

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

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ МІЖ КЛІНІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

*Н. П. Волошина, В. В. Василівський, Т. В. Негреба, В. М. Кіржнер,
Т. Н. Погуляєва, М. Е. Черненко, І. К. Волошин-Гапонов, К. О. Песоцька*

Корреляционный анализ между клиническими показателями при разных типах течения рассеянного склероза

*N. P. Voloshyna, V. V. Vasylovskyy, T. V. Negreba, V. M. Kirzhner,
T. M. Pogulyaeva, M. E. Chernenko, I. K. Voloshyn-Gaponov, K. O. Pisotska*

Correlation analysis between clinical indicators in different types of multiple sclerosis

Мета: оцінити вплив клінічних показників на характер прогнозу при різних типах перебігу розсіяного склерозу (РС) за допомогою кореляційного аналізу.

Проведено кореляційний аналіз між клінічними показниками, що характеризують різні часові етапи (преморбідний етап, дебют, ремісія після дебюту та рецидивуючий етап при рецидивуючому перебігу та вторинно-прогресивному перебігу (ВПП), етап прогресування при ВПП та первинно-прогресуючому перебігу РС. У графічній формі отримані структури, що вибірково об'єднують групи показників з високими зв'язками (0,95 і вище), зокрема клініко-статистичні синдроми, які у вигляді спеціальної мережі (*network*) являють собою систему відносин між клінічними симптомами (показниками) протягом всього періоду розвитку захворювання. В отриманих кореляційних структурах виокремлено два рівні організації зв'язків: внутрішньоетапний та міжетапний, які мають різну структурну організацію для різних типів перебігу РС. При кожному типі перебігу виокремлено три групи показників: перша група (так звані «центри впливу», або «інтегратори») включає показники, від яких стрілки спрямовані до інших симптомів; друга група (так звані «керовані» показники), які «акумулюють» впливи ззовні; третя група (так звані «транзитні» показники), які одночасно мають як зв'язки впливу, так і керовані зв'язки, тобто рівною мірою поєднують в собі два альтернативні варіанти. Взаємозв'язки між зазначеними групами показників, що мають різне інформаційне значення, визначили подальший характер прогнозу.

Проведене дослідження дало змогу довести, що формування прогнозу в рамках єдиної нозологічної форми (РС) відбувається в результаті складної багаторівневої структурної реорганізації кореляційних зв'язків між окремими клінічними показниками як на різних часових етапах, так і при різних типах перебігу захворювання.

Ключові слова: розсіяний склероз, часові етапи перебігу, типи перебігу РС, прогноз, кореляційний аналіз, клініко-статистичні синдроми

Цель: оценить влияние клинических показателей на характер прогноза при разных типах течения рассеянного склероза (РС) с помощью корреляционного анализа.

Проведен корреляционный анализ между клиническими показателями, характеризующими различные временные этапы (преморбидный этап, дебют, ремиссия после дебюта и рецидивирующий этап при рецидивирующем течении и вторично-прогрессирующем течении (ВПП), этап прогрессирования при ВПП и первично-прогрессирующем течении РС. В графической форме получены структуры, избирательно объединяющие группы показателей с высокими связями (0,95 и выше) в так называемые клинико-статистические синдромы, которые в виде специальной сети (*network*) представляли собой систему отношений между клиническими симптомами (показателями) в течение всего периода развития заболевания. В полученных корреляционных структурах выделено два уровня организации связей: внутретапный и межэтапный, имеющие различную структурную организацию для разных типов течения РС. При каждом типе течения выделены три группы показателей: первая группа (так называемые «центры влияния», или «интеграторы») включает показатели, от которых стрелки направлены к другим симптомам; вторая группа (так называемые «управляемые» показатели), которые «аккумулируют» приходящие извне влияния; третья группа (так называемые «транзитные» показатели), которые одновременно обладают как связями влияния, так и управляемыми связями, т. е. в равной степени совмещают в себе два альтернативных варианта. Взаимосвязи между указанными группами показателей, имеющих различное информационное значение, определяли дальнейший характер прогноза.

Проведенное исследование позволило доказать, что формирование прогноза в рамках единой нозологической формы (РС) происходит в результате сложной многоуровневой структурной реорганизации корреляционных связей между отдельными клиническими показателями, как на различных временных этапах, так и при разных типах течения заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, временные этапы течения, типы течения РС, прогноз, корреляционный анализ, клинико-статистические синдромы

Objective: to assess the influence of clinical indicators on the nature of the prognosis for different types of multiple sclerosis (MS) using correlation analysis

Correlation analysis was carried out between clinical indicators characterizing different time stages (premorbid stage, debut, remission after debut and recurrent stage in recurrent and secondary-progressive (SP), progression stage in SP and primary progressive course of MS. In graphical form, structures were obtained that selectively unite groups of indicators with high connections (0.95 and higher) in the so-called clinical and statistical syndromes, which in the form of a special network were a system of connections between clinical symptoms (indicators) during the entire period of the disease development. In the obtained correlation structures, two levels of organization of connections were distinguished: intra-stage and inter-stage, which have different structural organization for different types of MS flow. For each type of course, three groups of indicators are identified: the first group (the so-called "centers of influence") includes indicators from which the arrows are directed to other symptoms; the second group (the so-called "controlled" indicators), which "accumulate" incoming influences from the outside; the third group (the so-called "transit" indicators), which simultaneously have both influence networks and controlled networks, i. e. equally combine two alternative options. Analysis of the connections between the indicated groups of indicators with different informational value determined the further nature of the forecast.

The study made it possible to prove that the formation of a prognosis within the framework of a single nosological form (MS) occurs as a result of a complex multilevel structural reorganization of correlations between individual clinical indicators, both at different time stages and with different types of the course of the disease.

Key words: multiple sclerosis, time stages of the course, types of MS course, prognosis, correlation analysis, clinical and statistical syndromes

Апостеріорне (тобто передбачуване) визначення характеру прогнозу при РС з урахуванням типів, часових етапів та варіантів його перебігу є складним завданням, що потребує обґрунтованого підходу до аналізу клінічної симптоматики в процесі розвитку захворювання. Характер прогнозу визначається індивідуально на основі цілісної картини перебігу захворювання та залежить від безлічі факторів, що взаємодіють між собою у різних часових режимах [1, 2].

В клінічній практиці зв'язки між симптомами (синдромами) можна розглядати як модель відносин між механізмами, що лежать в основі їх виникнення. Одним із інструментів для їх вивчення є клініко-математичний аналіз кореляцій, який дає змогу побудувати систему зв'язків між різними клінічними показниками протягом усього періоду розвитку захворювання з урахуванням різних етапів його перебігу.

Мета дослідження: оцінити вплив клінічних показників на характер прогнозу при різних типах перебігу розсіяного склерозу за допомогою методу кореляційного аналізу.

Кореляційний аналіз дає змогу вибірково поєднати групи показників у так звані клініко-статистичні синдроми, які у вигляді спеціальної мережі (*network*) є системою зв'язків між клінічними симптомами (показниками), що характеризують різні часові етапи перебігу захворювання. У наших дослідженнях кореляційні мережі будували за допомогою програми "OriginPro" 8.6, де кожній ознаці відповідає точка на площині та дві точки, з'єднані лінією, якщо кореляція між ними є вищою за заданий рівень [3, 4].

Результати кореляційного аналізу при кожному типі перебігу РС (рецидивуючий перебіг (РП) — 80 хворих, вторинно-прогресивний перебіг (ВПП) — 140 хворих, первинно-прогресивний перебіг (ППП) — 60 хворих) наведені в графічній формі у вигляді структур, вершини яких відповідають показникам, що характеризують різні етапи перебігу захворювання з урахуванням часового фактора, а ребра — надсильним кореляційним зв'язкам, абсолютні величини яких становили 0,95 і вище. Під час оцінювання сили зв'язку має значення абсолютна величина кореляції. Напрямок стрілок завжди йде від показника з меншим номером до більшого. Під час аналізу мережі звертають увагу на показники (вершини мережі), які найбільше залучені у процес, тобто мають найбільшу кількість вхідних або вихідних стрілок. Навпаки, показники з мінімальною кількістю стрілок або їх браком є незалежними від групи. Також важливо відзначити, що мережа може розпадатись на дві (або більше) окремих мереж. Це означає, що в мережній системі показників є кілька незалежних одна від одної підсистем.

Для встановлення зв'язків між клінічними показниками, що вивчали, на різних етапах перебігу РС використаний коефіцієнт Юла, який є аналогом коефіцієнта кореляції для ознак, що набувають величини 0 і 1 [3].

У кожній із трьох структур (рис. 1—3) можна виокремити три групи показників, що мають різне інформаційне значення. Першу групу становлять показники, від яких стрілки прямують до інших симптомів (так звані «центри впливу», або «інтегратори»). Друга група охоплює показники, які «акумулюють» впливи, що надходять ззовні (так звані «керовані»). Третя група показників (так звані «транзитні») одночасно має як зв'язки впливу, так і керовані зв'язки, тобто, рівною мірою поєднує у собі два альтернативні варіанти.

Під час проведення порівняльного аналізу кількості надсильних зв'язків при різних типах перебігу РС, залучених у побудову кореляційних структур, виявлено їхнє значне переважання при ППП, порівняно з РП і, особливо, з ВВП (табл. 1).

Таблиця 1. Частота надсильних кореляційних зв'язків між клінічними показниками при різних типах перебігу розсіяного склерозу

| Тип перебігу | Кількість показників з надсильними зв'язками, % |
|-----------------------|---|
| Рецидивуючий | 39,7 |
| Вторинно-прогресивний | 29,9 |
| Первинно-прогресивний | 60,0 |

Структура зв'язків за своїм інформаційним значенням також була різною: для інтеграторів і керованих зв'язків не залежала від типу перебігу; для «транзитних зв'язків» спостерігалася вдвічі рідше при ВПП (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл надсильних кореляційних зв'язків з різним інформаційним значенням при різних типах перебігу розсіяного склерозу

| Характер зв'язків | Тип перебігу | | |
|-------------------|--------------|--------|--------|
| | РП, % | ВПП, % | ППП, % |
| «інтегратори» | 38,7 | 42,3 | 43,6 |
| «керовані» | 45,1 | 50,0 | 41,0 |
| «транзитні» | 16,1 | 7,7 | 15,4 |

За допомогою спеціально розробленої анкети були виокремлені та структуровані різні часові етапи для різних типів перебігу РС [5]:

— **доклінічний етап** (преморбідний анамнез і фактори ризику, які безпосередньо виникають перед дебютом) — для усіх типів перебігу РС;

— **характеристика дебютів** (вік початку захворювання, частота зустрічальності та клінічна структура провідних синдромів дебюту, темпи розвитку дебюту, його тяжкість і тривалість, повноцінність та тривалість клінічних ремісій після дебюту) — для усіх типів перебігу РС;

— **характеристика рецидивуючого етапу (РЕ)** (тривалість етапу, тяжкість, тривалість і темпи формування неврологічної симптоматики при різних рецидивах, частота провідних синдромів на цьому етапі, тривалість і повнота клінічних ремісій між рецидивами, ступінь накопичення неврологічного

дефіциту за даними шкали інвалідизації EDSS) — для хворих з РП і ВПП;

— **характеристика етапів прогресування** (шляхи формування, варіанти прогресування, ступінь інвалідизації за шкалою EDSS) — для прогредієнтних типів перебігу — ВПП та ППП;

— **прогноз** (сприятливий та невизначений для РП, несприятливий та невизначений для ВПП та ППП).

Структури кореляційних зв'язків були утворені вибірково залученням клінічних показників, що виникають на кожному часовому етапі, при різних типах перебігу РС.

При рецидивуючому перебігу (рис. 1):

— **доклінічний етап IA** (преморбідний анамнез): 5 — кір, 6 — краснуха, 7 — вітрянка, 8 — паротит, 9 — герпетичні інфекції, 10 — хвороба Боткіна, 11 — часті фолікулярні ангіни, 12 — отогенні процеси, 13 — синусити, 14 — тяжкий вірусний грип, 15 — гострі респіраторно-вірусні інфекції, 16 — немає вищезгаданих захворювань, 17 — алергічні реакції, 18 — хронічна соматична патологія, 19 — оперативні втручання, 20 — тяжкі черепно-мозкові травми (ЧМТ), 21 — інші захворювання;

— **доклінічний етап IB** (фактори ризику, які безпосередньо виникають перед дебютом): 22 — немає видимих факторів ризику, 23 — перенесені інфекції, 24 — емоційний стрес, 25 — ЧМТ та спинальні травми, 26 — фізична перевтома, переохолодження, 27 — хірургічні втручання, 28 — щеплення, 29 — вагітність, пологи, аборти, 30 — провісники дебюту у вигляді різних суб'єктивних та об'єктивних симптомів та синдромів, що виникають перед дебютом;

— **характеристика дебюту — етап IIA**: 31 — моносиндромний (один синдром); 32 — олігосиндромний (2—3 синдроми); 33 — полісиндромний (4 і більше синдромів); 34 — легка тяжкість дебюту, 35 — середня тяжкість дебюту, 36 — тяжкий дебют, 37 — блискавичні темпи формування клінічної симптоматики (від кількох годин — до доби), 38 — швидкі темпи формування клінічної симптоматики (до 7 днів), 39 — поступові темпи формування клінічної симптоматики (до 1 місяця), 40 — уповільнені темпи формування клінічної симптоматики (1 місяць і більше), 41 — коротка тривалість дебюту (до 1 місяця), 42 — середня тривалість дебюту (до 2-х місяців), 43 — тривалий дебют (понад 2 місяці), 44 — повна ремісія після дебюту, 45 — неповна ремісія після дебюту, 46 — коротка ремісія після дебюту (до 6 місяців); 47 — середня тривалість ремісії після дебюту (до 3-х років); 48 — тривала ремісія після дебюту (3 і більше років);

— **синдроми дебюту — етап IIB**: 49 — гострий ретроульбарний неврит, 50 — ураження пірамідної системи, 51 — ураження провідників чутливості, 52 — ураження шляхів мозочка, 53 — ураження черепно-мозкових нервів, 54 — ураження функцій тазових органів, 55 — синдром хронічної втоми, 56 — атипові симптоми та синдроми;

— **рецидивуючий етап — III-й**: 57 — легкі рецидиви, 58 — рецидиви середньої тяжкості, 59 — тяжкі

рецидиви, 60 — тенденція до обтяження рецидивів, 61 — короткі рецидиви (до 1 місяця), 62 — рецидиви середньої тривалості (до 2-х місяців), 63 — тривалі рецидиви (понад 2 місяці), 64 — тенденція до збільшення тривалості рецидивів, 65 — блискавичні темпи розвитку рецидивів (від кількох годин — до доби), 66 — швидкі темпи розвитку рецидивів (до 7 днів), 67 — поступові темпи розвитку рецидивів (до 1 місяця), 68 — уповільнені темпи розвитку рецидивів (понад 1 місяця); 69 — чергування різних темпів; 70 — повні ремісії між рецидивами; 71 — неповні ремісії між рецидивами; 72 — переважання неповних ремісій з перебігом РЕ; 74 — ремісії середньої тривалості між рецидивами (від 6 місяців до 3-х років), 75 — тривалі ремісії між рецидивами (понад 3 роки), 76 — чергування ремісій різної тривалості між рецидивами;

— **прогноз — IV етап**: 77 — сприятливий, 78 — невизначений.

При вторинно-прогредієнтному перебігу (рис. 2):

— **доклінічний етап — IA** (преморбідний анамнез) і **IB** (фактори ризику, які безпосередньо виникають перед дебютом);

— **етап IIA** (характеристика дебюту), **етап IIB** (синдроми дебюту) відповідають показникам 5—56 при РП;

— **рецидивуючий етап — III-й**, з одного боку, включає показники, аналогічні при РП (57—76), з другого боку — показники, що характеризують особливості перебігу при ВПП (77—81): 77 — перехід до етапу вторинного прогресування безпосередньо за ремісією після дебюту, 78 — перехід до етапу вторинного прогресування після РЕ, 79 — короткий РЕ, 80 — середня тривалість РЕ, 81 — тривалий РЕ;

— **етап прогресування — IV**: 82 — поступовий варіант прогресування, 83 — рецидивуючий варіант прогресування, 84 — неухильний варіант прогресування; 85 — чергування різних варіантів прогресування;

— **прогноз — V етап**: 86 — несприятливий, 87 — невизначений.

При первинно-прогредієнтному перебігу (рис. 3):

— **доклінічний етап IA** (преморбідний анамнез), який відповідає аналогічним показникам 5—21 при РП і ВПП;

— **доклінічний етап IB** (фактори ризику, які безпосередньо виникають перед дебютом): 22 — немає видимих факторів ризику, 23 — перенесені інфекції, 24 — емоційний стрес, 25 — фізична перевтома, переохолодження, 26 — ЧМТ і спинальні травми, 27 — хірургічні втручання, 28 — щеплення, 29 — вагітність, пологи, аборти, 30 — інші захворювання, 31 — провісники дебюту у вигляді різних суб'єктивних та об'єктивних симптомів та синдромів, що виникають перед дебютом;

— **характеристика дебюту — етап IIA**: 32 — моносиндромний (один синдром), 33 — олігосиндромний (2—3 синдроми), 34 — полісиндромний (4 і більше синдромів), 35 — легка тяжкість дебюту, 36 — середня тяжкість дебюту, 37 — тяжкий дебют, 38 — блиска-

вичні темпи формування клінічної симптоматики (від декількох годин — до доби), 39 — швидкі темпи формування клінічної симптоматики (до 7 днів), 40 — поступові темпи формування клінічної симптоматики (до 1 місяця); 41 — уповільнені темпи формування клінічної симптоматики (1 місяць і більше); 42 — коротка тривалість дебюту (до 1 місяця); 43 — середня тривалість дебюту (до 2-х місяців), 44 — тривалий дебют (понад 2 місяці), 45 — подальше прогресування після невизначеного за тривалістю дебюту;

— **синдроми дебюту — ІІВ етап:** 46 — часткова атрофія дисків зорових нервів; 47 — ураження пірамідної системи; 48 — ураження провідників чутливості, 49 — ураження шляхів мозочка, 50 — ураження черепно-мозкових нервів, 51 — ураження функції тазових органів, 52 — синдром хронічної втоми, 53 — атипові симптоми та синдроми;

— **шляхи формування етапу первинного прогресування — ІІІ етап:** 54 — подальше прогресування безпосередньо після дебюту, 55 — вихід із дебюту через етап стабілізації (СТБ), 56 — коротка тривалість етапу СТБ після дебюту (до 6 місяців), 57 — середня тривалість етапу СТБ після дебюту (від 6 місяців до 3 років), 58 — тривалий етап СТБ після дебюту (понад 3 роки);

— **етап прогресування — ІV:** 59 — поступовий варіант прогресування, 60 — рецидивуючий варіант прогресування, 61 — неухильний варіант прогресування, 62 — чергування різних варіантів прогресування, 63 — послідовна зміна варіантів прогресування;

— **прогноз — V етап:** 64 — несприятливий, 65 — невизначений.

Кореляційна структура при РП включає 31 (39,7 %) із 78 (100 %) клінічних показників (див. рис. 1).

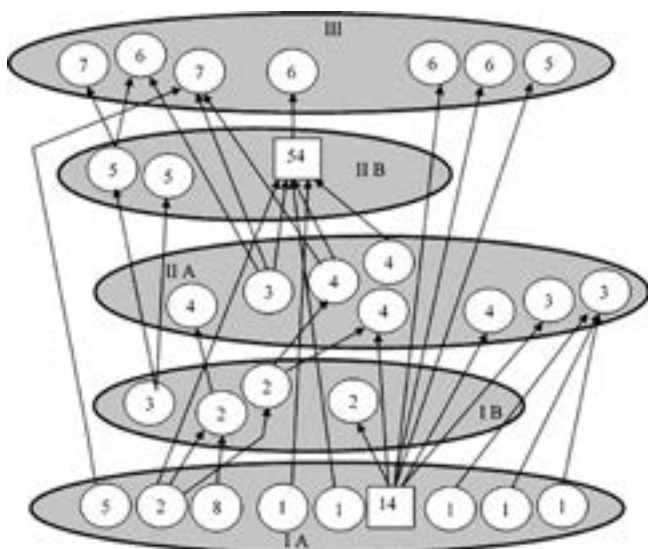


Рис. 1. Структура кореляційних зв'язків між клінічними показниками на різних часових етапах при РП (рівень кореляційних зв'язків — 0,95 і вище, симптоми в квадраті мають найбільшу кількість зв'язків)

На етапі ІА показники преморбідного анамнезу (9) поширюють свій вплив на всі наступні етапи пе-

ребігу захворювання. Поряд з дитячими інфекціями, хворобою Боткіна, низкою захворювань ЛОР-органів як потужних «центрів впливу» (симптомів «інтеграторів») слід виокремити тяжкий вірусний грип (14) і ЧМТ (20), зв'язки яких варті особливої уваги. Зокрема, вірусний грип (14) взаємодіє: з фізичною перевтомою та/або переохолодженням (26) на етапі ІВ; полісиндромним дебютом (33), уповільненими темпами формування клінічної симптоматики у дебюті (40), тривалим дебютом (43) на етапі ІІА; тяжкими рецидивами (59), тенденцією до їх обтяження (60), уповільненими темпами входження до рецидивів (68) на ІІІ РЕ.

Простежений «ланцюжок» взаємозв'язків між етапами ІА, ІВ, ІІА, ІІІ дає змогу стверджувати, що тяжкий вірусний грип, перенесений у преморбідному анамнезі, навіть у хворих з доброякісним РП РС, може виступати як тригер, здатний негативно впливати на подальший розвиток процесу і бути фактором ризику його трансформації у ВПП. Другий «центр впливу» — ЧМТ, перенесені в преморбідному анамнезі (20) на етапі ІВ, через «транзитні» симптоми 24 (емоційний стрес) та 28 (щеплення) впливає на такі параметри ІІА етапу: середня тривалість дебюту (42), уповільнені темпи розвитку дебюту (40) та неповна ремісія після дебюту (45). У свою чергу, «транзитний» 45-й показник взаємодіє з показником 54 (порушення функції тазових органів у дебюті) на етапі ІІВ та показником 71 (неповні ремісії між рецидивами) на ІІІ етапі. Крім того, серед параметрів, які характеризують преморбідний анамнез, варті уваги кореляційні зв'язки між хворобою Боткіна (10), синуситами (13) та алергічними реакціями (17), з одного боку, і ключовим прогностичним показником, а саме тяжкий дебют (36) на ІІА етапі; з другого боку; між кіром (5) і неповною ремісією між рецидивами (71) на ІІІ РЕ. На етапі ІВ «транзитний» показник 24 (емоційний стрес) взаємодіє на етапі ІІА з несприятливими прогностичними показниками 40 (уповільнені темпи розвитку дебюту) та «транзитним» показником 45 (неповна ремісія після дебюту); показник 30 (провісники дебюту) впливає на виникнення таких синдромів дебюту: 55 (синдром патологічної втоми) та 56 (атипові синдроми). На етапі ІІА лише 3 із 8 показників (35, 45, 47) взаємодіють як з показниками ІІВ етапу (54, 55, 56), так із показниками ІІІ-го етапу (62, 71). Зокрема, при дебюті середнього ступеня тяжкості (35) підвищується ймовірність виникнення несприятливого синдрому — порушення функції тазових органів (54) на етапі ІІВ; на ІІІ-му етапі найчастіше спостерігаються середня тривалість рецидивів (62) та неповні ремісії між рецидивами (71). Показник 45 (неповна ремісія після дебюту) одночасно взаємодіє з симптомом порушень функції тазових органів (54) на етапі ІІВ та неповними ремісіями між рецидивами (71) на ІІІ-му етапі. Показник 47 (середня тривалість ремісії після дебюту) також, як 35 і 45 симптоми впливають на порушення функції тазових органів (54) на етапі ІІВ. На цьому етапі (ІІВ) — (54) — сфінктерні порушення, (56) — атипові синдроми дебюту

за допомогою «транзитних» зв'язків впливають на показники III-го етапу: симптом 54 взаємодіє з поступовими темпами розвитку рецидивів (67), 56 — з рецидивами середньої тривалості (62) та повними ремісіями між рецидивами (70). Виняток становить останній V етап (77 — сприятливий прогноз, 78 — невизначений прогноз), який не пов'язаний високим рівнем кореляцій із показниками попередніх етапів.

Структура кореляційних зв'язків при **вторинно-прогресивному перебігу** включає 26 (29,9 %) із 87 клінічних показників (рис. 2).

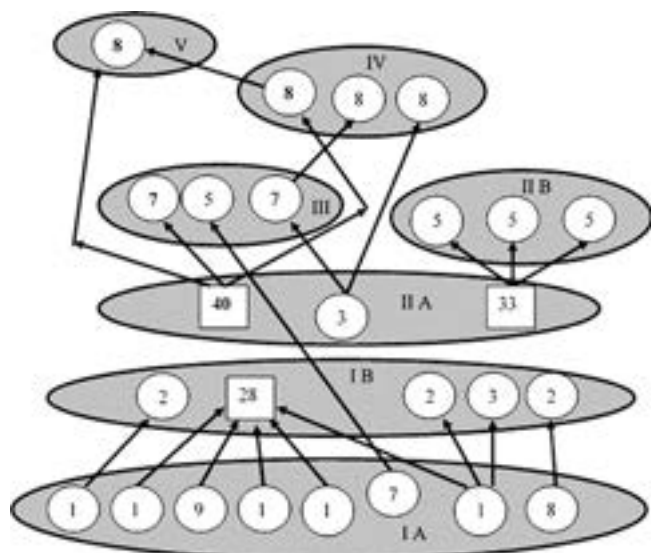


Рис. 2. Структура кореляційних зв'язків між клінічними показниками на різних часових етапах при ВПП (рівень кореляційних зв'язків — 0,95 і вище, симптоми в квадраті мають найбільшу кількість зв'язків)

На доклінічному етапі (IA) симптоми преморбідного анамнезу — дитячі інфекції, захворювання ЛОР-органів, алергічні реакції виступають як «інтегратори» щодо параметрів групи етапу IB. Слід наголосити, що всі показники цього етапу є «керованими» симптомами, які не мають достовірних кореляцій і не впливають на наступні етапи перебігу захворювання. Отже, якщо припустити, що низка захворювань у преморбідному анамнезі як тригери і запускають процес, то його подальший розвиток перебуває під впливом факторів, які не відображені у наведеній схемі. Крім того, пояснити наявність кореляційних зв'язків між етапами IA і IB, тобто, захворюваннями у відносно віддаленому преморбідному анамнезі і безпосередньо перед дебютом, досить складно, оскільки попередні захворювання, зазвичай, не потенціюють появу більш пізніх.

Подібні суперечності, отримані під час проведення неформального аналізу, потребують подальшого поглибленого вивчення. В свою чергу, група клінічних показників етапу IIA як симптоми-«інтегратори» надають значний вплив на подальший процес розвитку захворювання, зокрема і IIB, III, IV, V етапи. Зокрема, на етапі IIB такі синдроми дебюту: (50) — ураження пірамідного тракту, (54) —

сфінктерні порушення і (56) — атипові синдроми дебюту виступають тільки як «керовані» за допомогою кореляційних зв'язків з полісиндромним дебютом (33) на етапі IIA. На III етапі неповні ремісії між рецидивами (71) є «транзитним» показником між блискавичними темпами розвитку дебюту (37) на етапі IIA та рецидивуючим варіантом прогресування (83) на етапі IV. Як «керовані» симптоми на III етапі виступають тяжкі рецидиви (59) і перехід до етапу прогресування через ремісію після дебюту (77), які в першому випадку пов'язані з показником 7 (вітряна віспа) на доклінічному етапі IA, а в другому випадку — з показником 40 (уповільнені темпи розвитку дебюту) на IIA етапі. Етап IV включає показники, що характеризують різні варіанти прогресування (82 — поступовий, 83 — рецидивуючий, 84 — неухильний). Поступовий та рецидивуючий належать до «керованих» симптомів і взаємодіють із блискавичними темпами розвитку дебюту (37) на етапі IIA та неповними ремісіями між рецидивами (71) на III-му етапі відповідно. Неухильний варіант прогресування (84), як найбільш несприятливий прогностичний показник, має «транзитний» характер і взаємодіє, з одного боку, з уповільненими темпами розвитку дебюту (40) на етапі IIA, а з другого боку, з несприятливим прогнозом (86) на V етапі.

При **первинно-прогресивному перебігу** структура кореляційних зв'язків включає 39 (60,0 %) з 65 клінічних показників (рис. 3).

При цьому типі перебігу параметри IA етапу, на відміну від структури зв'язків при ВПП, представлені іншим спектром і як симптоми-«інтегратори» вибірково взаємодіють з IB, IIA, III і IV етапами.

На етапі IIA полісиндромний дебют (34) як симптом-«інтегратор» має високі кореляційні зв'язки з «керованими» показниками на етапі IIB — ураженнями пірамідної системи (47), черепно-мозкових нервів (50) і функції тазових органів (51); дебюту середньої тривалості (43) і тривалі (44) тісно корелюють з виходом з дебюту в етап СТБ (55), коротким (56) і тривалим (58) етапами СТБ, а показник (45) — подальше прогресування після невизначеного за тривалістю дебюту на III етапі тісно пов'язаний з показником (54) — подальше прогресування безпосередньо після дебюту, минаючи період СТБ. У свою чергу, синдроми дебюту (етап IIB), за винятком показника (47) — ураження пірамідної системи, не впливають на показники III етапу.

Отже, при ППП показники IIA етапу тісно корелюють із наступними етапами перебігу РС, поширюючи свій вплив за допомогою «транзитних» симптомів на кінцевий характер прогнозу: через III етап за допомогою показника (57) — середня тривалість етапу СТБ після дебюту до невизначеного прогнозу (65) і на IV етапі показники (59—63) через неухильний варіант прогресування (61) до несприятливого прогнозу (64).

Отже, проведений кореляційний аналіз із викремленням надсильних зв'язків між клінічними показниками, що характеризують часові етапи

для різних типів перебігу РС, показав їх різну структурну організацію.

У кореляційній структурі при РП простежується багатоступінчастий та вибірковий взаємозв'язок трьох класів показників («інтеграторів», «керованих», «транзитних») між різними часовими етапами РП РС.

При цьому типі перебігу простежуються міцні кореляційні зв'язки між симптомами «інтеграторами» преморбідного анамнезу та наступними етапами перебігу РС — характеристикою дебюту (IIA), синдромом дебюту (IIB), рецидивуючим етапом (III). У свою чергу, синдроми дебюту на етапі IIB виступають як «транзитні» показники. З одного боку, вони «акумуляють» вплив більш ранніх етапів (IA, IB, IIA) — преморбідного анамнезу (12, 15, 20), провісників дебюту (30), характеристики дебюту (35, 45, 47); з другого боку, «трансляють» ці впливи на групу показників (62, 67, 70) завершального рецидивуючого етапу (III).

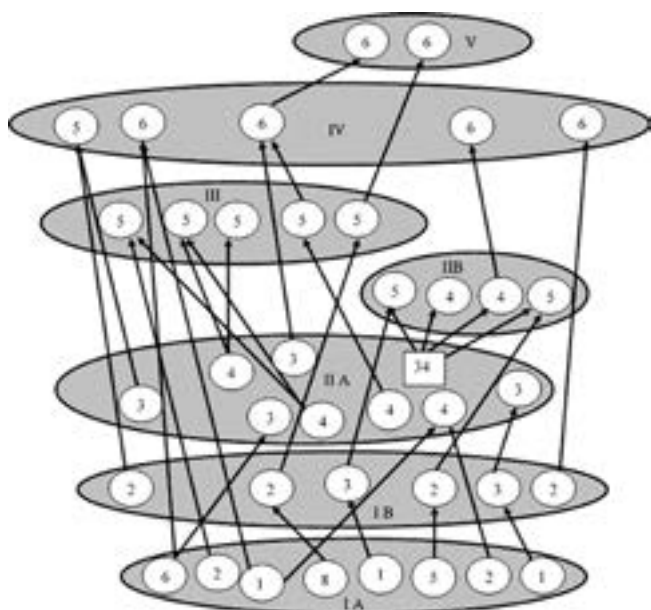


Рис. 3. Структура кореляційних зв'язків між клінічними показниками на різних часових етапах при ППП (рівень кореляційних зв'язків — 0,95 і вище, симптоми в квадраті мають найбільшу кількість зв'язків)

Принципова відмінність у побудові структур зв'язків при прогресивних типах перебігу від РП полягає в тому, що синдроми дебюту на IIB етапі при ВПП та ППП є «керованими» симптомами, тоді як при РП ці показники мають «транзитний» характер. Це може свідчити про те, що клінічна симптоматика в дебютах при ВПП та ППП відіграє менш значущу роль для подальшого розвитку процесу порівняно з РП. Роль РЕ (III) в структурах кореляційних зв'язків для ВПП та РП також різна. Якщо для ВПП ця група параметрів «керується» тільки етапом IIA, то при РП показники цього етапу пов'язані кореляційними зв'язками з усіма попередніми етапами перебігу захворювання, але при цьому вони не впливають на характер кінцевого прогнозу. Відмінною особливістю при ВПП та ППП, на відміну від РП, є також

наявність значущих кореляцій між кінцевим етапом — прогнозом та попередніми етапами перебігу захворювання. При ВПП представлений лише один варіант прогнозу — несприятливий, який визначається неухильним варіантом прогресування (етап IV) та сповільненими темпами формування клінічної симптоматики у дебюті (етап IIA). При ППП, як і при ВПП, неухильний варіант прогресування (етап IV) впливає на формування несприятливого прогнозу, тоді як невизначений прогноз залежить від середньої тривалості етапу СТБ на етапі III (шляхи формування первинного прогресування). Отримані дані про наявні достовірні зв'язки між різними варіантами прогнозу та зазначеними показниками при ВПП та ППП повністю відповідає нашим клінічним даним.

Отже, проведений клініко-математичний аналіз свідчить про те, що в межах єдиної нозологічної форми (РС), але при різних типах його перебігу відбувається складна структурна реорганізація кореляційних зв'язків з виокремленням внутрішньо-етапного та міжетапного рівнів організації зв'язків як для окремих клінічних показників, так і для різних етапів перебігу захворювання.

Список літератури

1. Негреба Т. В. Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза : Авторське право на науковий твір № 30251 від 15.09.2009.
2. Василівський В. В. Прогредієнтні типи перебігу розсіяного склерозу: клініко-патогенетична характеристика перебігу, прогноз та нові підходи до стратегії лікування : дис. на здобуття ступеня д-ра мед. наук / Віталій Вадимович Василівський. Харків, 2019. 467 с.
3. Айвазян С. А. Прикладная статистика: Исследование зависимостей / С. А. Айвазян, И. С. Енюков, Л. Д. Мешалкин. Москва : Финансы и статистика. 1985. 472 с.
4. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. СПб. : Фолиант, 2003. 428 с.
5. Негреба Т. В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу. Збірка анкет : Авторське право на науковий твір № 8675 від 31.10.2003.
6. Прогностичні критерії при різних типах перебігу розсіяного склерозу / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, І. Л. Левченко, Т. М. Ткачова, О. В. Єгоркіна : Авторське право на науковий твір № 39160 від 14.07.2011 р.
7. Дифференціально-діагностические критерии неблагоприятного прогноза при прогрессивных типах течения рассеянного склероза / В. В. Василівський, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. М. Киржнер // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 71—72.
8. Василівський В. В. Особенности течения и прогноз при прогрессивных формах рассеянного склероза // В. В. Василівський, Т. В. Негреба, І. Л. Левченко // Матеріали XIX Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (23—26.05.2013 г. Санкт-Петербург) // Нейроиммунология. 2013. Т. XI, № 1—2. С. 31—32.
9. Клиническая характеристика дебютов рассеянного склероза при разных типах течения с учетом текущего прогноза / Н. П. Волошина, В. В. Василівський, Т. В. Негреба [и др.] // Украинский неврологический журнал. 2013. № 4 (29). С. 7—13.

References

1. Negreba T. V. Techenie i prognoz sovremennyih form rasseyanogo skleroza : Avtorske pravo na naukoviy tvir No. 30251 vld 15.09.2009.
2. Vasylovskiy V. V. Prohredientni typu perebihu rozsiianoho skleroza: kliniko-patohenetichna kharakterystyka perebihu, prohnaz ta novi pidkhody do stratehii likuvannia : dys. na zdobuttia stupenia d-ra med. nauk / Vitalii Vadymovych Vasylovskiy. Kharkiv, 2019. 467 s.
3. Ayvazyan S. A., Enyukov I. S., Meshalkin L. D. Prikladnaya statistika: Issledovanie zavisimostey. Moskva : Finansyi i statistika. 1985. 472 s.
4. Zaytsev V. M., Lifyandskiy V. G., Marinkin V. I. Prikladnaya meditsinskaya statistika. SPb. : Foliant, 2003. 428 s.
5. Nehreba T. V. Klinichna diahnozyka riznykh typiv perebihu rozsiianoho skleroza. Zbirka anket : Avtorske pravo na naukoviy tvir No. 8675 vid 31.10.2003.
6. Prohnostychni kryterii pry riznykh typakh perebihu rozsiianoho skleroza / N. P. Voloshyna, T. V. Nehreba, I. L. Levchenko,

T. M. Tkachova, O. V. Yehorkina : Avtorske pravo na naukoviy tvir No. 39160 vid 14.07.2011 r.

7. Vasilovskiy V. V., Voloshina N. P., Negreba T. V., Kirzhner V. M. Differentsialno-diagnosticskie kriterii neblagopriyatnogo prognoza pri progredientnykh tipakh techeniya rasseyanogo skleroza. Ukrainskiy visnyk psikhonevrologii. 2017. T. 25, vip. 1 (90). S. 71—72.

8. Vasilovskiy V. V., Negreba T. V., Levchenko I. L. Osobennosti techeniya i prognoz pri progredientnykh formah rasseyanogo skleroza. Materialyi Hh Vserossiyskoy konferentsii «Neyroimmunologiya. Rasseyannyi skleroz» (23—26.05.2013 g. Sankt-Peterburg). Neyroimmunologiya. 2013. T. Hh, No. 1—2. S. 31—32.

9. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Negreba T. V. i dr. Klinicheskaya kharakteristika debyutov rasseyanogo skleroza pri raznykh tipakh techeniya s uchetom tekuschego prognoza. Ukrainskiy nevrologicheskii zhurnal. 2013. No. 4 (29). S. 7—13.

Надійшла до редакції 14.01.2022

Відомості про авторів:

ВОЛОШИНА Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: proapril@ukr.net

ВАСИЛОВСЬКИЙ Віталій Вадимович, доктор медичних наук, завідувач відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи*; e-mail: vvasyllovskyy72@gmail.com

НЕГРЕБА Тетяна Валер'янівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: inpn@ukr.net

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

ПОГУЛЯЄВА Тетяна Миколаївна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: lapcik@list.ru

ЧЕРНЕНКО Максим Євгенович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи*

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*; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

ПІСОЦЬКА Ксенія Олегівна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: kseniyapesock@gmail.com

* — Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Information about the authors:

VOLOSHYNA Natalya, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center**; e-mail: proapril@ukr.net

VASYLOVSKYY Vitaliy, Doctor of Medical Science, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system**; e-mail: vvasyllovskyy72@gmail.com

NEGREBA Tatyana, MD, PhD, Leadings Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center, Associate Professor**; e-mail: inpn@ukr.net

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

POGULYAEVA Tatyana, PhD, Junior Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center**; e-mail: lapcik@list.ru

CHERNENKO Maksym, Doctor of Medical Sciences, Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system**; 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**; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

PISOTSKA Ksenia, MD, PhD, Junior Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center**; e-mail: kseniyapesock@gmail.com

** — of the 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