

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

КЛІНІКО-МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ ІЗ СПОРАДИЧНОЮ ТА СІМЕЙНОЮ ФОРМАМИ (Четверта частина)¹

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

CLINICAL AND MATHEMATICAL ANALYSIS OF THE FEATURES OF THE COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS IN PATIENTS WITH SPORADIC AND FAMILIAL FORMS (Fourth part)

Ключові слова: розсіяний склероз, клінічні показники, часові етапи, спорадична і сімейна форма РС, різні типи перебігу, прогноз, математичні методи, коефіцієнт кореляції Юла

Key words: multiple sclerosis, clinical indicators, time stages, sporadic and familial forms of MS, different types of course, prognosis, mathematical methods, Yule's correlation coefficient

Мета дослідження: провести порівняльний аналіз клінічних показників на різних часових етапах і оцінити їх прогностичне значення при спорадичній та сімейній формах розсіяного склерозу за допомогою математичного аналізу.

Методи дослідження: анкетування за допомогою оригінального опитувальника, клініко-неврологічні, математично-статистичні (середні значення, довірчий інтервал, пермутаційний тест, критерій Стюдента, величина «відношення шансів» OR, кореляційний аналіз за допомогою коефіцієнта Юла), які використовувалися у різних комбінаціях і взаємно доповнювали один одного.

Обстежено 97 хворих: спорадична форма — 55 (рецидивуючий перебіг (РП) — 31, прогресивні типи перебігу (ПТП) — 24); сімейна форма — 42 (РП — 20, ПТП — 22).

Проведений всебічний аналіз різних часових етапів перебігу при РП та ПТП при спорадичній та сімейній формах розсіяного склерозу (РС) (дебюту, рецидивуючий етап (РЕ) для РП і вторинно-прогресивного перебігу (ВПП), етап прогресування (ЕП) для ВПП і первинно-прогресивного типу перебігу (ППП), поточний прогноз — сприятливий, невизначений, несприятливий). За даними середніх значень виявлені достовірні відмінності між клінічними показниками на різних часових етапах при двох формах РП і ПТП РС, які переважали при сімейній формі і свідчили про більш тяжкий і несприятливий перебіг (зростання тяжкості дебютів і рецидивів на РЕ, неповні ремісії після дебюту, короткий РЕ, неухильний варіант прогресування, невизначений прогноз при РП і несприятливий — при ПТП). За допомогою величини OR і використання пермутаційного тесту отримані достовірні відмінності між клінічними показниками у трьох групах хворих (загальна, РП і ПТП) у вигляді диференційованих «наборів» в кожній із досліджуваних груп, які тісно корелювали із варіантами прогнозу при ПТП і свідчили на користь невизначеного прогнозу при спорадичній і несприятливого прогнозу — при сімейній формах РС. При РП РС отримана обмежена кількість показників, які не мали істотного інформативного значення. При застосуванні кореляційного аналізу за допомогою коефіцієнта Юла між клінічними показниками в рамках єдиної нозологічної форми (РС) отримані інформаційно різні рівні організації зв'язків (внутрішньоетапний та міжетапний), які характеризувалися суттєвими відмінностями в структурній організації на різних етапах при спорадичній та сімейній формах РП та ПТП РС.

The purpose of the study: is to conduct a comparative analysis of clinical parameters at different time stages and to assess their prognostic value in sporadic and familial forms of multiple sclerosis using mathematical analysis.

Methods: questionnaire-based survey, clinical and neurological, mathematical and statistical (mean values, confidence interval, permutation test, Student's test, OR value, correlation analysis using Yule's coefficient), which were used in various combinations and complemented each other.

A total of 97 patients were examined: sporadic form — 55 (relapsing-remitting 31 (RR), progressive types of course (PTC) — 24); familial form — 42 (RR — 20, PTC — 22).

A comprehensive analysis of the different time stages of the course in RR and PTC in sporadic and familial forms of multiple sclerosis (MS) was carried out (debut, relapsing stage (RS) for RR and secondary progressive course (SPC), progression stage (PS) for SPC and primary progressive course (PPC), current prognosis — favourable, uncertain, unfavourable). The mean values revealed significant differences between clinical parameters at different time stages in the two forms of RR and PTC MS, which prevailed in the familial form and indicated a more severe and unfavourable course (increased severity of debut and relapses in RP, incomplete remissions after debut, short RR, steady progression, uncertain prognosis in RR and unfavourable prognosis in PTC). Using the odds ratio (OR) and permutation test, we obtained significant differences between clinical parameters in the three groups of patients (general, RR and PTC) in the form of differentiated "sets" in each of the study groups, which closely correlated with prognostic options in PTC and testified in favour of an uncertain prognosis in sporadic and unfavourable prognosis in familial forms of MS. A limited number of indicators were obtained in the MS RR, which had no significant informative value. When applying correlation analysis using Yule's coefficient between clinical indicators within a single nosological form (MS), different levels of organisation of relations (intra- and interstage) were obtained, which were characterised by significant differences in the structural organisation at different stages in sporadic and familial forms of RR and PTC MS.

¹ Першу, другу та третю частини дослідження опубліковано: Український вісник психоневрології. 2023. Том 31, випуск 2 (115). С. 16—23; випуск 3 (116). С. 39—45; випуск 4 (117), С. 17—23.

© Негреба Т. В., Кіржнер В. М., Волошина Н. П., Черненко М. Є., Погуляєва Т. М., Василовський В. В., Волошин-Гапонов І. К., 2023

Велику роль при формуванні клінічних особливостей розсіяного склерозу (РС) відіграє спадкова схильність, але достовірні маркери-предиктори для прогнозування поліморфізму різних форм, типів і варіантів його перебігу, швидкості прогресування та прогнозу РС вивчені недостатньо. Для вирішення цієї проблеми потрібно використання «золотого стандарту» діагностики — проведення порівняльного клінічного аналізу особливостей перебігу при спорадичній і сімейній формах в цілому [1—5].

Мета дослідження: провести порівняльний аналіз клінічних показників на різних часових етапах і оцінити їх прогностичне значення при спорадичній та сімейній формах розсіяного склерозу за допомогою математичного аналізу.

Методи дослідження: анкетування, клініко-неврологічні, математично-статистичні (середні значення, довірчий інтервал, пермутаційний тест, критерій Стюдента, величина «відношення шансів» *OR*, кореляційний аналіз за допомогою коефіцієнта Юла), розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale — EDSS), які використовувалися у різних комбінаціях і взаємно доповнювали один одного.

Обстежено 97 хворих: із спорадичною формою — 55 (рецидивуючий перебіг (РП) — 31, прогресивні типи перебігу (ПТП) — 24); з сімейною формою — 42 (РП — 20, ПТП — 22).

Особливості перебігу двох форм РС вивчали за допомогою анкети-опитувальника, розробленого у відділі аутоімунної та дегенеративної патології нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «ІНПН НАМН України» [6]. Проводили всебічний клініко-математичний аналіз різних часових етапів перебігу при рецидивуючому та прогресивних типах перебігу при спорадичній та сімейній форм РС (дебюти, рецидивуючий етап (РЕ) для РП і вторинно-прогресивного типу перебігу (ВПП), етап прогресування (ЕП) для ВПП і первинно-прогресивного типу перебігу (ППП), поточний прогноз) [4; 7—9].

Одним з найважливіших завдань клінічного вивчення РС є достовірна діагностика на етапі дебюту, тому що своєчасне призначення патогенетичної терапії при маніфестації клінічної симптоматики суттєво позитивно позначається на подальшому перебігу захворювання. Для вивчення клінічних особливостей дебюту при спорадичній та сімейній формах РС враховували такі клінічні показники: вік початку захворювання; частота синдромів дебюту; тяжкість та тривалість дебюту; повноцінність та тривалість клінічних ремісій після дебюту [4; 10].

Середній вік дебюту при спорадичній формі при РП становив (28,8 ± 9,1) років, при ВПП — (27,5 ± 7,6) років, при ППП — (33,7 ± 10,1) років; при сімейній формі при РП — (27,3 ± 7,3) роки, при ВПП — (26,3 ± 8,7) років, при ППП — (29,1 ± 12,6) років.

Клінічна структура дебютів при різних типах перебігу з урахуванням найбільш важливих показників відрізнялась у хворих із спорадичною та сімейною формами. Для спорадичної форми РП, на відміну

від сімейної, виявилось характерним переважання легких дебютів: при РП (64,5 ± 8,6) % і (20,0 ± 8,9) % відповідно; при ПТП (58,3 ± 10,1) % і (36,3 ± 10,2) % відповідно та повних ремісій після дебюту при РП (61,3 ± 8,7) % і (40,0 ± 10,9) % відповідно, тоді як при сімейній формі наростала тяжкість: при РП (70,0 ± 10,21) % і (29,0 ± 8,1) % відповідно; при ПТП (33,4 ± 9,6) % і (54,5 ± 10,6) % відповідно та тривалості дебютів при РП (60,0 ± 10,1) % і (60,0 ± 10,1) % відповідно із виходом у неповні ремісії після дебюту при РП (38,7 ± 8,7) % і (60,0 ± 10,9) %).

Дані численних досліджень свідчать про те, що РП у 10—15 % хворих на РС має доброякісний характер та надалі не призводить до етапу вторинного прогресування [7; 11; 12]. У зв'язку з цим виникає законне питання: трансформація РП в ВПП — це неминує продовження РЕ, або це два різні типи перебігу, що мають різні патогенетичні механізми формування? Для виявлення клінічних маркерів, які сприяють запуску процесу трансформації РП в ВПП, проведений порівняльний клінічний аналіз перебігу рецидивуючого етапу при двох формах захворювання. Порівняльна характеристика РЕ включала його тривалість (коротка — до трьох років, помірна — від трьох до восьми років і тривала — понад вісім років), тяжкість рецидивів (легкі, помірної тяжкості, тяжкі) та структуру провідних синдромів за даними функціональних систем при РП та ВПП. Слід підкреслити, що РЕ при РП відповідав тривалості захворювання і, на відміну від ВПП, являв собою поточний процес. Тому оцінку тривалості РЕ при РП проводили умовно, з урахуванням незавершеного характеру процесу.

Проведений аналіз виявив превалювання тривалого періоду РЕ у хворих зі спорадичною формою при РП (71,4 ± 9,2) % і (20,0 ± 8,5) % відповідно, тоді як помірна тривалість РЕ достовірно частіше спостерігалась у хворих з сімейною формою при РП (40,0 ± 10,9) % і (16,1 ± 6,6) % відповідно і при ВПП ((50,0 ± 10,7) % (28,6 ± 9,2) % відповідно. Короткий і тривалий періоди не мали достовірних відмінностей при двох формах РС.

В процесі порівняльного оцінювання рецидивів різного ступеня тяжкості при РП виявлено достовірне переважання легких рецидивів при спорадичній формі: (96,7 ± 3,2) % і (70,0 ± 10,2) % відповідно і відсутність достовірних відмінностей для рецидивів помірної тяжкості (61,3 ± 8,7) % і (80,0 ± 8,9) % відповідно та тяжких (19,3 ± 7,1) % і (30,0 ± 10,2) % відповідно при двох формах РС. При ВПП легкі рецидиви (64,3 ± 9,8) % і (40,0 ± 10,4) % також превалювали при спорадичній формі, тоді як рецидиви помірної тяжкості (92,8 ± 5,3) % і (80,0 ± 8,5) % і тяжкі (29,1 ± 9,3) % і (30,0 ± 9,8) % не мали достовірних відмінностей при двох формах захворювання.

В процесі порівняльного аналізу частоти провідних клінічних синдромів на тлі РЕ при РП виявлено достовірне переважання при сімейній формі, на відміну від спорадичної, чутливих (50,0 ± 11,2) % і (29,1 ± 6,1) %, мозочкових (80,0 ± 8,9) % і (56,4 ± 6,7) %, сфінктерних порушень (60,0 ± 10,9) % і (34,5 ± 6,4) %, часткової атрофії дисків зорових нервів (75,0 ± 9,7) %

і (56,4 ± 6,7) %, атипівих синдромів (30,0 ± 10,2) % і (10,9 ± 4,2) %.

Відмінності в структурі клінічних синдромів на РЕ при РП у хворих із спорадичною та сімейною формами РС отримали підтвердження при аналізі середніх значень балів за шкалою EDSS. Середній ступінь інвалідизації виявився вищим у хворих із сімейною формою (2,8 балів) у порівнянні із спорадичною формою (2,3 бали).

Прогредієнтні типи перебігу РС відрізняються несприятливим прогнозом [8; 13]. Для вдосконалення діагностики, прогнозування та більш ефективного лікування цих категорій хворих проведено клінічний аналіз особливостей перебігу етапу прогресування, який враховував шляхи прогресування, варіанти прогресування, структуру і частоту клінічних синдромів, ступінь виразності неврологічного дефіциту (за шкалою EDSS).

Формування ЕП при ПТП відбувається двома шляхами, які мають загальні патогенетичні механізми. Перший шлях — наявність РЕ після дебюту при ВПП та етапу стабілізації (СТБ) після дебюту при ППП розцінювалась як більш сприятлива в зв'язку з тимчасовим уповільненням формування та розвитку подальшого прогресування процесу. Відсутність РЕ і етапу СТБ при другому шляху призводили до прискореного формування стійкого неврологічного дефіциту та розвитку більш несприятливого перебігу захворювання у більшості хворих [14].

Багаторічні клінічні дослідження дозволили виділити три основні варіанти прогресування: неухильний (без клінічно окреслених періодів СТБ); рецидивуючий у вигляді стрибкоподібних погіршень, що нагадують рецидиви; поступальний, який характеризується чергуванням періодів повільного прогресування неврологічної симптоматики із локальними акцентами, та етапами СТБ різної тривалості. Поступальний варіант прогресування характеризувався відсутністю грубого неврологічного дефіциту, більш тривалим періодом залишкової працездатності, кращою соціально-психологічною адаптацією, більшою ефективністю патогенетичної терапії. Для неухильного і рецидивуючого варіантів, які протікають несприятливо, був характерний розвиток грубої і стійкої полісиндромної неврологічної симптоматики, відсутність або відносна рідкість синдромів дисоціації, висока швидкість прогресування з глибоким ступенем інвалідизації та стійка терапевтична резистентність [6; 8; 14].

Представленість різних варіантів прогресування при ПТП мала диференційований характер. Поступальний варіант достовірно переважав при спорадичній формі (87,5 ± 6,7) % і (54,5 ± 10,4) %, тоді як неухильний (найбільш несприятливий в прогностичному значенні) достовірно частіше спостерігався при сімейній формі (77,2 ± 8,9) % і (54,2 ± 10,2) %. Рецидивуючий варіант (41,6 ± 10,1) % і (36,4 ± 10,2) % поступався за своєю частотою при порівнянні з поступальним варіантом при спорадичній і неухильним — при сімейній формах РС, але не мав достовірних відмінностей при двох формах РС.

Провідні клінічні синдроми на ЕП при двох формах РС відрізнялися стійкістю, виразністю, високою питомою вагою ураження пірамідних (96,0 ± 3,9) % і (100,0 ± 0,0) %, мозочкових (96,0 ± 3,9) % і (100,0 ± 0,0) %, стовбурових (64,0 ± 9,6) % і (77,3 ± 8,9) % систем, дисфункцією тазових органів (84,0 ± 7,3) % і (90,9 ± 6,1) %, відсутністю або крайньою рідкістю синдрому дисоціацій. Достовірні відмінності відзначалися тільки в частоті атипівих синдромів (72,7 ± 9,4) % і (48,0 ± 9,9) %, серед яких насамперед слід відзначити когнітивні та підкіркові порушення різного ступеня тяжкості, епісиндром та інші, які превалювали при сімейній формі. Отже, структурні особливості неврологічного дефіциту не мали принципових відмінностей для спорадичної та сімейної форм РС і характеризувалися залученням усіх функціональних систем у переважній більшості хворих.

Отже, отримані результати дозволили висунути принципове положення про те, що ЕП при двох формах РС має різні структурні особливості варіантів прогресування, які визначають подальший поточний прогноз захворювання, більш несприятливий для сімейної форми РС.

Відомо, що при РП, незважаючи на сприятливий характер прогнозу в цілому, існують різноманітні варіанти перебігу. Так, наявність клінічних маркерів (олігосиндромні дебюти помірної тяжкості та тривалості, неповна ремісія після дебюту, короткий період РЕ, на якому превалюють тяжкі і помірної тяжкості рецидиви), свідчить про високий ризик трансформації у ВПП. Це дозволяє розцінювати поточний прогноз при РП як невизначений. У більшості хворих з ПТП превалює несприятливий прогноз, але при цих типах перебігу існує відносно «доброякісний» (невизначений) варіант прогнозу, клінічні особливості якого треба порівнювати з невизначеним прогнозом при РП [7; 8; 11; 14].

Отже, прогноз, як очікуваний результат попереднього перебігу захворювання, залежить від клінічної інтерпретації усієї картини хвороби в цілому, включаючи ретроспективний аналіз часових етапів РС. Методологічний підхід, заснований на цілісній картині перебігу захворювання, дозволив розробити алгоритм клінічної діагностики різних варіантів прогнозу для РП та ПТП РС.

В результаті порівняльного аналізу отриманих даних доведено достовірне переважання ($p < 0,05$) сприятливого прогнозу при спорадичній формі РП (61,3 ± 8,7) % і (35,0 ± 10,6) % відповідно і невизначеного прогнозу при сімейній (65,0 ± 10,7) % і (38,7 ± 8,7) % відповідно; при ПТП невизначений прогноз (54,2 ± 10,2) % і (18,2 ± 8,2) % відповідно превалював при спорадичній, а несприятливий (81,8 ± 8,2) % і (54,2 ± 10,2) % відповідно — при сімейній формах. В свою чергу, характер прогнозу корелював зі ступенем тяжкості неврологічного дефіциту (за шкалою EDSS). При сімейній формі він був вищим (2,8 балів при РП, 5,9 балів при ПТП), ніж при спорадичній (2,4 бали при РП, 5,3 бали при ПТП), незалежно від типу перебігу.

Для визначення ступеня достовірності між середніми значеннями клінічних показників використовували пермутаційний (перестановний) тест. Обчислювали відмінності у середніх значеннях клінічних показників, які характеризували перебіг захворювання у хворих трьох груп при спорадичній та сімейній формах РС (загальна група, РП, ПТП) (табл. 1).

Таблиця 1. Достовірні відмінності та тенденція до достовірності між середніми значеннями клінічних показників при різних типах перебігу у хворих із спорадичною та сімейною формами РС за допомогою пермутаційного тесту

Показник	Загальна група ($n = 55$; $n_1 = 42$)	РП ($n = 31$; $n_1 = 20$)	ПТП ($n = 24$; $n_1 = 22$)
Стать	—	—	0,100
Легка тяжкість дебюту	—	—	0,078
Коротка тривалість дебюту (до 1 місяця)	—	0,050	—
Середня тривалість дебюту (до 2 місяців)	—	0,042	—
Повна ремісія після дебюту для РП і ВПП	—	—	0,100
Наявність РЕ після дебюту (1 шлях) для ВПП	0,002	—	—
Відсутність РЕ після дебюту (2 шлях) для ВПП	0,007	—	0,100
Тяжкі рецидиви на РЕ для РП і ВПП	—	0,100	—
Наявність СТБ після дебюту (1 шлях) для ПТП	—	—	0,099
Неухильний варіант ЕП для ПТП	—	—	0,057
Сприятливий прогноз для РП	—	0,035	—
Невизначений прогноз для РП і ПТП	—	0,035	—

Примітки. Тут і далі: n — кількість хворих із спорадичною формою; n_1 — кількість хворих із сімейною формою; відмінності достовірні при $p < 0,05$; тенденція до достовірності — при $p < 0,1$

Таблиця 2. Величина OR для клінічних показників у хворих із різними типами перебігу при спорадичній та сімейній формах РС

Показник	Загальна група		РП		ПТП	
	спорадична форма ($n = 55$)	сімейна форма ($n = 42$)	спорадична форма ($n = 31$)	сімейна форма ($n = 20$)	спорадична форма ($n = 24$)	сімейна форма ($n = 22$)
Полісиндромний дебют (4 і більше синдромів)	—	—	—	—	—	0,41
Легка тяжкість дебюту	—	0,73	—	—	—	—
Середня тяжкість дебюту	1,43	—	—	0,31	2,45	0,42
Середня тривалість дебюту (до 2 місяців)	—	—	4,29	—	—	—
Повна ремісія після дебюту при РП і ВПП	—	0,72	—	—	2,70	—
Відсутність РЕ після дебюту (2 шлях) при ВПП	2,53	—	—	—	3,33	—
Легкі рецидиви на РЕ при РП і ВПП	—	0,74	—	—	—	—
Рецидиви середньої тяжкості на РЕ при РП і ВПП	—	—	1,82	—	1,90	—
Тяжкі рецидиви на РЕ на РП і ВПП	—	—	2,62	—	—	0,50
Невизначена тривалість дебюту у зв'язку із подальшим прогресуванням при ПТП	—	—	—	—	2,00	—
Поступальний варіант ЕП при ПТП	1,98	—	—	—	3,17	—
Рецидивуючий варіант ЕП при ПТП	2,07	—	—	—	—	—
Неухильний варіант ЕП при ПТП	1,49	—	—	—	—	0,35
Невизначений прогноз	—	—	3,29	—	—	—

Достовірність одержаних результатів зростала при рівні показника $p < 0,05$, але для більш поглибленого аналізу клінічних даних величина ($p < 0,05$) була розширена до рівня потенційної достовірності в межах 0,05—0,10. Отримані результати ($p < 0,10$) трактувалися як тенденція до достовірності.

Достовірні відмінності між загальними групами хворих при спорадичній та сімейній формах отримані лише для двох клінічних показників. Тенденції до достовірності при порівнянні загальних груп для двох форм РС не виявлено. При РП у хворих із спорадичною та сімейною формами, на відміну від загальних груп, відзначена зміна структури та збільшення кількості клінічних показників, що мають достовірні відмінності, та один показник — із тенденцією до достовірності. При ПТП між двома формами РС отриманий лише один достовірний показник, тоді як для п'яти показників виявлена лише тенденція до достовірності (див. табл. 1).

Оцінка рівня значущості та різниці середніх значень кількісних показників (вік, вік дебюту, тривалість захворювання) між хворими із спорадичною та сімейною формами проведена за критерієм Стьюдента, яка дозволила отримати достовірні відмінності ($p = 0,047$) тільки для одного показника (вік дебюту при РП).

За допомогою величини «відношення шансів» (англійською *odds ratio*, OR) визначали силу зв'язку між показниками A і B (хворі зі спорадичною та сімейною формами відповідно). Слід відзначити, що величина OR, яка перевищує 1,0, характеризувала групу хворих із спорадичною формою, тоді як відношення шансів $< 1,0$ має альтернативне значення для сімейної форми. Величину OR враховували, коли результати пермутаційного тесту свідчили про достовірну відмінність між парами показників A і B (табл. 2).

В загальній групі при спорадичній формі величина *OR* превалювала для п'яти показників, які характеризували всі етапи захворювання. В загальній групі при сімейній формі достовірно частіше виявлялися показники, які свідчили про доброякісний перебіг захворювання (див. табл. 2).

При спорадичній формі РП величина *OR* достовірно переважала для чотирьох показників, які характеризували дебют, РЕ та прогноз; при сімейній формі — для одного показника на етапі дебюту (див. табл. 2).

При спорадичній формі ПТП величина *OR* достовірно превалювала для чотирьох показників (середня тяжкість дебюту, повна ремісія після дебюту, рецидиви середньої тяжкості на РЕ, поступальний варіант на ЕП), які в більшості випадків характеризували відносно доброякісний перебіг (невизначений прогноз), тоді як два показники (відсутність РЕ після дебюту при ВПП та невизначена тривалість дебюту у зв'язку із подальшим прогресуванням при ППП) вказували на несприятливий розвиток захворювання при спорадичній формі ПТП. При сімейній формі з ПТП усі показники, які достовірно превалювали за даними величини *OR*, з високою ймовірністю свідчили про подальший несприятливий розвиток процесу (див. табл. 2).

У клінічній практиці взаємовідносини між симптомами (синдромами) слід 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 відносин між різними клінічними показниками протягом усього періоду розвитку захворювання з урахуванням різних етапів його перебігу.

Проведено кореляційний аналіз між клінічними показниками, що характеризують різні часові етапи (етап дебюту при РП та ПТП, ремісія після дебюту та рецидивуючий етап при РП та ВПП, етап прогресування при ПТП (ВПП + ППП)) при спорадичній та сімейній формах РС. Для кожної групи у графічній формі зображені структури, що вибірково поєднують клінічні показники з високими зв'язками (0,7 і вище). Ці структури (клініко-статистичні синдроми) у вигляді спеціальної мережі (*network*) являють собою систему відносин між клінічними показниками протягом усього перебігу захворювання. Для встановлення зв'язків між клінічними показниками на різних етапах перебігу РС був використаний коефіцієнт Юла, який є аналогом коефіцієнта кореляції для ознак, що приймають значення 0 і 1 [15; 16].

Кореляційні мережі, в яких кожному параметру (показнику) відповідає точка на площині і дві точки, з'єднані лінією, якщо кореляція між ними вище за заданий рівень, були побудовані за допомогою програми OriginPro 8.6. Слід відзначити, що заданий рівень кореляційних зв'язків при спорадичній формі, у порівнянні з сімейною, визначався величиною їх середніх значень (0,70 та 0,85 відповідно).

У кожній із чотирьох структур (спорадична та сімейна форми при РП та ПТП) виділені дві групи

показників: перша група — показники зі значною кількістю зв'язків (так звані «центри впливу»); друга група — показники з мінімальною кількістю зв'язків (так звані «керовані» показники). Слід відзначити, що мережа може розпадатися на два (або більше) окремі блоки, які являють собою декілька незалежних одна від одної підсистем (рис. 1—4).

При спорадичній формі РП кореляційні відносини представлені 17 із 18 показників, які характеризують РП. Ці показники взаємодіють між собою за допомогою 34 кореляційних зв'язків, 18 з яких — позитивні (лінії більшої товщини) та 16 — негативні (лінії меншої товщини) (див. рис. 1).

Таблиця 3. Частота кореляційних зв'язків у хворих з різними типами перебігу при спорадичній та сімейній формах РС

Форма РС	Тип перебігу	Загальна кількість кореляційних зв'язків	Позитивна кореляція	Негативна кореляція
Спорадична	РП	34	18	16
	ПТП	37	26	11
Сімейна	РП	51	27	24
	ПТП	54	32	22

Ця структура складається з основного блоку, в якому представлені майже всі досліджувані показники і так звана ізольована сепаратна мініструктура з трьох показників із двома зв'язками.

«Центрами впливу» в основному блоці є низка показників дебюту, серед яких найбільше зв'язків (7) належить моносиндромному дебюту (5), повній ремісії після дебюту (14) та легких дебютів (8) — по 6 зв'язків, неповній ремісії після дебюту (15) — 5 зв'язків.

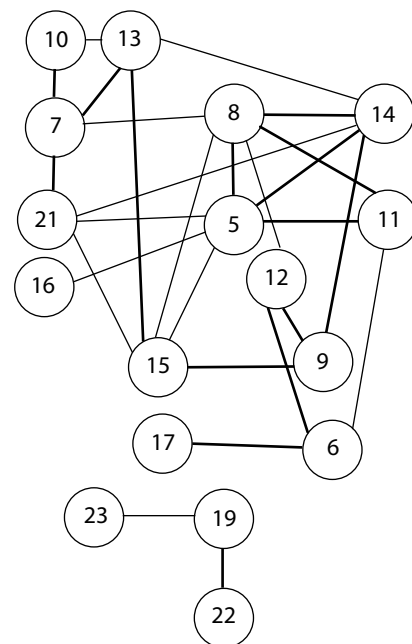


Рис. 1. Кореляційна структура при спорадичній формі з рецидивуючим перебігом розсіяного склерозу

В якості так званих «керованих» показників, що мають значно меншу кількість зв'язків (від 1 до 4), представлені оліго- та полісиндромні дебюти (6, 7), тяжкі (10), тривалі (13) та середньої тривалості (12) дебюти, а також показники, що характеризують РЕ. Сепаратна структура у вигляді ізольованого блоку складається з показників, що характеризують сприятливий (22) та невизначений (23) прогноз, які пов'язані позитивними та негативними кореляціями з легким дебютом (19). Отже, у цій структурі прогноз безпосередньо не корелює з іншими клінічними показниками, що характеризують РП при спорадичній формі (див. рис. 1). Подібний результат, що ґрунтується на багаторічному клінічному досвіді багатьох поколінь неврологів, отримує своє математичне втілення в «сепаратизмі» характеру прогнозу.

При сімейній формі, на відміну спорадичної, відбувається значне ускладнення її структури зі збільшенням кількості зв'язків (51) між окремими клінічними показниками (див. рис. 2).

До «центрів впливу» з найбільшою кількістю зв'язків належать легкий дебют (8), повна ремісія після дебюту (14) — по 10 зв'язків; моносиндромний (5) та полісиндромний (7) дебюти, середня тяжкість дебюту (9), короткий дебют (11), неповна ремісія після дебюту (15), тяжкий дебют (10) — по 7 зв'язків та тривалий дебют (13) — 5 зв'язків. Так само, як і при спорадичній формі РП, показники, що характеризують РЕ, є «керованими» параметрами з мінімальною кількістю зв'язків (від 1 до 4).

На відміну від спорадичної форми, сприятливий (22) та невизначений (23) характер прогнозу при сімейній формі РП тісно пов'язані 17 позитивними та негативними кореляційними зв'язками з різними показниками на етапі дебюту та РЕ (див. рис. 2).

В процесі аналізу кореляційних зв'язків між клінічними показниками на різних етапах РП, із урахуванням суттєвих відмінностей між двома формами

РС, виявлено переважання внутрішньоетапних зв'язків між синдромами дебюту при спорадичній (73,6 ± 7,5) % та при сімейній (56,8 ± 6,9) %, $p < 0,05$, формах. Міжетапний характер зв'язків значно рідше простежується між показниками дебюту і РЕ (при спорадичній (17,6 ± 6,5) % та при сімейній (11,8 ± 4,5) %, $p > 0,05$); між показниками на РЕ і характером прогнозу при спорадичній (8,8 ± 4,8) % та при сімейній (7,8 ± 3,7) % формах, $p > 0,05$). Між показниками дебюту та прогнозом міжетапних зв'язків немає при спорадичній, але є майже у третини хворих при сімейній формі (21,7 ± 5,8) %. Отже, зв'язки між різними етапами при цьому типу перебігу РС значно переважають при сімейній формі (41,3 ± 6,5) % та (26,4 ± 5,6) % відповідно (див. табл. 4).

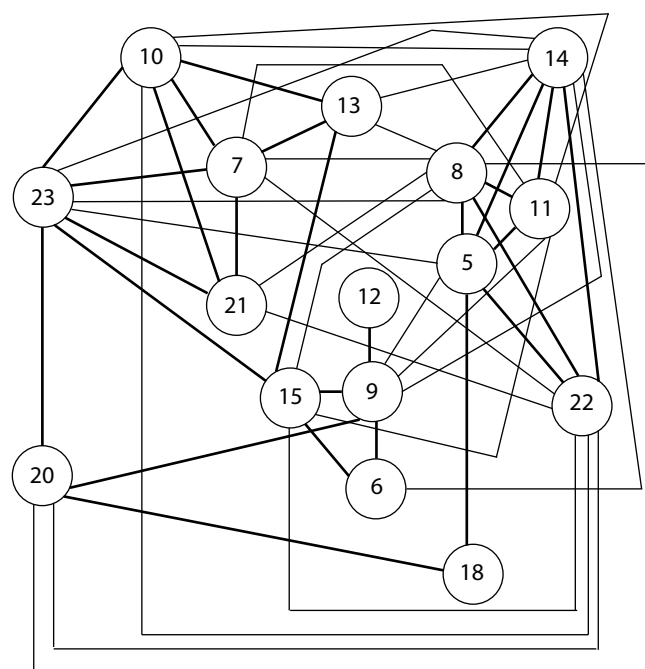


Рис. 2. Кореляційна структура при сімейній формі з рецидивуючим перебігом розсіяного склерозу

Таблиця 4. Внутрішньоетапні та міжетапні кореляційні зв'язки при різних типах перебігу при спорадичній та сімейній формах РС У відсотках

Внутрішньоетапний зв'язок	Міжетапний зв'язок	Форма РС			
		спорадична		сімейна	
		РП ($n_2 = 34$)	ПТП ($n_2 = 37$)	РП ($n_2 = 51$)	ПТП ($n_2 = 54$)
Між показниками дебюту	—	73,6 ± 7,5	54,1 ± 8,2	56,8 ± 6,9	25,9 ± 5,9
—	Між показниками дебюту та РЕ	17,6 ± 6,5	8,1 ± 4,5	11,8 ± 4,5	20,5 ± 5,5
Між показниками РЕ	—	—	29,7 ± 7,5	1,9 ± 1,8	14,8 ± 4,8
—	Між показниками дебюту та ЕП	—	—	—	12,9 ± 4,6
—	Між показниками РЕ та ЕП	—	—	—	7,5 ± 3,6
Між показниками ЕП	—	—	—	—	1,8 ± 1,7
—	Між показниками дебюту та прогнозом	—	2,7 ± 2,6	21,7 ± 5,8	—
—	Між показниками РЕ та прогнозом	8,8 ± 4,8	—	7,8 ± 3,7	12,9 ± 4,6
—		—	5,4 ± 3,7	—	3,7 ± 2,6

Примітка. n_2 — кількість загальних зв'язків

У побудові кореляційної структури при спорадичній формі з ПТП беруть участь 22 із 27 клінічних показників, які взаємодіють між собою за допомогою 37 кореляційних зв'язків, серед яких у 2,5 раза переважають позитивні кореляції (26 та 11 відповідно). Ця структура складається з основного блоку, в якому представлені 24 клінічні показники, які за допомогою 36 кореляційних зв'язків характеризують усі етапи при ПТП, та сепаратна мініструктура, що зв'язує два показники: невизначена тривалість дебюту у зв'язку з подальшим прогресуванням при ППП (14) і наявність етапу СТБ після дебюту (1 шлях) при ППП (15) (див. рис. 3).

До «центрів впливу» при спорадичній формі ПТП слід віднести моносиндромний дебют (5) — 7 зв'язків; короткий дебют (11) та рецидиви середнього ступеня тяжкості на РЕ (25) при ВПП, які мають по 6 зв'язків. Інші показники на всіх етапах ПТП при спорадичній формі належать до «аутсайдерів», або «керованих» параметрів, які мають не більше ніж 5 зв'язків. Найменшу кількість зв'язків (1 чи 2) мають показники: дебют середньої тривалості (12), невизначена тривалість дебюту в зв'язку з подальшим прогресуванням при ППП (14), наявність етапу СТБ після дебюту при ППП (15), повна ремісія після дебюту при ВПП (17), легкі рецидиви на РЕ при ВПП (24), несприятливий прогноз (30).

Привертає увагу, що такі показники, як відсутність РЕ при ВПП (20), відсутність етапу СТБ після дебюту при ППП (16), короткий РЕ при ВПП (21), поступальний (27) і рецидивуючий (28) варіанти прогресування не мають кореляційних зв'язків з жодним із клінічних показників при спорадичній формі ПТП (див. рис. 3).

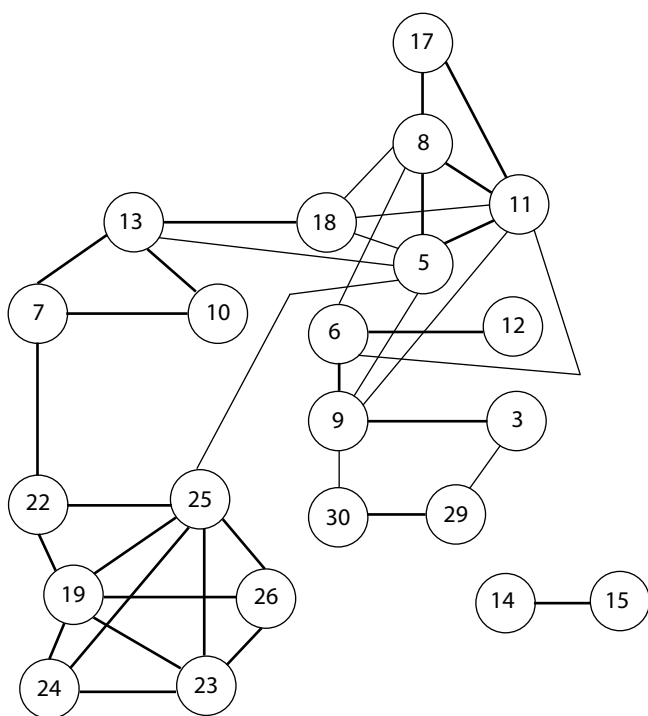


Рис. 3. Кореляційна структура при спорадичній формі з прогредієнтними типами перебігу розсіяного склерозу

При сімейній формі ПТП, на відміну від спорадичної, як і при РП, відбувалось значне ускладнення структури, яка у вигляді одного блоку представлена 25 з 27 показників, пов'язаних між собою 54 кореляційними зв'язками, серед них 32 позитивні і 22 негативні (див. рис. 4).

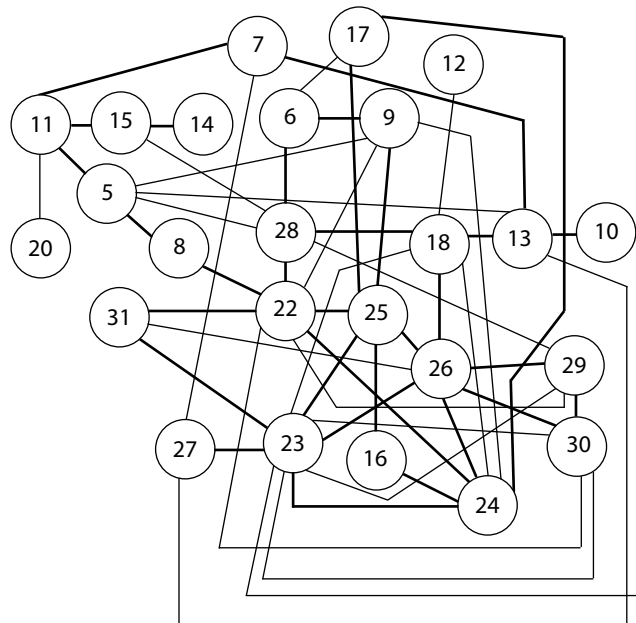


Рис. 4. Кореляційна структура при сімейній формі з прогредієнтними типами перебігу розсіяного склерозу

Значне збільшення кількості зв'язків при сімейній формі ПТП (в 1,5 раза), приводить до зростання кількості «центрів впливу», переважно за рахунок показників, що виникають на РЕ при ВПП: тривалий РЕ (23) — 10 зв'язків; середня тривалість РЕ (22), легкі рецидиви (24) — по 8 зв'язків, тяжкі рецидиви на РЕ (26) — 7 зв'язків, варіанти прогресування (рецидивуючий (28) — 6 зв'язків та неухильний (29) — 5 зв'язків). На відміну від РЕ та ЕП, показники дебюту при сімейній формі ПТП переважно мають «керований» характер. Серед «керованих» показників слід виділити: короткий дебют (11) — 4 зв'язки, легкий (8) та дебюти середньої тривалості (12), невизначену тривалість дебюту у зв'язку з подальшим прогресуванням при ППП (14), відсутність РЕ при ВПП (20), відсутність етапу СТБ після дебюту при ППП (16) і повну ремісію після дебюту при ВПП (17), що мають 1—2 зв'язки (див. рис. 4).

В процесі порівняльного аналізу внутрішньоетапного та міжетапного характеру зв'язків при двох формах ПТП РС виявлено переважання внутрішньоетапних зв'язків при спорадичній ((83,8 ± 7,8) % та (42,5 ± 4,5) % відповідно) та міжетапних — при сімейній ((16,2 ± 3,6) % та (52,3 ± 4,2) % відповідно) формах РС. Внутрішньоетапні зв'язки при спорадичній формі достовірно переважають між синдромами дебюту ((54,1 ± 8,2) % та (25,9 ± 5,9) % відповідно) та між показниками на РЕ (29,7 ± 7,5) % та (14,8 ± 4,8) % відповідно, тоді як міжетапні достовірно частіше спостерігаються між показниками дебюту та РЕ

($8,1 \pm 4,5$) % та ($20,5 \pm 5,5$) % відповідно). Крім того, тільки при сімейній формі ПТП міжетапні зв'язки отримані між показниками дебюту та ЕП, між показниками РЕ та ЕП та між показниками на РЕ та прогнозу (див. табл. 4).

Отже, в результаті проведених клінічних досліджень виявлені істотні відмінності між клінічними показниками, що характеризують перебіг спорадичної та сімейної форм РС. Ці відмінності диференційовано зачіпали особливості клінічної структури усіх часових етапів перебігу РС (дебютів, РЕ при РП і ВПП та ЕП при ПТП) і свідчать про більш тяжкий і несприятливий перебіг при сімейній формі в порівнянні зі спорадичною. На користь цього положення свідчать важливі в прогностичному значенні клінічні показники, характерні для сімейної форми (переважання середньої тяжкості дебютів і рецидивів на РЕ, неповні клінічні ремісії після дебюту, короткий і середньої тривалості РЕ, неухильний варіант прогресування при ПТП, більш високий рівень EDSS, невизначений прогноз при РП і несприятливий — при ПТП).

В результаті проведеного клініко-математичного аналізу отримані відмінності в середніх значеннях між клінічними показниками при різних типах перебігу при спорадичній та сімейній формах РС. Ці відмінності (за даними пермутаційного тесту) дозволили виявити сукупності різних «наборів» клінічних показників, які при РП, на відміну від ПТП, мали більш достовірний характер. За допомогою методу Стьюдента в процесі аналізу кількісних показників (вік дебюту та тривалість хвороби) при різних типах перебігу між двома формами РС отримані достовірні відмінності лише для одного показника — віку дебюту при РП.

Відмінності між клінічними показниками у трьох групах хворих при спорадичній та сімейній формах РС (загальна, РП і ПТП) оцінювали за допомогою величини «відношення шансів» (OR). При використанні пермутаційного тесту із урахуванням рівня достовірності отримані диференційовані «набори» клінічних показників у кожній із досліджуваних груп, які тісно корелювали із варіантами прогнозу. В загальних групах при спорадичній формі превалювали показники, які частіше виявлялися при невизначеному або несприятливому прогнозі ВПП; при сімейній формі навпаки, переважали показники, характерні для сприятливого прогнозу при РП. При двох формах РП РС отримана обмежена кількість показників, які не мали істотного інформативного значення. При спорадичній формі ПТП виявлені показники, які свідчили на користь невизначеного, тоді як при сімейній формі ПТП — на користь несприятливого прогнозу.

В процесі застосування кореляційного аналізу між клінічними показниками в рамках єдиної нозологічної форми (РС) отримані інформаційно різні рівні організації зв'язків (внутрішньоетапний та міжетапний), які характеризувалися суттєвими відмінностями в структурній організації на різних

етапах при спорадичній та сімейній формах РП та ПТП РС.

При спорадичній формі, незалежно від типу перебігу, превалював внутрішньоетапний характер кореляційних зв'язків переважно між показниками дебюту. Отже, клінічна інтерпретація одержаних даних дозволяє припустити, що симптоматика дебюту не має істотного впливу на подальший розвиток захворювання при спорадичній формі РП та ПТП. При сімейній формі переважав міжетапний, тобто «паритетний» принцип взаємовідносин, у якому різні клінічні показники на кожному етапі РП і ПТП вибірково впливали на кінцевий прогноз. Отримані дані свідчать про те, що при спорадичній формі РП і ПТП система кореляційних взаємовідносин між клінічними показниками має більш спрощений і досить гнучкий характер протягом усього перебігу захворювання. При сімейній формі РП і ПТП відбувалося зростання складності цієї системи через залучення більшої кількості клінічних показників, збільшення кількості кореляційних зв'язків та переважання їх міжетапної взаємодії.

Таким чином, діагностична інформативність результатів клініко-математичного аналізу із високою достовірністю може прогнозувати подальший перебіг спорадичної та сімейної форм РС. Запропонований методологічний підхід буде сприяти розробленню нових адекватних підходів до стратегії патогенетичного лікування хворих із різними типами перебігу при двох формах РС.

Список літератури

1. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review / [A. Degenhardt, S. V. Ramagopalan, A. Scalfari, G. C. Ebers] // *Nature Reviews Neurology*. 2009. No 5 (12). P. 672—682. DOI: 10.1038/nrneuro.2009.178.
2. Рассеянный склероз: современное состояние проблемы (обзор литературы) / Ф. В. Багинский, Н. В. Галиновская, Н. Н. Усова [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. Гомель, Беларусь. 2010. С. 75—80.
3. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз : руководство для врачей. 5-е издание. Москва : МЕДпресс-информ, 2016. С. 147—157; 239—242.
4. Сравнительная клиническая характеристика разных типов течения семейных и спорадических форм рассеянного склероза / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Васильевский [и др.] // *Український вісник психоневрології*. 2018. Т. 26, вип. 1 (94). С. 10—19.
5. Шульга О. Д. Прогноз перебігу розсіяного склерозу; результати проспективного дослідження // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023. Т. 20, вип. 1 (69). С. 126—129. DOI: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/16812>.
6. Негреба Т. В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу. Збірка анкет : Свідectво про реєстрацію авторського права на науковий твір № 8675 від 31.10.2003 р.
7. Васильевський В. В. Прогредієнтні типи перебігу розсіяного склерозу: клініко-патогенетична характеристика перебігу, прогноз та нові підходи до стратегії лікування: дис. ... д-ра мед. наук. Харків, 2019. 467 с.

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

9. Клинико-математический анализ различий для разных типов течения при спорадической и семейной формах рассеянного склероза / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, Т. Н. Погуляева [и др.] // Міжнародний неврологічний журнал. 2020. Т. 16. № 4. С. 33—39. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/49459>.

10. Клиническая характеристика дебютов рассеянного склероза при разных типах течения с учетом текущего прогноза / [Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, И. Л. Левченко, Т. Н. Ткачева] // Український неврологічний журнал. № 4 (29). 2013. С. 7—13. ID: 33942751.

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

12. Нові підходи до клінічної діагностики різних типів перебігу розсіяного склерозу і їх диференційована терапія. Практичні рекомендації. / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Василовський [та ін.] : Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір № 47786 від 13.02.2013 р.

13. Дифференциально-диагностические критерии неблагоприятного прогноза при прогрессивных типах течения рассеянного склероза / [Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Василовский, В. М. Киржнер] // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 71—72.

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

15. Клинико-математический анализ взаимоотношений между характером прогноза и особенностями дебютов при разных типах течения рассеянного склероза / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Василовский [и др.] // Georgian Medical News. 2020. Vol. 318, No. 9. С. 132—138. V318_N9_September_2021-1.pdf.

16. Кореляційний аналіз між клінічними показниками при різних типах перебігу розсіяного склерозу / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. М. Кіржнер [и др.] // Український вісник психоневрології. 2022. Т. 30, вип. 1 (110). С. 21—27. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is1-2022-3>.

References

1. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol*. 2009 Dec;5(12):672-82. doi: 10.1038/nrneurol.2009.178. PMID: 19953117.

2. Baginskiy F. V., Galinovskaya N. V., Usova N. N., Demidova V. O., Latysheva V. Ya. Rasseyanny skleroz: sovremennoye sostoyaniye problemy (obzor literatury). *Problemy zdorovya i ekologii [Problems of health and ecology]*. Gomel, Belarus. 2010. S. 75—80. (In Russian).

3. Shmidt T. E., Yakhno N. N. *Rasseyanny skleroz: rukovodstvo dlya vrachey*. 5 izdaniye. Moskva : MEDpress-inform, 2016. S. 147—157; 239—242. (In Russian).

4. Voloshina N. P., Negreba T. V., Vasilovskiy V. V., Pertsev G. D., Pisotska K. O., Pogulyaeva T. N., Tereshchenko L. P., Sravnitel'naya klinicheskaya kharakteristika raznykh tipov techeniya semeynykh i sporadicheskikh form rasseyannogo skleroza. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]*. 2018. T. 26, vyp. 1(94). S. 10—19. (In Russian).

5. Shulga, O. D. Prohnoz perebihu rozsiianoho skleroza; rezultaty prospektyvnoho doslidzhennia [Prediction of multiple sclerosis course: results of prospective study]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii [Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy]*. 2023. 20, 1 (69); 126—129. <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/16812>. (In Ukrainian).

6. Nehreba T. V. *Klinichna diahnozyka riznykh typiv perebihu rozsiianoho skleroza. Zbirka anket : Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na naukovyi tvir No. 8675 vid 31.10.2003.* (In Ukrainian).

7. Vasylovskiy V. V. *Prohrediiyntni typy perebihu rozsiianoho skleroza: kliniko-patohenychna kharakterystyka perebihu, prohnoz ta novi pidkhody do stratehii likuvannia: dys. ... d-ra med. nauk.* Kharkiv, 2019. 467 s. (In Ukrainian).

8. Negreba T. V. *Techeniye i prognoz sovremennykh form rasseyannogo skleroza: Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na naukovyi tvir No. 30251 vid 15.09.2009.* (In Russian).

9. Voloshina N. P., Negreba T. V., Kirzhner V. M., Pogulyayeva T. N., Vasilovskiy V. V., Tereshchenko L. P., Chernenko M. E., Fedoseyev S. V., Pesotskaya K. O., Vorobyeva T. G., Yegorkina O. V. Kliniko-matematicheskiy analiz razlichiy dlya raznykh tipov techeniya pri sporadicheskoy i semeynoy formakh rasseyannogo skleroza. *Mizhnarodnyi nevrologichnyi zhurnal [International Journal of Neurology]*. 2020. 16(4); 33-39. <http://www.mif-ua.com/archive/article/49459> (In Russian).

10. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Negreba T. V., Levchenko I. L., Tkacheva T. N. Klinicheskaya kharakteristika debyutov rasseyannogo skleroza pri raznykh tipakh techeniya s uchetom tekushchego prognoza. *Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal [Ukrainian neurological journal]*. 2013. 4(29); 7—13. ID: 33942751. (In Russian).

11. Voloshyna N. P., Nehreba T. V., Levchenko I. L., Tkachova T. M., Yehorkina O. V. *Prohnostychni kryterii pry riznykh typakh perebihu rozsiianoho skleroza: Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na naukovyi tvir No. 39160 vid 14.07.2011.* (In Ukrainian).

12. Voloshyna N. P., Nehreba T. V., Vasilovskiy V. V. ta in. *Novi pidkhody do klinichnoi diahnozyky riznykh typiv perebihu rozsiianoho skleroza i ikh dyferentsiiovana terapiia. Praktychni rekomendatsii.* Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na naukovyi tvir No. 47786 vid 13.02.2013. (In Ukrainian).

13. Voloshyna N. P., Nehreba T. V., Vasilovskiy V. V., Kirzhner V. M. Differentsialno-diyagnosticheskiye kryterii neblagopriyatnogo prognoza pri progrediyentnykh tipakh techeniya rasseyannogo skleroza. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]*. 2017. 25, 1(90); 71—72. (In Russian).

14. Voloshyna N. P., Litovchenko T. A., Nehreba T. V., Vasylovskiy V. V., Kirzhner V. M., Chernenko M. Ie., Voloshyn-Haponov I. K. Formuvannia kharakteru prohnozu zalezno vid shliakhiv rozvytku etapu prohresuvannia i variantiv prohresuvannia pry prohrediiyntnykh typakh perebihu rozsiianoho skleroza. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]*. 2021. 29, 3 (108); 18—22. <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-3>. (In Ukrainian).

15. Voloshina N. P., Negreba T. V., Vasilovskiy V. V., Sukhorukov V. V., Kirzhner V. M. Kliniko-matematicheskii analiz vzaimootnosheniy mezhdru kharakterom prognoza i osobennostyami debyutov pri raznykh tipakh techeniya rasseyannogo skleroza. *Georgian Medical News*. 2020. No. 9(318); 132—138. V318_N9_September_2021-1.pdf. (In Russian).

16. Voloshyna N. P., Vasylovskiy V. V., Nehreba T. V., Kirzhner V. M., Pohuliaieva T. M., Chernenko M. Ie., Voloshyn-

Haponov I. K., Pisotska K. O. Koreliatsiyni analiz mizh klinichnymy pokaznykamy pry riznykh typakh perebihu rozsiianoho skleroza. *Ukrainskyi visnyk psyhhonevrolohii [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]*. 2022. 30, 1 (110); 21—27. <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is1-2022-3>. (In Ukrainian).

Надійшла до редакції 31.10.2023

Відомості 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*

ВАСИЛОВСЬКИЙ Віталій Вадимович, доктор медичних наук, завідувач відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи*; e-mail: vvasyllovsky72@gmail.com

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Костянтинівич, 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

* — 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

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 Science, 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

POHULIAIEVA Tetiana, MD, PhD, Junior Researcher of the Department**

VASYLOVSKYI Vitalii, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system**, e-mail: vvasyllovsky72@gmail.com

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

** — 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