Оцінка показників способу життя враховувала особливості дієти, фізичну активність, шкідливі звички (паління, зловживання кофе та алкогольними напоями), частоту гострих та хронічних стресових ситуацій.

Аналіз показників преморбідного анамнезу та особливостей способу життя проводили між досліджуваними групами:

— 1 група: спорадична (55 хворих) і сімейна (42 хворих) форми;

— 2 група: спорадична з РП (31 хворий) і сімейна РП (20 хворих) форми;

— 3 група: спорадична (24) та сімейна (22) форми із прогресивними типами перебігу (ППП).

Порівняльна оцінка преморбідного анамнезу та способу життя між двома зазначеними групами виявила наявність стабільно високих (вітряна віспа, герпетичні інфекції, ГРВІ, ЛОР-патологія, алергічні реакції, захворювання бронхо-легеневої системи, оперативні втручання, вегетосудинна дистонія (ВСД) за гіпотонічним типом, погодні фактори, збалансоване харчування, достатнє або недостатнє вживання вітамінів та мікроелементів, заняття спортом, стресові ситуації) та стабільно низьких показників (кір, краснуха, хвороба Боткіна, цукровий діабет, інфекційний мононуклеоз, ВСД за гіпертонічним типом, хронічна

ниркова патологія, сполучно-тканинна дисплазія, системні захворювання сполучної тканини, дієта з переважанням рослинної їжі).

Спектр перенесених захворювань в преморбідному анамнезі у хворих із різними формами захворювання в першу чергу характеризувався високою частотою вірусно-бактеріальних інфекцій. Ці дані узгоджуються із численними дослідженнями, які свідчать про те, що інфекційний чинник здатний не тільки запускати, але і підтримувати аутоімунні реакції при РС (реактивація вірусу збігається із загостреннями хвороби) та сприяти гіперсенсibiliзації організму і підвищенню проникності гематоенцефалічного бар'єра [30]. Поряд з інфекційними захворюваннями, високу питому вагу займала поліорганна соматична патологія, оперативні втручання, погана переносимість спекотної погоди.

За допомогою стандартного довірчого інтервалу в рамках зазначеного спектра захворювань при спорадичній формі, на відміну від сімейної, достовірно переважали вітряна віспа ($78,2 \pm 5,6$ %) і ($57,1 \pm 7,6$ %), ВСД за гіпотонічним типом ($58,2 \pm 6,6$ %) і ($28,6 \pm 6,9$ %), хронічний тонзиліт ($50,9 \pm 6,7$ %) і ($38,1 \pm 7,5$ %), отити ($38,2 \pm 6,5$ %) і ($19,0 \pm 6,0$ %), захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) — (гастропатія, гастродуоденопатія, виразкова хвороба, дисфункція жовчовивідних шляхів, жовчнокам'яна хвороба, коліт) ($60,0 \pm 6,6$ %) і ($42,8 \pm 7,6$ %), патологія щитовидної залози (гіпотиреоз) ($32,7 \pm 6,3$ %) і ($14,3 \pm 5,4$ %), порушення менструального циклу у жінок ($29,1 \pm 6,1$ %) і ($9,5 \pm 4,5$ %). Серед показників, що характеризують спосіб життя, переважали дієта з достатнім споживанням вітамінів і мікроелементів ($43,6 \pm 6,6$ %) і ($14,3 \pm 5,4$ %), систематичні заняття спортом ($52,7 \pm 6,7$ %) і ($14,3 \pm 5,4$ %), паління ($45,4 \pm 6,7$ %) і ($19,0 \pm 6,0$ %).

Таблиця 1. Умовні фактори ризику та антиризиків, які переважають при спорадичній формі розсіяного склерозу

Показник	Відношення шансів (OR > 1,0)		
	загальна група (n = 55)	РП (n = 31)	ПТП (n = 24)
Умовні фактори ризику			
Захворювання ШКТ (гастропатія та інші)	4,44	—	—
Порушення менструального циклу (у жінок)	3,89	4,29	—
Паління	3,54	—	—
Хронічні захворювання нирок (цистит, пієлонефрит та інші)	2,94	—	—
Бронхо-легенева патологія (пневмонії та інші)	2,62	—	—
Вітряна віспа	2,00	—	—
Алергічні реакції	1,93	3,23	—
Тривала робота за комп'ютером	—	—	7,14
Погана переносимість спекотної погоди	—	—	3,60
Умовні фактори антиризиків			
ВСД за гіпотонічним типом	8,35	—	10,93
Систематичні заняття спортом	6,69	9,60	6,3
Достатнє вживання вітамінів, мікроелементів	4,64	—	—
Дієта з однаковим вживанням м'ясої, молочної та рослинної їжі	—	16,36	—

Примітка. Тут і далі: n — кількість хворих

Перенесені захворювання та особливості способу життя при сімейній формі характеризувалися низкою відмінностей від спорадичної форми. Ці відмінності характеризувалися достовірним збільшенням частоти зустрічальності кору ($42,8 \pm 7,6$ %) і ($16,4 \pm 4,9$ %), ГРВІ ($76,2 \pm 6,6$ %) і ($58,2 \pm 6,6$ %), серцево-судинної патології (пролапс мітрального клапана, міокардіодистрофія, порушення серцевого ритму, ішемічна хвороба серця) ($61,9 \pm 7,5$ %) і ($40,0 \pm 6,6$ %), недостатнього вживання вітамінів та мікроелементів ($85,7 \pm 5,4$ %) і ($56,4 \pm 6,6$ %). Значно рідше виявлялися вітряна віспа ($57,1 \pm 7,6$ %) і ($78,2 \pm 5,6$ %), ВСД за гіпотонічним типом ($28,6 \pm 6,9$ %) і ($58,2 \pm 6,6$ %) достатнє вживання вітамінів та мікроелементів ($14,3 \pm 5,4$ %) і ($43,6 \pm 6,6$ %), систематичні заняття спортом ($14,3 \pm 5,4$ %) і ($52,7 \pm 6,7$ %), паління ($19,0 \pm 6,0$ %) і ($45,4 \pm 6,7$ %).

За допомогою пермутаційного тесту із урахуванням рівня достовірності та величини «відношення шансів» в ієрархічному порядку були виділені умовні ФР і фактори антиризиків (ФАР) за даними преморбідного анамнезу і способу життя в трьох досліджуваних групах (табл. 1, 2).

За даними рівня достовірності і величини OR отримані різні структури показників преморбідного анамнезу і способу життя при спорадичній та сімейній формах РС із урахуванням типів перебігу.

При спорадичній формі у загальній групі хворих (55 осіб) в якості умовних ФР виділено сім достовірних показників, серед яких превалює соматична патологія (bronхо-легенева, захворювання ШКТ та нирок), алергічні реакції, ендокринні розлади у вигляді порушень менструального циклу у жінок. Інфекційний фактор (вітряна віспа) та показники способу життя (надмірне паління) мають менш важливе діагностичне значення (див. табл. 1).

При сімейній формі у загальній групі хворих (42 особи), на відміну від спорадичної, превалюють інші соматичні (серцево-судинні, хронічна патологія ЛОР-органів) та вірусні (кір, ГРВІ) захворю-

вання. Серед показників способу життя діагностичне значення в якості факторів ризику має недостатнє вживання вітамінів та мікроелементів (див. табл. 2).

Таблиця 2. Умовні фактори ризику, які переважають при сімейній формі розсіяного склерозу

Показник	Відношення шансів ($OR > 1,0$)		
	загальна група ($n = 42$)	РП ($n = 20$)	ПТП ($n = 22$)
Запальні захворювання придаткових пазух носа	4,35	—	—
Серцево-судинні захворювання (міокардіодистрофія, порушення серцевого ритму, ішемічна хвороба серця)	4,17	—	—
Кір	3,85	—	4,54
Недостатнє вживання вітамінів, мікроелементів	3,57	18,88	—
Гострі респіраторні вірусні інфекції	2,32	—	3,70
Погана переносимість спекотної погоди	—	6,49	—
Дієта з переважанням м'ясної та молочної їжі	—	4,00	—
Надмірне вживання кави	—	3,42	—
Герпетичні інфекції	—	—	3,22
Фолікулярні ангіни	—	—	2,70

При спорадичній формі РП (31 особа) в структурі умовних ФР отримано лише два показники (порушення менструального циклу у жінок та алергічні реакції); при ПТП (24 особи) виявлені різноманітні показники, які включали соматичну бронхо-легеневу патологію, вітряну віспу в якості інфекційного вірусного фактору, соматовегетативні реакції на спекотну погоду та два показники способу життя — тривалу роботу за комп'ютером і надмірне паління. Отже, порушення менструального циклу у жінок і алергічні реакції при РП та бронхо-легенева патологія, вітряна віспа, надмірне паління при ПТП були асоційовані у загальну групу хворих із спорадичною формою. Решта показників (захворювання ШКТ та нирок) виявилися характерними тільки для загальної групи хворих із спорадичною формою і мали самостійне діагностичне значення (див. табл. 1).

Серед хворих із сімейною формою РП (20 осіб) в якості умовних ФР отримані лише показники способу життя. Ця група хворих характеризувалась недостатнім вживанням вітамінів та мікроелементів, незбалансованою дієтою з переважанням м'ясної та молочної їжі, надмірним вживанням кави, різноманітними соматовегетативними реакціями на спекотну погоду. При ПТП (22 особи) у хворих із сімейною формою провідними ФР виявилися вірусно-бактеріальні інфекції, серед яких превалювали герпетичні інфекції, фолікулярні ангіни, кір, ГРВІ (див. табл. 2).

Умовні ФАР були отримані тільки при спорадичній формі та представлені лише показниками, які характеризують спосіб життя. У загальній групі хворих (55 осіб) було виділено три ФАР (ВСД за гіпотонічним типом, систематичні заняття спортом, достатнє вживання вітамінів та мікроелементів); при РП (31 особа) — два ФАР (систематичні заняття спортом, збалансована дієта з однаковим вживанням м'ясної,

молочної та рослинної їжі; при ПТП (24 особи) — два ФАР (ВСД за гіпотонічним типом, систематичні заняття спортом). Отже, у загальній групі хворих лише один показник у вигляді ФАР мав самостійне діагностичне значення, тоді як три останні показники виявлені в усіх досліджуваних групах при спорадичній формі РС (див. табл. 1).

Середні значення OR , які отримані на основі аналізу достовірних показників способу життя при сімейній формі РП в якості ФР та в усіх досліджуваних групах (загальна, РП, ПТП) при спорадичній формі в якості ФАР, перевищували аналогічні значення показників преморбідного анамнезу (табл. 3).

Таблиця 3. Умовні фактори ризику і антиризиків за даними середніх значень OR при спорадичній та сімейній формах розсіяного склерозу з урахуванням типів перебігу

Форма	Тип перебігу	ФР	ФАР
Спорадична	загальна група ($n = 55$)	3,05	6,56
	РП ($n = 31$)	3,76	11,46
	ПТП ($n = 24$)	5,10	8,61
Сімейна	загальна група ($n = 42$)	3,65	—
	РП ($n = 20$)	8,19	—
	ПТП ($n = 22$)	3,54	—

Отже, при спорадичній та сімейній формах РС отримані різні структури показників преморбідного анамнезу і способу життя, які характеризувалися низкою відмінностей не тільки для форми захворювання, але і для типу перебігу. Високий рівень достовірності цих показників, який був отриманий за допомогою пермутаційного тесту і величини OR , дозволяє розцінювати їх в якості умовних ФР і ФАР при розвитку РС.

В загальній групі при спорадичній формі диференційовано превалювали поліорганна соматична патологія, алергічні реакції та ендокринні розлади, тоді як для загальної групи при сімейній формі найбільш характерними були серцево-судинні захворювання, хронічна патологія ЛОР-органів та вірусні інфекції.

Наявність лише двох показників при спорадичній формі РП (ендокринні розлади та алергічні реакції) свідчать про те, що не спадково обумовлені ФР при цьому типі перебігу не мають суттєвого впливу на подальший розвиток захворювання. Навпаки, спорадична форма ПТП суттєво відрізняється від РП значним різноманіттям достовірних показників (соматична патологія, інфекційний вірусний фактор, погана переносимість спекотної погоди, особливості способу життя у вигляді тривалої роботи за комп'ютером та паління).

У хворих із сімейною формою особливий інтерес становлять структури показників при РП і ПТП. На відміну від спорадичної, ФР при РП сімейної форми були представлені показниками, які характеризували тільки спосіб життя із індивідуальними елементами (недостатнє вживання вітамінів, мікроелементів, погана переносимість спекотної погоди, незбалансована дієта з переважанням м'ясної та молочної їжі, надмірне вживання кави). В свою чергу, провідну роль в якості ФР при ПТП відігравали лише вірусно-бактеріальні інфекції (фолікулярні ангіни, кір, ГРВІ, герпетичні інфекції).

Вибірковий і диференційований розподіл ФР при різних типах перебігу у хворих із сімейною формою відкриває нові терапевтичні можливості на різних етапах захворювання. При РП алгоритм лікування повинен бути спрямований на корекцію ФР, пов'язаних із способом життя, тоді як при ПТП — на своєчасну профілактику і лікування бактеріально-вірусних інфекцій.

Згідно з нашими даними, відсутність умовних ФАР при сімейній формі РС свідчить про те, що патогенетичний вплив не спадково обумовлених ФАР при сімейній формі РС контролюється переважно генетичними механізмами, відповідальними за розвиток РС.

Вищий рівень середніх значень *OR* для показників способу життя у вигляді ФР при сімейній формі РП та ФАР при різних типах перебігу у хворих із спорадичною формою, порівняно із даними преморбідного анамнезу, підвищує діагностичну цінність цієї групи показників з урахуванням подальшого прогнозу захворювання.

Список літератури

1. Гусев Е. И. Рассеянный склероз : клиническое руководство / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко. Москва : Реал Таймс, 2011. 528 с.

2. Бойко А. Н. Достижения в изучении проблем рассеянного склероза (обзор) / А. Н. Бойко, Е. И. Гусев // Доктор. Ру. Неврология, психиатрия. 2012. Т. 73. № 5. С. 9—15.

3. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз : руководство для врачей. 5-е изд. / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. Москва : МЕДпресс-информ, 2016. 272 с. ISBN 978-5-00030-337-5.

4. Фаворова О. О. Рассеянный склероз как полигенное заболевание: современное состояние проблемы / О. О. Фаворова, А. Н. Бойко, О. Г. Кулакова // Генетика. 2010. Т. 46, № 3. С. 302—313.

5. Gandhi R. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis / R. Gandhi, A. Laroni, H. L. Weiner // J. Neuroim. 2010. Vol. 221. P. 7—14.

6. Розсіяний склероз: ситуаційний аналіз проблеми в Україні / Т. Антонюк за матеріалами обговорення результатів першого в Україні комплексного дослідження захворюваності на розсіяний склероз, її діагностики та лікування // НейроNEWS: психоневрологія та нейропсихіатрія. 2018. № 3 (96). С. 6—9.

7. Коробко Д. С. Клинико-генетическое исследование рассеянного склероза (на примере популяции Новосибирской области) : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: специальность 14.01.11 — нервные болезни / Коробко, Денис Сергеевич. Новосибирск. 2014. 33 с.

8. McElroy J. P. Multiple sclerosis genetics / J. P. McElroy, J. R. Oksenberg // Curr Top Microbiol Immunol. 2008. No.318. P. 45—72. DOI: 10.1007/978-3-540-73677-6_3.

9. Сич Н. С. Патогенетичні аспекти розсіяного склерозу // Український медичний часопис. 2012. № 2 (88) III — IV. URI: <https://www.umj.com.ua/article/30152/patogenetichni-aspekti-rozsiyanogo-skleroza>.

10. Спири́н Н. Н. Влияние экологических факторов на заболеваемость и распространенность рассеянного склероза / Н. Н. Спири́н, Д. А. Качура, А. Н. Качура, А. Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2003. № 2. С. 111—113.

11. Ebers G. C. Environmental factor and multiple sclerosis // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7, No. 3. P. 268—277. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70042-5.

12. Balcerac A. Genetics and familial distribution of multiple sclerosis: A review / A. Balcerac, C. Louapre // Rev. Neurol. 2022. Vol. 178. No. 6. P. 512—520. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.11.009.

13. Olsson T. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis / T. Olsson, L. F. Barcellos, L. Alfredsson // Nat. Rev Neurol. 2017. Vol. 13. No. 1. P. 25—36. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.187.

14. Risk Factors Associated with Multiple Sclerosis: A Case-Control Study in Damascus, Syria / Maher Taan, Farah Al Ahmad, Mohammad Karim Ercksousi, and Ghassan Hamza // Multiple Sclerosis International, 2021. P. 1—5. DOI: 10.1155/2021/8147451.

15. Venkatesan A. Infections and multiple sclerosis / A. Venkatesan, R. T. Johnson // Handbook of Clinical Neurology. 2014. Vol. 122. P. 151—171. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00007-8.

16. Venkatesan A. Multiple sclerosis and infections // Neurodegener. Dis. Manag. 2015. Vol. 5 (6 Suppl). P. 11—14. DOI: 10.2217/nmt.15.64.

17. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis / J. D. Lünemann, M. Tintoré, B. Messmer [et al.] // Ann. Neurol. 2010. Vol. 67. No. 2. P.159—169. DOI: 10.1002/ana.21886.

18. Intrathecal immune responses to EBV in early MS / E. Jaquiéry, S. Jilek, M. Schlupe [et al.] // Eur. J. Immunol. 2010. Vol. 40. No. 3. P. 878—887. DOI: 10.1002/eji.200939761. Erratum in: Eur J Immunol. 2011 May;41(5):1501. PMID: 20017197.

19. The role of stress perception and coping with stress and the quality of life among multiple sclerosis patients / A. Kołtuniuk, M. Kazimierska-Zajac, K. Cisek, J. Chojdak-Lukasiewicz // Psychology Research and Behavior Management. 2021. Vol. 14. P. 805—815. Wroclaw, Poland. DOI: <https://doi.org/10.2147/PRBM.S310664>.

20. Kang J.-H. Increased risk of multiple sclerosis after traumatic brain injury: a nationwide population-based study / J.-H. Kang, H.-C. Lin, Taiwan // *Journal of Neurotrauma*. 2012. No. 29 (1). P. 90—95. DOI: 10.1089/neu.2011.1936.
21. The risk of smoking on multiple sclerosis: A meta-analysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies / P. Zhang, R. Wang, Z. Li [et al.] // *Peer J*. 2016. Vol. 4. e1797. P. 1—19. DOI: 10.7717/peerj.1797.
22. Vitamin B(12) Deficiency and Multiple Sclerosis; Is there Any Association? / M. R. Najafi, V. Shaygannajad, M. Mirpourian, A. Gholamrezaei // *Int J Prev Med*. 2012. Apr; 3 (4). P. 286—289. PMID: 22624086.
23. Goldsmith J. R. Vitamin D as an immunomodulator: risks with deficiencies and benefits of supplementation // *Healthcare (Basel)*. Multidisciplinary digital publishing institute. 2015. Vol. 3 (2). P. 219—232. DOI: 10.3390/healthcare3020219.
24. Interferon beta and vitamin D synergize to induce immunoregulatory receptors on peripheral blood monocytes of multiple sclerosis patients / A. Waschbisch, N. Sanderson, M. Krumbholz [et al.] // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. No. 12. P. 1—15. DOI: 10.1371/journal.pone.0115488.
25. Riccio P. Diet, gut microbiota, and vitamins D + A in multiple sclerosis / P. Riccio, R. Rossano // *Neurotherapeutics*. 2018. Vol. 15. No. 1. P. 75—91. DOI: 10.1007/s13311-017-0581-4.
26. Нербеба Т.В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу. Збірка анкет // Свідectво про авторське право на науковий твір № 8675 від 31.10.2003 р.
27. Mielke P. W. Permutation Methods: A Distance Function Approach / P. W. Mielke, K. J. Berry. N.Y. : Springer-Verlag, 2001. 357 p.
28. Moore D. Bootstrap Methods and Permutation Tests. The Practice of Business Statistics. Ed. T. Hesterberg. N.Y. : Freeman & Co., 2003. Cap. 14. 70 p.
29. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. СПб. : Фолиант, 2003. 428 с.
30. Волошина Н. П. Влияние инфекционного фактора на состояние гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом // Н. П. Волошина, В. В. Васильевский, М. Е. Черненко // *Український вісник психоневрології*. 2013. Т. 21, вип. 1 (74). С. 5—7. URL: <https://uvnnpn.com.ua/upload/iblock/16e/16e03af2aa8182a7e5cdd8132349976c.pdf>.
- References**
1. Gusev E. I., Zavalishin I. A., Boyko A. N. *Rasseyanny skleroz : klinicheskoye rukovodstvo*. Moskva : Real Tayms, 2011. 528 s. (In Russian).
2. Boyko A. N., Gusev E. I. Dostizheniya v izuchenii problem rasseyannogo skleroza (obzor). *Doktor. Ru. Nevrologiya, psikhatriya*. 2012. T. 73. No. 5. S. 9—15. (In Russian).
3. Shmidt T. E., Yakhno N. N. *Rasseyanny skleroz : rukovodstvo dlya vrachey*. 5-e izd. Moskva : MEDpress-inform, 2016. 272 s. ISBN 978-5-00030-337-5. (In Russian).
4. Favorova O. O., Boyko A. N., Kulakova O. G. Rasseyanny skleroz kak poligennoye zaboлевaniye: sovremennoye sostoyaniye problemy. *Genetika*. 2010. T. 46, No. 3. S. 302—313. (In Russian).
5. Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010 Apr 15;221(1-2):7-14. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.10.015. PMID: 19931190; PMCID: PMC2854189.
6. Antoniuk T. Rozsiyani skleroz: sytuatsiyni analiz problemy v Ukraini: za materialamy obhovorennia rezultativ persho ho v Ukraini kompleksnoho doslidzhennia zakhvoriuvanosti na rozsiyani skleroz, yii diahnostryky ta likuvannia. *NeuroNEWS: psyhkhonevrolohiia ta neiropsykhiatriia*. 2018. No. 3 (96). S. 6—9. (In Ukrainian).
7. Korobko D. S. *Kliniko-geneticheskoye issledovaniye rasseyannogo skleroza (na primere populyatsii Novosibirskoy oblasti) : avtoref. dis.na soiskaniye uch. stepeni kand. med.nauk: Spetsialnost 14.01.11 — nervnyye bolezni [abstract dis. for an academic degree MD, PhD. Sciences Specialty 14.01.11 — nervous diseases]*. Novosibirsk. 2014. 33 s. (In Russian).
8. McElroy JP, Oksenberg JR. Multiple sclerosis genetics. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;318:45-72. doi: 10.1007/978-3-540-73677-6_3. PMID: 18219814.
9. Sych N. S. Patohenetychni aspekty rozsiianoho skleroza [Pathogenetic aspects of multiple sclerosis]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys [Ukrainian medical journal]*. 2012. No. 2 (88) III—IV. <https://www.umj.com.ua/article/30152/patogenetichni-aspekty-rozsiyanogo-skleroza>. (In Ukrainian).
10. Spirin N. N., Kachura D. A., Kachura A. N., Boyko A. N. Vliyaniye ekologicheskikh faktorov na zaboveryemost i rasprostranennost rasseyannogo skleroza. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni S. S. Korsakova*. 2003. No. 2. S. 111—113. (In Russian).
11. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008 Mar;7(3):268-77. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70042-5. PMID: 18275928.
12. Balcerac A, Louapre C. Genetics and familial distribution of multiple sclerosis: A review. *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Jun;178(6):512-520. doi: 10.1016/j.neurol.2021.11.009. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35148907.
13. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27934854.
14. RTaan M, Al Ahmad F, Erckousi MK, Hamza G. Risk Factors Associated with Multiple Sclerosis: A Case-Control Study in Damascus, Syria. *Mult Scler Int*. 2021 Jun 1;2021:8147451. doi: 10.1155/2021/8147451. PMID: 34123428; PMCID: PMC8189778.
15. Venkatesan A, Johnson RT. Infections and multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:151-71. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00007-8. PMID: 24507517; PMCID: PMC7152154.
16. Venkatesan A. Multiple sclerosis and infections. *Neurodegener Dis Manag*. 2015;5(6 Suppl):11-4. doi: 10.2217/nmt.15.64. PMID: 26611265.
17. Lünemann JD, Tintoré M, Messmer B, Strowig T, Rovira A, Perkal H, Caballero E, Münz C, Montalban X, Comabella M. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 Feb;67(2):159-69. doi: 10.1002/ana.21886. PMID: 20225269; PMCID: PMC2848293.
18. Jaquiéry E, Jilek S, Schluep M, Meylan P, Lysandropoulos A, Pantaleo G, Du Pasquier RA. Intrathecal immune responses to EBV in early MS. *Eur J Immunol*. 2010 Mar;40(3):878-87. doi: 10.1002/eji.200939761. Erratum in: *Eur J Immunol*. 2011 May;41(5):1501. PMID: 20017197.
19. TKoltuniuk A, Kazimierska-Zajac M, Cisek K, Chojdak-Łukasiewicz J. The Role of Stress Perception and Coping with Stress and the Quality of Life Among Multiple Sclerosis Patients. *Psychol Res Behav Manag*. 2021 Jun 18;14:805-815. doi: 10.2147/PRBM.S310664. PMID: 34177278; PMCID: PMC8219305.
20. Kang JH, Lin HC. Increased risk of multiple sclerosis after traumatic brain injury: a nationwide population-based study. *J Neurotrauma*. 2012 Jan 1;29(1):90-5. doi: 10.1089/neu.2011.1936. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22044110.
21. Zhang P, Wang R, Li Z, Wang Y, Gao C, Lv X, Song Y, Li B. The risk of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies. *Peer J*. 2016 Mar 15;4:e1797. doi: 10.7717/peerj.1797. PMID: 27014514; PMCID: PMC4806598.

22. Najafi MR, Shaygannajad V, Mirpourian M, Gholamrezaei A. Vitamin B(12) Deficiency and Multiple Sclerosis; Is there Any Association? *Int J Prev Med.* 2012 Apr;3(4):286-9. PMID: 22624086; PMCID: PMC3354399.

23. Goldsmith JR. Vitamin D as an Immunomodulator: Risks with Deficiencies and Benefits of Supplementation. *Healthcare (Basel).* 2015 Apr 14;3(2):219-32. doi: 10.3390/healthcare3020219. PMID: 27417758; PMCID: PMC4939543.

24. Waschbisch A, Sanderson N, Krumbholz M, Vlad G, Theil D, Schwab S, Mäurer M, Derfuss T. Interferon beta and vitamin D synergize to induce immunoregulatory receptors on peripheral blood monocytes of multiple sclerosis patients. *PLoS One.* 2014 Dec 31;9(12):e115488. doi: 10.1371/journal.pone.0115488. PMID: 25551576; PMCID: PMC4281069.

25. RRiccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2018 Jan;15(1):75-91. doi: 10.1007/s13311-017-0581-4. PMID: 29067566; PMCID: PMC5794694.

Інформація про авторів:

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

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

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

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

НІКІШКОВА Ірина Миколаївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу*; e-mail: irinanikishkova@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 Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

КУТІКОВ Дамір Олександрович, лікар-інтерн, лаборант відділу*; e-mail: damirkut@gmail.com

ГАПОНОВ Петро Костянтинович, співробітник кафедри фізичної та реабілітаційної медицини та спортивної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0003-0631-5874>; e-mail: gaponov.petya@gmail.com

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

26. Nehreba T. V. *Klinichna diahnostyka riznykh typiv perebihu rozsiianoho skleroza. Zbirka anket: Svidotstvo pro avtorske pravo na naukovyi tvir No. 8675 vid 31.10.2003.* (In Ukrainian).

27. Mielke P. W. *Permutation Methods: A Distance Function Approach* / P. W. Mielke, K. J. Berry. N.Y.: Springer-Verlag. 2001. 357 p.

28. Moore D. *Bootstrap Methods and Permutation Tests. The Practice of Business Statistics.* Ed. T. Hesterberg. N.Y.: Freeman & Co. 2003. Cap. 14. 70 p.

29. Zaytsev V. M., Lifyandskiy V. G., Marinkin V. I. *Prikladnaya meditsinskaya statistika.* SPb. : Foliant, 2003. 428 s. (In Russian).

30. Voloshyna N. P., Vasylovskiy V. V., Chernenko M. E. Vliyaniye infektsionnogo faktora na sostoyaniye gematoentsefalicheskogo baryera u bolnykh rasseyannym sklerozom. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi.* 2013. No. 21(1). S. 5—7. <https://uvnnpn.com.ua/upload/iblock/16e/16e03af2aa8182a7e5cdd8132349976c.pdf>. (In Russian).

Надійшла до редакції 30.05.2023

Information about the authors:

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

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

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

POGULYAEVA Tatyana, PhD, Junior Researcher of the Department**

NIKISHKOVA Irina, M.Sc., PhD of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Department**; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

VOLOSHYN-HAPONOV Ivan, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of V. N. Karazin's Kharkiv National University; Leading Researcher of the Department of Sleep Medicine of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

KUTIKOV Damir, MD, CMCT, Intern and Research Laboratory Assistant of the Department**; e-mail: damirkut@gmail.com

GAPONOV Petro, Employee of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine and Sports Medicine of Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0631-5874>; e-mail: gaponov.petya@gmail.com

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