

T. V. Negreba, N. P. Voloshyna, T. M. Pogulyeva, M. E. Chernenko, V. V. Vasylivskyi, I. K. Voloshyn-Gaponov

ФОРМУВАННЯ КОРИСНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ ПРОГНОЗУ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ПЕРЕБІГУ У ХВОРИХ ЗІ СПОРАДИЧНОЮ ТА СІМЕЙНОЮ ФОРМАМИ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

T. V. Negreba, N. P. Voloshyna, T. N. Pogulyeva, M. E. Chernenko, V. V. Vasylovsky, I. K. Voloshyn-Gaponov

FORMATION OF BENEFICIAL AND PATHOLOGICAL NEUROPLASTICITY DEPENDING ON THE NATURE OF THE PROGNOSIS IN DIFFERENT TYPES OF THE COURSE IN PATIENTS WITH SPORADIC AND FAMILIAL FORMS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Ключові слова:
*розсіяний склероз,
тип перебігу, харак-
тер прогнозу, корисна
та патологічна нейро-
пластичність*

Мета роботи: оцінити вплив характеру прогнозу на формування корисної та патологічної нейропластичності з урахуванням типу перебігу при спорадичній та сімейній формах розсіяного склерозу (РС).

Методом анкетування та неврологічного огляду у 84 хворих проведено аналіз клінічних показників, що виникають при рецидивуючому (РП) та вторинно-прогресивному перебігу (ВПП) на різних часових етапах (дебют, рецидивуючий етап (РЕ) при РП та ВПП, етап прогресування при ВПП) при спорадичній (54 хворих) та сімейній (30 хворих) формах РС. Характер прогнозу (сприятливий для РП — 38 хворих; несприятливий для ВПП — 46 хворих) оцінювали відповідно до раніше розроблених клініко-діагностичних критеріїв за допомогою математичного аналізу. Для вивчення механізмів формування корисної та патологічної нейропластичності на моделях різних варіантів прогнозу (сприятливого та несприятливого) проаналізовано частоту клінічних показників для двох форм захворювання.

При сприятливому прогнозі РП достовірно ($p < 0,05$) переважають легкі дебюти при спорадичній та дебюти середнього ступеня тяжкості при сімейній формах. Тенденція до переважання ($p > 0,05$) отримана для моносиндромних дебютів при спорадичній і коротких олігосиндромних дебютів у поєднанні з чергуванням легких і середнього ступеня тяжкості рецидивів на РЕ при сімейній формах. При несприятливому прогнозі ВПП достовірно переважає неухильний варіант прогресування при сімейній формі. Тенденція до переважання виявлена для полісиндромного дебюту середнього ступеня тяжкості при спорадичній та для короткої ремісії після дебюту у поєднанні з чергуванням тяжких та середнього ступеня тяжкості рецидивів на РЕ при сімейній формах.

Отримані дані свідчать про менш доброякісний перебіг сімейної форми порівняно зі спорадичною внаслідок переважання деяких клінічних показників, що мають важливе прогностичне значення.

Формування альтернативних варіантів прогнозу (сприятливого при РП та несприятливого при ВПП) відбувається шляхом вибіркового залучення до єдиного патерну клінічних показників на кожному часовому етапі перебігу захворювання. Переважна більшість «різних наборів» клінічних показників при спорадичній та сімейній формах РС свідчить про диференційовану участь механізмів корисної нейропластичності для сприятливого прогнозу при РП та патологічної нейропластичності для несприятливого прогнозу при ВПП.

Keywords: *multiple sclerosis, type of MS course, prognosis, beneficial and pathological neuroplasticity*

The purpose of the study: is to assess the influence of the nature of the prognosis on the formation of beneficial and pathological neuroplasticity, taking into account the type of course in sporadic and familial forms of multiple sclerosis (MS).

Research methods: by questionnaire and neurological examination in 84 patients, the analysis of clinical parameters occurring at different time stages in relapsing MS (RMS) and secondary-progressive MS (SPMS) (debut, relapsing stage (RS) in RMS and SPMS, progression stage in SPMS) in sporadic (54 patients) and familial (30 patients) forms of multiple sclerosis (MS) was carried out. The nature of the prognosis (favourable for RMS — 38 patients; unfavourable for SPMS — 46 patients) was evaluated based on previously developed clinical diagnostic criteria using mathematical analysis. To study the mechanisms of formation of beneficial and pathological neuroplasticity on the models of different prognosis variants (favourable and unfavourable), the frequency of clinical indicators for the two forms of the disease was analyzed.

With a favourable prognosis of RMS, mild debuts in sporadic and moderate debuts in familial forms significantly ($p < 0.05$) prevail. A tendency to predominance ($p > 0.05$) was obtained for monosyndromic debuts in sporadic and short oligosyndromic debuts in combination with an alternation of mild and moderate relapses in familial forms. For the unfavourable prognosis of SPMS, the steady variant of progression in the familial form significantly prevails. A tendency to predominance was found for polysyndromic debut of moderate severity in sporadic and short remission after debuting in combination with an alternation of severe and mild relapses in familial forms of RS.

The data obtained indicate a less benign course of the familial form compared to the sporadic form due to the predominance of some clinical parameters with important prognostic value.

The formation of alternative variants of prognosis (favourable in RMS and unfavourable in SPMS) occurs by selective involvement in a single pattern of clinical indicators at each time stage of the disease. The overwhelming majority of "different sets" of clinical parameters in sporadic and familial forms of MS indicates the differential involvement of beneficial neuroplasticity mechanisms for a favourable prognosis in RMS and pathological neuroplasticity for an unfavourable prognosis in SPMS.

За останні десятиліття спостерігається неухильне збільшення кількості хворих на розсіяний склероз (РС), який зазнав суттєвого патоморфозу як окремих клінічних проявів, так і характеру перебігу загалом. Нині у світі налічується близько двох мільйонів хворих та їхня кількість і далі збільшується [1; 2]. В Україні, за офіційними статистичними даними, зареєстровано понад 20 тисяч хворих на РС, більшість з яких є особи працездатного віку [3].

Зростання захворюваності на РС, що призводить до ранньої інвалідизації переважно осіб молодого віку, зумовлює необхідність подальшого всебічного вивчення механізмів компенсації в центральній нервовій системі (ЦНС) при такому тяжкому захворюванні. Особливий інтерес під час аналізу комплексу компенсаторно-адаптаційних процесів становить феномен нейропластичності, який був виявлений близько 100 років тому [4].

Основою нейропластичності як біологічного феномена, що відіграє велику роль при відновленні порушених функцій після ушкодження мозку, є здатність різних відділів ЦНС до структурних та функціональних змін нейрональних мереж протягом усього життя людини. Це забезпечує адаптацію організму та ефективність його діяльності при змінах у зовнішньому і внутрішньому середовищі [5—7].

Однак зміна та перебудова нервової системи не завжди має позитивне біологічне значення. Поряд з корисною (фізіологічною) нейропластичністю, яка забезпечує активацію адаптивно-компенсаторних процесів, існує її альтернативний варіант — патологічна нейропластичність, для якої характерним є формування нових «помилкових» зв'язків. Якщо організм відновлюється після ушкодження ЦНС до нормального рівня життєдіяльності або з мінімальною втратою функцій, це можна вважати прикладом «позитивної» або корисної нейропластичності. При патологічній нейропластичності «помилкові» міжнейрональні зв'язки, яких немає в нормі, нерідко посилюють церебральні порушення і можуть призводити до несприятливого розвитку процесу, особливо при тривалому перебігу захворювання, що знижує адаптивний ресурс організму [8; 9].

Вивчення клінічних аспектів компенсації функцій з позицій феномена нейропластичності при таких тяжких хронічних захворюваннях нервової системи, як РС, незважаючи на науковий прорив у вивченні патогенетичних механізмів розвитку демієлінізуючого процесу, як і раніше, є «золотим стандартом» і потребує поглибленого аналізу.

Під час вивчення механізмів формування нейропластичності показано, що цей процес супроводжується якісними та кількісними нейрональними перебудовами, що призводять до структурної реорганізації різних функціональних систем, які при РС проявляються поліморфною неврологічною симптоматикою у вигляді пірамідних та чутливих порушень, симптомів ураження черепно-мозкових нервів, а також мозочковими, вестибулярними, бульбарними та кортикальними порушеннями [10; 11].

У цьому дослідженні для вивчення механізмів формування корисної та патологічної нейропластичності на моделях різних варіантів прогнозу (сприятливий при рецидивуючому (РП) та несприятливий при вторинно-прогресивному перебігу (ВПП)) проаналізовано частоту клінічних показників для спорадичної та сімейної форм РС.

Мета роботи: оцінити вплив характеру прогнозу на формування корисної та патологічної нейропластичності з урахуванням типу перебігу при спорадичній та сімейній формах РС.

Обстежено 84 хворих із спорадичною (54) та сімейною (30) формами РС. Сприятливий прогноз при спорадичній формі РП діагностований у 24 осіб, при сімейній — у 14 осіб; несприятливий прогноз при спорадичній формі ВПП — у 30 осіб; при сімейній — у 16 осіб. При сприятливому прогнозі РП середній вік для спорадичної та сімейної форм становив 41,8 та 38,1 років відповідно; середня тривалість захворювання — 14,3 роки для спорадичної та 13,6 років для сімейної форм. При несприятливому прогнозі ВПП середній вік для спорадичної та сімейної форм становив 52,1 та 56,1 років відповідно; середня тривалість захворювання — 23,1 року для спорадичної, 26,0 років для сімейної форм.

Для визначення характеру прогнозу за допомогою методу анкетування були виділені різні клінічні показники, що характеризують перебіг захворювання на різних часових етапах (дебют та рецидивуючий етап (РЕ) при РП і ВПП, етап прогресування при ВПП) [12].

Характер прогнозу оцінювали відповідно до раніше розроблених клініко-діагностичних критеріїв за допомогою методу пермутації (перестановного тесту), при якому обчислювали відмінності між середніми значеннями клінічних показників, які з високою достовірністю (рівень — 0,95) переважали при альтернативних варіантах прогнозу для різних типів перебігу для спорадичної та сімейної форм РС [13].

Результати аналізу цих показників свідчили про їхню складну структурно-функціональну організацію та різні механізми формування залежно від типів перебігу та прогнозу при РС [14—16]. Важливими діагностичними показниками для сприятливого прогнозу при РП були моносиндромний легкий і короткий дебют, повна і тривала ремісія після дебюту, тривалий РЕ з переважанням рідких коротких рецидивів легкого і середнього ступеня тяжкості, наявність повноцінних клінічних ремісій між рецидивами з мінімальним неврологічним дефіцитом або його відсутністю, висока ефективність патогенетичної та симптоматичної терапії, збереження працездатності [17; 18].

При несприятливому прогнозі ВПП переважали клінічні показники: оліго- або полісиндромні тривалі тяжкі або середньої тяжкості дебюту, коротка і неповна клінічна ремісія після дебюту, коротка тривалість РЕ або його відсутність, чергування тяжких і середньої тяжкості рецидивів на РЕ з подальшою його трансформацією в етап прогресування [19].

Під час формування несприятливого прогнозу ВПП ключову роль відіграють шляхи формування та варіанти прогресування. Перший шлях формування прогресування в зв'язку з наявністю РЕ розцінюється як більш сприятливий, завдяки повільному розвитку подальшого прогресування процесу. За відсутності РЕ (другий шлях) відбувається прискорене накопичення та формування вираженого та стійкого неврологічного дефіциту, що призводить до подальшого більш несприятливого перебігу захворювання. Варіанти прогресування (неухильний, рецидивуючий, поступальний) слід розглядати як клінічні маркери, що визначають прогноз на цьому етапі при ВПП [15; 20; 21].

Отже, прогноз слід розглядати як інтегративний показник, який включає ретроспективний аналіз провідних симптомів, що характеризують часові етапи при різних типах перебігу захворювання, з подальшою інтерпретацією клінічної картини захворювання загалом.

Під час порівняльного аналізу провідних клінічних показників, що характеризують альтернативні варіанти прогнозу, виявлено достовірні відмінності ($p < 0,05$) для сприятливого прогнозу РП з переважанням легкого дебюту при спорадичній та дебюту середнього ступеня тяжкості при сімейній формах. Також відзначена тенденція до переважання ($p > 0,05$) моносиндромних дебютів при спорадичній формі та олігосиндромних коротких дебютів у поєднанні з чергуванням легких та середнього ступеня тяжкості рецидивів на РЕ при сімейній (табл. 1).

Таблиця 1. Клініко-діагностичні критерії сприятливого прогнозу при спорадичній та сімейній формах РП РС

Показник	Спорадична форма (n = 24)	Сімейна форма (n = 14)
Моносиндромний дебют (1 синдром)	75,0 ± 8,8	57,2 ± 13,2
Олігосиндромний дебют (2—3 синдроми)	25,0 ± 8,8	42,8 ± 13,2
Легкий дебют	83,3 ± 7,6	57,2 ± 13,2
Середня тяжкість дебюту	16,7 ± 7,6	42,8 ± 13,2
Короткий дебют (до 1 місяця)	58,3 ± 10,1	71,4 ± 12,1
Повна ремісія після дебюту	75,0 ± 8,8	71,4 ± 12,1
Тривалий РЕ (більше ніж 8 років)	66,7 ± 9,6	71,4 ± 12,1
Поєднання та чергування легких та середньої тяжкості рецидивів на РЕ	58,3 ± 10,0	71,4 ± 12,1
EDSS, бали	1,6	2,2

Примітка. Тут і далі: n — кількість пацієнтів. Дані наведено у форматі (% ± m%)

При несприятливому прогнозі ВПП було отримано відмінності для неухильного варіанта прогресування, який достовірно ($p < 0,05$) переважав у хворих з сімейною формою. Тенденція до переважання

($p > 0,05$) була відзначена для полісиндромного дебюту середнього ступеня тяжкості при спорадичній формі та для короткої ремісії після дебюту у поєднанні з чергуванням тяжких та середнього ступеня тяжкості рецидивів на РЕ при сімейній (табл. 2).

Таблиця 2. Клініко-діагностичні критерії несприятливого прогнозу при спорадичній та сімейній формах ВПП РС

Показник	Спорадична форма (n = 30)	Сімейна форма (n = 16)
Олігосиндромний дебют (2—3 синдроми)	60,0 ± 8,9	50,0 ± 12,5
Полісиндромний дебют (понад 4 синдроми)	40,0 ± 8,9	25,0 ± 10,8
Середня тяжкість дебюту	73,3 ± 8,1	50,0 ± 12,5
Тривалий дебют	66,7 ± 8,6	62,5 ± 12,1
Коротка ремісія після дебюту (6—8 місяців)	73,3 ± 8,1	87,5 ± 13,5
Неповна ремісія після дебюту	86,7 ± 6,2	100,0 ± 0,0
Наявність РЕ (1-й шлях)	60,0 ± 8,9	50,0 ± 12,5
Відсутність РЕ (2-й шлях)	40,0 ± 8,9	50,0 ± 12,5
Поєднання та чергування середньої тяжкості та тяжких рецидивів на РЕ	77,8 ± 7,6	100,0 ± 0,0
Неухильний варіант прогресування	50,0 ± 8,9	75,0 ± 7,8
EDSS, бали	5,5	6,3

Переважання показників, що мають важливе діагностичне значення для різних варіантів прогнозу, а також збільшення ступеня виразності неврологічного дефіциту за шкалою інвалідації EDSS, може свідчити про менш доброякісний перебіг процесу при сімейній формі порівняно зі спорадичною (див. табл. 1, 2).

Отже, за допомогою клініко-математичного аналізу було показано, що формування альтернативних варіантів прогнозу при різних типах перебігу РС відбувається шляхом вибіркового залучення до єдиного патерну клінічних показників, що мають діагностичне значення на кожному часовому етапі перебігу захворювання. «Різні набори» клінічних показників для обох варіантів прогнозу при РП та ВПП у хворих із спорадичною та сімейною формами РС свідчать про диференційовану участь механізмів нейропластичності в цих процесах. Можна припустити, що у формуванні сприятливого прогнозу при РП беруть участь механізми корисної, тоді як у разі несприятливого прогнозу при ВПП відбувається трансформація корисної в патологічну нейропластичність різного ступеня тяжкості залежно від форми захворювання (спорадичної або сімейної).

Отримані результати мають попередній характер і потребують подальшого вивчення з урахуванням впливу факторів спадкової обтяженості на формування корисної та патологічної нейропластичності.

Список літератури

1. Рассеянный склероз : клиническое руководство / [Бойко А. Н. и др.] ; под ред. Гусева Е. И., Завалишина И. А., Бойко А. Н. Москва : Реал Тайм, 2011. 528 с.
2. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз : руководство для врачей / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. 5-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2016. 272 с.
3. Розсіяний склероз: ситуаційний аналіз проблеми в Україні / підготувала Т. Антонюк за матеріалами www.uairs.org // *НейроNEWS*. № 3 (96) 2018. С. 6—9.
4. Черненко М. Е. Нейропластичность: от Сантьяго Рамон-и-Кахаля до наших дней (обзор литературы) / М. Е. Черненко, В. И. Вовк // *Український вісник психоневрології*. 2018. Т. 26, вип. 1 (94). С. 116—123.
5. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis / [L. Prosperini, M. C. Piattella, C. Gianni, P. Pantano] // *Neural Plasticity*. 2015. No. 48. P. 1574. DOI: 10.1155/2015/481574.
6. Дамулин И. В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение // *Міжнародний неврологічний журнал*. 2010. 5 (35). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13682>.
7. Preserved brain functional plasticity after upper limb task-oriented rehabilitation in progressive multiple sclerosis / G. Boffa, A. Tacchino, E. Sbragia [et al.] // *Eur. J. Neurol*. 2020. 27 (1). P. 77—84. DOI: 10.1111/ene.14059.
8. Боголепова А. Н. Проблема нейропластичности в неврологии / А. Н. Боголепова, Е. И. Чуканова // *Міжнародний неврологічний журнал*. 2010. 8 (38).
9. Черненко М. Е. Проблема нейрогенезу в умовах терапії нейрозапального/нейродегенеративного процесу // *Міжнародний медичний журнал*. 2019. Т. 25, № 2 (98). С. 53—56. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/161027>.
10. Черненко М. Е. Нейропластичність у хворих на розсіяний склероз в умовах запального процесу / М. Е. Черненко, В. І. Вовк // *Український вісник психоневрології*. 2018. Т. 26, вип. 2 (95). С. 29—32.
11. Prosperini L. Beyond clinical changes: Rehabilitation-induced neuroplasticity in MS // L. Prosperini, M. Di Filippo // *Mult Scler*. 2019. No. 25 (10). P. 1348—1362. DOI: 10.1177/1352458519846096.
12. Негреба Т. В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу : збірка анкет. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 8675 від 31.10.2003.
13. Прикладная статистика. Классификация и снижение размерности / Айвазян С. А., Бухштабер В. М., Енюков И. С., Мешалкин Л. Д. ; под ред. С. А. Айвазяна. Москва : Финансы и статистика, 1989. 608 с.
14. Нові підходи до клінічної діагностики різних типів перебігу розсіяного склерозу і їх диференційована терапія : практичні рекомендації / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Василівський, І. Л. Левченко, О. В. Єгоркіна, Т. М. Ткачова, М. Є. Черненко, І. К. Гапонов. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір № 47786 від 13.02.2013 р.
15. Василівський В. В. Прогредієнтні типи перебігу розсіяного склерозу: клініко-патогенетична характеристика перебігу, прогноз та нові підходи до стратегії лікування : дис. на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук / Віталій Вадимович Василівський. Харків, 2019. 467 с.
16. Клинико-математический анализ взаимоотношений между характером прогноза и особенностями дебютов

при разных типах течения рассеянного склероза / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Василівський [и др.] // *Georgian Medical News*. 2021. № 9 (318). С. 127—133.

17. Клиническая характеристика дебютов рассеянного склероза при разных типах течения с учетом текущего прогноза / Н. П. Волошина, В. В. Василівський, Т. В. Негреба [и др.] // *Український неврологічний журнал*. 2013. № 4 (29). С. 7—13. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2013_4_3.

18. Негреба Т. В. Дифференциально-диагностические критерии характера прогноза при рецидивирующем течении рассеянного склероза // Т. В. Негреба, В. М. Киржнер // *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 94—95.

19. Дифференциально-диагностические 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.

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

21. Формування характеру прогнозу залежно від шляхів розвитку етапу прогресування і варіантів прогресування при прогресивних типах перебігу розсіяного склерозу / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Василівський [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>.

References

1. *Rasseyanny skleroz : klinicheskoye rukovodstvo* / [Boyko A. N. i dr.] ; pod red. Guseva E. I., Zavalishina I. A., Boyko A. N. Moskva : Real Taym, 2011. 528 s. (In Russian).
2. Shmidt T. E., Yakhno N. N. *Rasseyanny skleroz : rukovodstvo dlya vrachey* / T. E. Shmidt, N. N. Yakhno. 5-e izd. M. : MEDpress-inform, 2016. 272 s. (In Russian).
3. Rozsiyani skleroz: sytuatsiyni analiz problemy v Ukraini / pidhotuvala T. Antoniuk za materialamy www.uairs.org. *NEIROnews*. No. 3 (96) 2018. S. 6—9. (In Ukrainian).
4. Chernenko M. E., Vovk V. I. Neiroplastichnost': ot Sant'yago Ramon-i-Kakhalya do nashikh dney (obzor literatury). *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*. 2018. T. 26, vyp. 1 (94). S. 116—123. (In Russian).
5. Prosperini L., Piattella M. C., Gianni C., Pantano P. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plasticity*. 2015. No. 48. P. 1574. DOI: 10.1155/2015/481574.
6. Damulin I. V. Osnovnyye mekhanizmy neiroplastichnosti i ikh klinicheskoye znacheniyе. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2010. 5 (35). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13682>. (In Russian).
7. Boffa G, Tacchino A, Sbragia E, Schiavi S, Droby A, Piaggio N, Bommarito G, Girardi G, Mancardi GL, Brichetto G, Inglesse M. Preserved brain functional plasticity after upper limb task-oriented rehabilitation in progressive multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol*. 2020. 27 (1). P. 77—84. DOI: 10.1111/ene.14059.
8. Bogolepova A. N., Chukanova E. I. Problema neiroplastichnosti v nevrologii. *Mizhnarodnij nevrologichnij zhurnal*. 2010. 8 (38). (In Russian).
9. Chernenko M. Ie. Problema neirohenezu v umovakh terapii neirozapalnoho/neirodeheneratyvnoho protsesu. *Mizhn-*

arodnyi medychnyi zhurnal. 2019. T. 25, No. 2 (98). S. 53—56. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/161027>. (In Ukrainian).

10. Chernenko M. Ie., Vovk V. I. Neiroplastychnist u khvorykh na rozsiyani skleroz v umovakh zapalnoho protsesu. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*. 2018. T. 26, vyp. 2 (95). S. 29—32. (In Ukrainian).

11. Prosperini L, Di Filippo M. Beyond clinical changes: Rehabilitation-induced neuroplasticity in MS. *Mult Scler*. 2019 Sep; 25 (10): 1348-1362. doi: 10.1177/1352458519846096.

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

13. Ajvazyan S. A., Bukhshtaber V. M., Yenyukov I. S., Meshalkin L. D. ; pod red. S. A. Ajvazyana. *Prikladnaya statistika. Klassifikatsiya i snizheniye razmernosti*. Moskva : Finansy' i statistika, 1989. 608 s. (In Russian).

14. Voloshyna N. P., Nehreba T. V., Vasylovskiy V. V., Levchenko I. L., Yehorkina O. V., Tkachova T. M., Chernenko M. Ie., Gaponov I. K. *Novi pidkhody do klinichnoi diahnozyky riznykh typiv perebihu rozsiianoho sklerozu i ikh dyferentsiovana terapiia : praktychni rekomendatsii. Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na naukovyi tvir No. 47786 vid 13.02.2013 r.* (In Ukrainian).

15. Vasylovskiy V. V. *Prohrediientni typy perebihu rozsiianoho sklerozu: kliniko-patohenetichna kharakterystyka perebihu, prohnaz ta novi pidkhody do stratehii likuvannia : dys. na zdobuttia naukovoho stupenia d-ra med. nauk*. Kharkiv, 2019. 467 s. (In Ukrainian).

16. Voloshina N. P., Negreba T. V., Vasilovskiy V. V., Sukhurov V. V., Kirzhner V. M. Kliniko-matematicheskyy analiz vzaimootnosheniy mezhdru kharakterom prognoza i osobenostyami debyutov pri raznykh tipakh techeniya rasseyannogo skleroza. *Georgian Medical News*. 2021. No. 9 (318). S. 127—133. (In Russian).

17. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Negreba T. V., Levchenko I. L., Tkachyova T. N. Klynycheskaya kharakterystyka debyutov rasseyannogo skleroza pry raznykh tipakh techenyya s uchetom tekushcheho prohnaza. *Ukraynskyi nevrolohicheskyy zhurnal*. No. 4 (29). 2013. S. 7—13. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2013_4_3. (In Russian).

18. Negreba T. V., Kirzhner V. M. Differentsial'no-diaagnosticheskiye kriterii kharaktera prognoza pri retsdiviruyushchem techenii rasseyannogo skleroza. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*. 2017. T. 25, vyp. 1 (90). S. 94—95. (In Russian).

19. Vasilovskiy V. V., Voloshina N. P., Negreba T. V., Kirzhner V. M. Differentsial'no-diaagnosticheskiye kriterii neblagopriyatnogo prognoza pri progrediientnykh tipakh techeniya rasseyannogo skleroza. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*. 2017. T. 25, vyp. 1 (90). S. 71—72. (In Russian).

20. Nehreba T. V. *Naukovyi tvir "Tehenie i prognoz sovremenny'x form rasseyannogo skleroza"*. Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na tvir No. 30251 vid 15.09.2009 (In Ukrainian).

21. Voloshyna N. P., Nehreba T. V., Vasylovskiy V. V., Kirzhner V. M., Chernenko M. Ie., Voloshyn-Gaponov I. K. Formuvannia kharakteru prohnazu zalezno vid shliakhiv rozvytku etapu prohresuvannia i variantiv prohresuvannia pry prohrediientnykh tipakh perebihu rozsiianoho skleroz. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*. 2021. T. 29, vyp. 3 (108). S. 18—22. DOI : <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-3>. (In Ukrainian).

Надійшла до редакції 8.11.2022

Відомості про авторів:

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

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

ПОГУЛЯЄВА Тетяна Миколаївна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: lapcik2016@gmail.com

ЧЕРНЕНКО Максим Євгенович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: mchernenko78@ukr.net

ВАСИЛОВСЬКИЙ Віталій Вадимович, доктор медичних наук, завідувач відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи*; e-mail: vvasylovskyy72@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, старший науковий співробітник*; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

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

Information about authors:

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

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

POGULYAEVA Tatyana, MD, PhD, Junior Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center**; e-mail: lapcik2016@gmail.com

CHERNENKO Maksym, Doctor of Medical Sciences, Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center**, e-mail: mchernenko78@ukr.net

VASYLOVSKY Vitalii, Doctor of Medical Science, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system**; e-mail: vvasylovskyy72@gmail.com

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: mchernenko78@ukr.net

** — of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine