

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

**ПАТОМОРФОЗ РІЗНИХ ТИПІВ ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ
В ПЕРІОД ВІЙСЬКОВИХ ДІЙ В УКРАЇНІ
(клініко-математичний аналіз)**

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

**PATHOMORPHOSIS OF DIFFERENT TYPES OF MULTIPLE SCLEROSIS
DURING THE PERIOD OF MILITARY HOSTILITIES IN UKRAINE
(clinical-mathematical analysis)**

Ключові слова: розсіяний склероз, типи перебігу, патоморфоз хвороби, клінічні показники, військові дії, математичний аналіз

Keywords: multiple sclerosis, disease types, disease pathomorphosis, clinical indicators, military hostilities, mathematical analysis

Мета. Вивчити і оцінити критерії клінічного патоморфозу при різних типах перебігу розсіяного склерозу на тлі військових дій в Україні.

Обстежено 45 хворих (3 чоловіки та 42 жінки): із рецидивуючим перебігом (РП) — 25 осіб із середнім віком ($47,1 \pm 1,9$), середнім віком дебюту ($28,0 \pm 1,7$), тривалістю захворювання ($19,1 \pm 1,8$) років; із прогресивними типами перебігу (ПТП) — 20 хворих (із вторинно-прогресивним перебігом (ВПП) — 17, із первинно-прогресивним перебігом (ППП) — 3), з середнім віком ($54,9 \pm 2,1$), середнім віком дебюту ($30,1 \pm 2,3$), тривалістю захворювання ($24,8 \pm 1,9$) років.

За допомогою спеціально розробленого опитувальника вивчені зміни провідних клініко-радіологічних показників при різних типах перебігу розсіяного склерозу (РС). Оцінка результатів дослідження ґрунтувалась на методах математичної статистики (стандартний довірчий інтервал, метод Вальда, метод пермутації, критерій Вілкоксона, тест Мак-Немара).

Проведене дослідження за допомогою математичного аналізу дозволило оцінити особливості патоморфозу клініко-радіологічних показників у період воєнних дій, які характеризувалися збільшенням частоти та тяжкості рецидивів при РП; зростанням ризику трансформації РП у ВПП; зниженням ступеня неврологічного дефіциту (за шкалою EDSS) у ремісіях при РП та збільшенням на етапі прогресування при ПТП; наростанням синдрому клініко-радіологічної дисоціації на фоні згасання радіологічної активності при ПТП; несприятливим прогнозом з подальшим прогресуванням процесу за рахунок переважання неухильного варіанта прогресування при ПТП.

Purpose: To study and evaluate criteria of clinical pathomorphosis in different types of multiple sclerosis against the background of the war in Ukraine.

We examined 45 patients (3 men and 42 women): with a relapsing types (RMS) — 25 individuals; mean age 47.1 ± 1.9 years, mean age at onset 28.0 ± 1.7 years, disease duration 19.1 ± 1.8 years; and with progressive types — 20 patients (secondary progressive type (SPMS), $n = 17$; primary progressive type (PPMS), $n = 3$); mean age 54.9 ± 2.1 years, mean age at onset 30.1 ± 2.3 years, disease duration 24.8 ± 1.9 years.

Using a specially developed questionnaire, we assessed changes in key clinical-radiological indicators across MS courses. Evaluation relied on mathematical statistics (standard confidence interval, Wald method, permutation method, Wilcoxon test, McNemar's test).

Mathematical analysis revealed features of pathomorphosis of clinical-radiological indicators during wartime, characterized by: increased frequency and severity of relapses in RMS; a higher risk of transition from RMS to SPMS; a decrease in neurological deficit (EDSS) during remissions in RMS and an increase during the progression stage in progressive courses; intensification of clinical-radiological dissociation syndrome alongside waning radiological activity in progressive types; and an unfavourable prognosis with further disease progression due to the predominance of a steadily progressive variant in progressive types.

Патоморфоз — це суттєва та стійка зміна симптомів та проявів хвороби під впливом медичних (лікування та профілактика), соціальних, демографічних, екологічних та інших факторів. Аналіз ролі різних факторів, що призводять до виникнення патоморфозу, дозволяє уточнити патогенетичні механізми розвитку захворювання, покращити прогнозування подальшого перебігу процесу та підвищити ефективність лікування [1—3].

Відомо, що початок військових дій в Україні справив потужний соціально-стресовий вплив на населення країни. До груп підвищеного ризику належать особи з хронічними захворюваннями нервової системи, серед яких провідне місце посідає РС. Особливо це стосується пацієнтів із несприятливим перебігом спінальних, тяжкокурабельних форм РС, що характеризуються неухильним прогресуванням неврологічного дефіциту та наростанням ступеня інвалідизації [4—6].

Тому клінічний моніторинг перебігу захворювання з вивченням особливостей динаміки неврологічного дефіциту (за шкалою інвалідизації EDSS) і урахуванням клініко-радіологічної активності процесу на різних часових етапах до початку та в умовах військових дій в Україні на тлі хронічної стресової ситуації, зумовленої соціальними факторами, є актуальною практичною і науковою проблемою.

Мета дослідження — вивчити і оцінити критерії клінічного патоморфозу при різних типах перебігу розсіяного склерозу на тлі військових дій в Україні.

Обстежено 45 хворих (3 чоловіки та 42 жінки): із рецидивуючим перебігом (РП) — 25 осіб із середнім віком ($47,1 \pm 1,9$), середнім віком дебюту ($28,0 \pm 1,7$), тривалістю захворювання ($19,1 \pm 1,8$) років; із прогресивними типами перебігу (ПТП) — 20 хворих (із вторинно-прогресивним перебігом (ВПП) — 17, із первинно-прогресивним перебігом (ППП) — 3), із середнім віком ($54,9 \pm 2,1$), середнім віком дебюту ($30,1 \pm 2,3$), тривалістю захворювання ($24,8 \pm 1,9$) років.

За допомогою спеціально розробленого опитувальника «Оцінка клінічного патоморфозу на тлі військових дій в Україні у хворих із спінальними ураженнями при різних типах перебігу розсіяного склерозу», розробленого у відділі аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П. В. Волошина Національної академії медичних наук України» отримана комплексна клінічна характеристика перебігу РС.

За допомогою математичного аналізу вивчено зміни провідних клініко-радіологічних показників при РП і ПТП РС [4; 7—9]:

— частота і тяжкість рецидивів при РП;

— ризик трансформації РП у ВПП;
— варіанти прогресування (поступальний, рецидивуючий, неухильний) при ПТП;
— стадії радіологічної активності (наявність/відсутність активних вогнищ демієлінізації) в період клінічного загострення — рецидивів при РП, етапу прогресування при ПТП;
— величина EDSS;
— характер прогнозу: при РП (сприятливий, невідзначений), при ПТП (несприятливий, невизначений);
— вплив військових дій на подальший перебіг РС (стабільний стан, погіршення стану).

Оцінка результатів клінічного дослідження ґрунтувалась на методах математичної статистики (стандартний довірчий інтервал Вільсона, метод Вальда, метод пермутації, критерій Вілкоксона, тест Мак-Немара) [10; 11].

Достовірність одержаних результатів збільшувалась на рівні показника $p < 0,05$, проте для більш поглибленого прогностичного аналізу клінічних результатів роботи рівень потенційної достовірності було обрано в межах $0,05—0,10$. Тенденцію до достовірності оцінювали в межах від $0,10$ до $0,25$.

Анкетування та обстежування хворих до початку та в період військових дій проводили на різних етапах клінічної активності процесу: при РП — у рецидивах та ремісіях, при ПТП — на етапі прогресування та стабілізації (СТБ) [7; 8; 12].

При РП до початку військових дій було обстежено 20 ($80,0 \pm 8,0$) % хворих з рецидивами різного ступеня тяжкості і 5 ($20,0 \pm 8,0$) % хворих з ремісіями. У період військових дій кількість обстежених хворих з рецидивами зменшилась з 20 до 13 ($52,0 \pm 9,9$) %, а з ремісіями збільшилась з 5 ($20,0 \pm 8,0$) % до 12 ($48,0 \pm 9,9$) % (табл. 1).

Таблиця 1. Клінічна активність до початку і на тлі військових дій в Україні при різних типах перебігу РС

Показник	РП (n = 25)				ПТП (n = 20)			
	рецидив		ремісія		прогресування		СТБ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До початку військових дій	20	$80,0 \pm 8,0^{1), 3)}$	5	$20,0 \pm 8,0^{2), 3)}$	12	$60,0 \pm 10,9$	8	$40,0 \pm 10,9$
На тлі військових дій	13	$52,0 \pm 9,9^1)$	12	$48,0 \pm 9,9^{2)}$	11	$55,0 \pm 11,1$	9	$45,0 \pm 11,1$

Примітки. Тут і далі: n — кількість хворих; абс. — абсолютна величина; % — відносна, подано у форматі ($M \pm m$), де M — середнє значення показника; m — середньоквадратичне відхилення показника; $^1) p < 0,05$ — превалювання кількості хворих із рецидивами до початку військових дій при РП; $^2) p < 0,05$ — превалювання кількості хворих із ремісіями на тлі військових дій при РП; $^3) p < 0,05$ — превалювання кількості хворих із рецидивами на відміну від ремісій до початку військових дій при РП

Зниження клінічної активності (рецидивів) та зростання кількості хворих з ремісіями при РП можна пояснити збільшенням гуманітарних поставок в Україну у період військових дій та більшою доступністю препаратів, що змінюють перебіг РС (ПЗПРС).

Кількість хворих — 11 ($44,0 \pm 9,9$) % із 25 (бетаферон — 5, фінголід — 1, текфидера — 1, окревис —

1, SAR 442168 — 3 хворих) зіставна із кількістю осіб, які перебували у ремісії.

Зміна структури рецидивів у період військових дій характеризувалась суттєвою перебудовою зі збільшенням їхньої частоти (9 ($69,2 \pm 12,8$) % із 13 хворих), ступеня тяжкості (7 ($53,8 \pm 13,8$) % із 13 хворих) та зростанням ризику трансформації РП у ВПП у третини хворих (табл. 1; 2).

Таблиця 2. Частота ризику трансформації РП у ВПП РС на тлі військових дій

	абс.	%
Відсутність ризику	17	68,0 ± 9,31)
Наявність ризику, всього	8	32,0 ± 16,51)
високий	2	25,0 ± 15,3
помірний	2	25,0 ± 15,3
низький	4	50,0 ± 17,6

Примітка. ¹⁾ $p < 0,05$ — превалювання кількості хворих із відсутністю ризику трансформації РП в ВПП на відміну від наявності ризику на тлі військових дій при РП

Збільшення частоти та тяжкості рецидивів з ризиком трансформації РП у ВПП слід розцінювати як патоморфоз перебігу РС на фоні військових дій.

Таблиця 3. Середні значення віку, віку дебюту, тривалості хвороби та достовірні відмінності при патоморфозі перебігу на тлі військових дій в Україні у хворих з РП РС

Показник			Середній вік		Середній вік дебюту		Середня тривалість захворювання	
			роки	p	роки	p	роки	p
Збільшення частоти рецидивів	відсутність		42,8	0,23	24,9	0,65	17,9	0,41
	наявність		49,3		28,9		20,4	
Зростання тяжкості рецидивів	відсутність		44,3	0,41	25,4	0,52	18,9	0,61
	наявність		48,8		29,3		19,6	
Ризик трансформації РП у ВПП	відсутній	відсутність	51,2	0,19	31,9	0,35	19,4	0,68
		наявність	45,2		26,2		18,9	
	низький	відсутність	47,0	0,96	28,6	0,17	18,4	0,25
		наявність	48,5		21,5		27,0	
	помірний	відсутність	45,9	0,04	26,7	0,03	19,2	0,92
		наявність	61,5		43,5		18,0	
	високий	відсутність	47,0	1,00	27,4	0,50	19,6	0,68
		наявність	47,5		31,2		16,2	

Примітка: p — рівень достовірності

Для показника «збільшення тяжкості рецидивів» достовірних відмінностей між трьома показниками та наявністю/відсутністю ознаки не виявлено.

Аналіз третього показника «ризик трансформації РП у ВПП» включав чотири градації (відсутність ризику, низький, помірний, високий ризик) (див. табл. 3). Відмінності між наявністю та відсутністю ознаки відповідали тенденції до достовірності ($p = 0,19$) тільки для віку, тоді як для віку дебюту та тривалості захворювання достовірних відмінностей не виявлено. Для низького ризику тенденція до достовірності виявлена для віку дебюту (0,17) та тривалості захворювання (0,25). При помірному ризику отримана висока достовірність між середніми віковими значеннями для віку ($p = 0,04$) та віку дебюту ($p = 0,03$), які можна розцінювати як фактори ризику при формуванні можливої трансформації РП у ВПП. У разі високого ризику між усіма трьома

Для цих трьох показників обчислювали частоту їх появи при РП, яку зіставляли із середніми значеннями віку, віку дебюту та тривалістю захворювання у двох групах хворих (з наявністю та відсутністю патоморфозу рецидивів) (табл. 3).

Для показника «зростання частоти рецидивів» вік хворих із наявністю ознаки (49,3 роки) вище, ніж за її відсутністю (42,8 років). Вікові відмінності, за нашими оцінками, відповідають тенденції до достовірності ($p = 0,23$). Середні значення віку дебюту (24,9 років та 28,9 років для відсутності та наявності ознаки відповідно) та тривалості захворювання (17,9 років та 20,4 роки для відсутності та наявності ознаки відповідно) не мають достовірних відмінностей ($p = 0,65$ та $p = 0,41$ відповідно).

віковими показниками достовірних відмінностей не виявлено.

Інший спосіб оцінки патоморфозу при РП РС у період військових дій був отриманий при формуванні узагальненого «портрета» зустрічальності «збільшення частоти та тяжкості рецидивів», взятих з різними вагами (категоріальна ознака). Зв'язок цієї узагальненої ознаки з патоморфозом, отриманий за допомогою критерію Вілкоксона, виявив високу достовірність ($p = 0,01$).

При ПТП (20 хворих) до початку військових дій на етапі прогресування обстежено 12 (60,0 ± 10,9) % хворих, а на етапі СТБ — 8 (40,0 ± 10,9) %. На відміну від РП, співвідношення між хворими на етапі прогресування (11 (55,0 ± 11,1) %) і СТБ (9 (45,0 ± 11,1) %) не мали суттєвих відмінностей, незважаючи на прийом ПЗПРС в цей період у 6 (30,0 ± 10,2) % із 20 хворих (окреву — 5, SAR 442168 — 1) (див. табл. 1).

Доведено, що при ПТП тяжкість та темпи наростання неврологічного дефіциту тісно пов'язані з різними варіантами прогресування, серед яких на тлі військових дій, у порівнянні з мирним періодом, достовірно переважав найбільш несприятливий варіант прогресування — неухильний (табл. 4) [4; 5; 13].

Таблиця 4. Варіанти прогресування до початку та на тлі військових дій в Україні при ПТП РС

Показник	До початку (n = 20)		На тлі (n = 20)	
	абс.	%	абс.	%
Поступальний	14	70,0 ± 10,2	11	55,0 ± 11,1
Рецидивуючий	2	10,0 ± 6,7	1	5,0 ± 4,9
Неухильний	4	20,0 ± 8,9 ¹⁾	8	40,0 ± 10,9 ¹⁾

Примітка. ¹⁾ $p < 0,05$ — превалювання кількості хворих з неухильним варіантом прогресування на тлі військових дій

Достовірність відмінностей між динамікою різних варіантів прогресування до та під час військових дій також була підтверджена для неухильного варіанта прогресування ($p = 0,10$) за допомогою критерію Мак-Немара (табл. 5).

Таблиця 5. Достовірні відмінності між динамікою варіантів прогресування при ПТП РС до та на тлі військових дій в Україні

Варіант прогресування	Рівень достовірності (p) за критерієм Мак-Немара
Поступальний	0,23
Рецидивуючий	0,22
Неухильний	0,10

Таблиця 6. Динаміка змін величини EDSS під впливом військових дій на різних стадіях клінічної активності при РП і ПТП РС

Показник	EDSS при РП, бали (n = 25)		EDSS при ПТП, бали (n = 20)	
	рецидив	ремісія	прогресування	СТБ
До початку військових дій	3,35 ± 1,04	2,64 ± 0,57 ¹⁾	5,21 ± 1,02 ²⁾	4,27 ± 1,22
На тлі військових дій	3,97 ± 0,94	1,30 ± 0,24 ¹⁾	6,21 ± 0,75 ²⁾	5,15 ± 1,14

Примітки: ¹⁾ $p < 0,05$ — превалювання величини EDSS у хворих з ремісіями до початку військових дій при РП; ²⁾ $p < 0,05$ — превалювання величини EDSS у хворих на етапі прогресування на тлі військових дій при ПТП

Таблиця 7. Рівень достовірності між динамікою показників EDSS до початку і на тлі військових дій на різних стадіях клінічної активності при РП і ПТП РС

Стадія клінічної активності	Рівень достовірності (p) за критерієм Вілкоксона
Рецидив при РП	0,24
Ремісія при РП	0,01
Прогресування при ПТП	0,05
СТБ при ПТП	0,64

При порівняльній оцінці радіологічної активності вогнищ демієлінізації, за даними довірчого інтервалу, при РП на початок (11 (55,0 ± 15,0) % із 20 хворих) і в період військових дій (5 (38,5 ± 13,1) % із 13 хворих), а також за критерієм Мак-Немара ($p = 0,34$), не виявлено достовірних відмінностей.

При ПТП, навпаки, кількість хворих з активними вогнищами на тлі військових дій, за даними довірчого інтервалу, достовірно знижувалась з 7 (58,3 ± 14,2) % із 12 хворих до 3 (27,3 ± 13,4) % із 11 хворих і рівень достовірності відмінностей за критерієм Мак-Немара становив $p = 0,03$.

Зменшення кількості хворих з активними вогнищами демієлінізації в період військових дій на тлі переважання несприятливого прогнозу при ПТП свідчить про наростання синдрому клініко-радіологічної дисоціації (СКРД) (зниження/зникнення радіологічної активності на тлі подальшого клінічного прогресування). Отже, СКРД є важливим прогностичним фактором ризику подальшого несприятливого розвитку прогресивного процесу за рахунок формування дисбалансу між запальним та нейродегенеративним процесами на користь переважання останнього.

Величина EDSS в період військових дій достовірно знижувалась в ремісіях ($p = 0,01$) і мала тенденцію до зростання в рецидивах ($p = 0,24$) за рахунок збільшення їх частоти і тяжкості. Достовірне збільшення ступеня виразності неврологічного дефіциту, отримане на етапі прогресування при ПТП ($p = 0,05$), тісно пов'язане з почастішанням неухильного варіанта прогресування, при якому процес перебігає безперервно швидкими темпами (табл. 6; 7; рис. 1; 2) [14].

Величина EDSS, бали

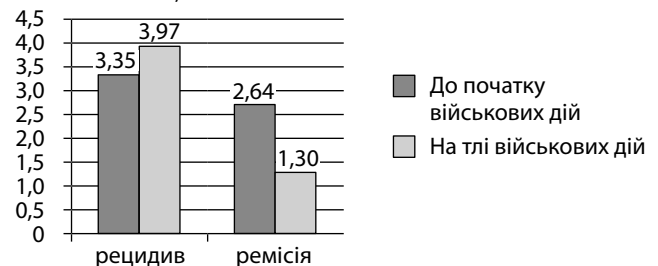


Рис. 1. Динаміка змін величини EDSS під впливом військових дій при РП РС (за критерієм Вілкоксона)

Величина EDSS, бали

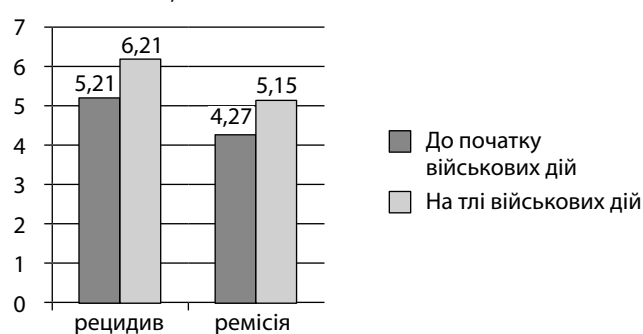


Рис. 2. Динаміка змін величини EDSS під впливом військових дій при ПТП РС (за критерієм Вілкоксона)

Частота зустрічальності сприятливого і невизначеного прогнозу при РП в якості інтегрального показника перебігу захворювання на початку і на тлі військових дій не мала істотних відмінностей. Рівень достовірності за критерієм Мак-Немара становив ($p = 0,48$ та $p = 0,46$ відповідно) (табл. 8; 9). При ПТП, на відміну від РП, визначено достовірне переважання несприятливого прогнозу над невизначеним на різних часових етапах обстеження хворих (див. табл. 8). При цьому, на тлі військових дій, згідно з критерієм Мак-Немара, відбувся перерозподіл хворих із зростанням несприятливого прогнозу у вигляді тенденції до достовірності ($p = 0,15$) (табл. 9) [4; 5; 8; 9; 12; 13].

Таблиця 8. Прогноз до початку і на тлі військових дій в Україні при РП і ПТП РС

Прогноз	РП (n = 25)				ПТП (n = 20)			
	до початку		на тлі		до початку		на тлі	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сприятливий	14	56,0 ± 9,9	12	48,0 ± 10,0	—	—	—	—
Невизначений	11	44,0 ± 9,9	13	52,0 ± 10,0	7	35,0 ± 10,7 ¹⁾	4	20,0 ± 8,9 ²⁾
Несприятливий	—	—	—	—	13	65,0 ± 10,7 ¹⁾	16	80,0 ± 8,9 ²⁾

Примітки: ¹⁾ $p < 0,05$ — превалювання хворих з несприятливим прогнозом до початку військових дій при ПТП; ²⁾ $p < 0,05$ — превалювання хворих з несприятливим прогнозом на тлі військових дій при ПТП

Таблиця 9. Рівень достовірності між характером прогнозу до початку і на тлі військових дій при РП і ПТП РС

Прогноз	Рівень достовірності (p) за критерієм Мак-Немара:	
	РП	ПТП
Сприятливий при РП	0,48	—
Невизначений при РП, ПТП	0,46	0,35
Несприятливий при ПТП	—	0,15

При аналізі впливу військових дій на перебіг РС за допомогою довірчого інтервалу і критерію Мак-Немара виявлено дві групи хворих — із стабільним станом і погіршенням стану (табл. 10).

Таблиця 10. Вплив військових дій в Україні на стан хворих при РП і ПТП РС

Показник	РП (n = 25)		ПТП (n = 20)	
	абс.	%	абс.	%
Стабільний стан	18	72,0 ± 8,9 ¹⁾	11	55,0 ± 11,1
Погіршення стану	7	28,0 ± 8,9 ^{1, 2)}	9	45,0 ± 11,1 ²⁾

Примітки: ¹⁾ $p < 0,05$ — превалювання хворих із стабільним станом на тлі військових дій при РП; ²⁾ $p < 0,05$ — превалювання хворих із погіршенням стану на тлі військових дій при ПТП на відміну від РП

При РП отримано достовірне превалювання хворих із стабільним станом ($p = 0,04$). При ПТП між різними станами суттєвих відмінностей не виявлено ($p = 0,82$). При порівняльному аналізі цих показників між різними типами перебігу виявлено незначне превалювання стабільного стану при РП ($p > 0,05$) тоді як при ПТП відбувся альтернативний варіант, при якому достовірно превалювало погіршення стану (див. табл. 10).

Таким чином, проведений клініко-математичний аналіз виявив складну систему взаємовідносин та різний рівень достовірності між провідними клініко-радіологічними показниками, що виникають на початку та в період військових дій в Україні у хворих з різними типами перебігу РС. Зазначений методологічний підхід дозволив оцінити патоморфоз перебігу РС у період військових дій, який виявлявся: збільшенням частоти та тяжкості рецидивів при РП; виникненням ризику трансформації РП у ВПП; зниженням величини EDSS у ремісіях при РП та збільшенням цього показника на етапі прогресування при ПТП; наростанням синдрому СКРД, здатного виступати як фактор ризику подальшого несприятливого розвитку захворювання за рахунок переважання аксонально-дегенеративних процесів над запально-демієлінізуючими при ПТП; переважанням хворих зі стабільним станом при РП та подальшим прогресуванням процесу за рахунок переважання несприятливого прогнозу з неухильним варіантом прогресування при ПТП.

Список літератури

1. Линдеман В. К. Учебник общей патологии. Киев, 1911. Т. 2.
2. Давыдовский И. В. Проблема причинности в медицине (этиология). Москва : Государственное изд-во медицинской литературы, 1962. 176 с.
3. Хохлов Л. К. Патоморфоз в клинической практике // Пациентоориентированная медицина и фармация. 2023. № 1(4). С. 1—7.
4. Василовський В. В. Прогредієнтні типи перебігу розсіяного склерозу: клініко-патогенетична характеристика перебігу, прогноз та нові підходи до стратегії лікування : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.15. Харків : Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України, 2018. 200 с.
5. Дифференциально-диагностические критерии неблагоприятного прогноза при прогрессивных типах течения рассеянного склероза / [В. В. Василовский, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. М. Киржнер] // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 71—72.
6. Рассеянный склероз в Украине: распространенность, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика / Волошин П. В., Волошина Н. П., Тайцлин В. Й. [и др.] // Український вісник психоневрології. 2007. Т. 15, вип. 1 (50). С. 6—21.
7. Современные аспекты рассеянного склероза: патогенез, особенности течения в Украине, диагностика, стандарты патогенетической терапии / П. В. Волошин, Н. П. Волошина, В. И. Тайцлин [и др.] // Нейрон-ревю (журнал клинических нейронаук). 2007. № 3. С. 4—26.
8. Негреба Т. В. Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза : Свідомство про реєстрацію авторського права на твір № 30251 від 15.09.2009.
9. 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.
10. Сыса А. Г., Живицкая Е. П. Статистический анализ в биологии и медицине. Минск : ИВЦ Минфина, 2018. 140 с. (С. 27—72). ISBN 978-985-7205-08-0.
11. Электронный учебник по статистике. StatSoft, Inc., 2001. URL: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/esc.html>
12. Нові підходи до клінічної діагностики різних типів перебігу розсіяного склерозу та їх диференційована терапія : практичні рекомендації / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Василовський І. Л. Левченко, Р. В. Єгоркіна, Т. М. Ткачова, М. Є. Черненко, І. К. Гапонов : Авторське право на науковий твір № 47786 від 13.02.2013 р.
13. 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>
14. Kurtzke J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983. Vol. 33, issue 11. P. 1444—1452. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
3. Khokhlov LK. Patomorfоз v klinicheskoy praktike [Pathomorphosis in Clinical Practice. *[Patient-Oriented Medicine and Pharmacy]*. 2023;1(4):1-7. (In Russian).
4. Vasylovskiy VV. *Prohrediyentniy typy perebihu rozsiianoho skleroza: kliniko-patohenetychna kharakterystyka perebihu, prohnaz ta novi pidkhody do stratehii likuvannia* [dissertation]. Kharkiv : Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine, 2018. 200 p. (In Ukrainian).
5. Vasylovskiy VV, Voloshyna NP, Nehreba TV., Kyrzhner VM. Differentsialno-diyagnosticheskiye kriterii neblagopriyatnogo prognoza pri progredivnykh tipakh techeniya rasseyanogo skleroza [Differential diagnostic criteria for an unfavorable prognosis in progressive types of multiple sclerosis]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii* [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]. 2017. T. 25, vyp. 1 (90). S. 71—72. (In Russian).
6. Voloshin PV, Voloshina NP, Tayclin VJ, Leshchenko AG, Shestopalova LF, Negrich TI, Negreba TV, Levchenko IL, Vasilovskiy VV, Dyachenko LI, Pertsev GD, Fedoseyev SV, Tkacheva TN, Chernenko MYe, Gant YeE, Kozhevnikova VA. Rasseiannyi skleroz v Ukrayne: rasprostranennost, techenye, prohnaz, lechenye, farmakoeconomyka [Multiple sclerosis in Ukraine: the prevalence, course, prognosis, treatment, farmakoeconomy] *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii* [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]. 2007;15,1(50):6-21. (In Russian).
7. Voloshin PV, Voloshina NP, Taitclin VI, Leshchenko AG, Negreba TV, Negrich TI. [et al.] Sovremennyye aspekty rasseyanogo skleroza: patogenez, osobennosti techeniya v Ukraine, diagnostika, standarty patogeneticheskoy terapii [Modern aspects of multiple sclerosis: pathogenesis, features of the course in Ukraine, diagnostics, standards of pathogenetic therapy]. *Neuron-Review (Journal of Clinical Neurosciences)*. 2007;3:4-26. (In Russian).
8. Negreba T. V. *Techeniye i prognoz sovremennykh form rasseyanogo skleroza : Svidotstvo pro reiestratsiyu avtorskogo prava na tvir No. 30251. 15.09.2009.* (In Russian).
9. Voloshyna NP, Nehreba TV, Levchenko IL, Tkachova TN, Yegorkina OV. *Prohnostychni kryterii pry riznykh typakh perebihu rozsiianoho skleroza: Avtorske pravo na naukovyi tvir No. 39160. 14.07.2011 p.* (In Ukrainian).
10. Sysa AG, Zhivitskaya EP. *Statisticheskyy analiz v biologii i meditsine*. Minsk, 2018. 140 p. (P. 27-72). ISBN 978-985-7205-08-0. (In Russian).
11. *Electronic textbook for the Statistica*. StatSoft, Inc., 2001. URL: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/esc.html> (In Russian).
12. Voloshyna NP, Nehreba TV, Vasylovskiy VV, Levchenko IL, Yehorkina OV, Tkachova TN, Chernenko MYe, Haponov IK. *Novi pidkhody do klinichnoi diagnostyky riznykh typiv perebihu rozsiianoho skleroza ta ikh dyferentsiirovana terapiia : praktychni rekomendatsii : Avtorske pravo na naukovyi tvir No. 47786. 13.02.2013 p.* (In Ukrainian).
13. Voloshyna NP, Litovchenko TA, Nehreba TV, Vasylovskyy VV, Kirzhner VM, Chernenko MYe, Voloshyn-Gaponov IK. [Formation of the forecast character depending on the ways of development of the progression stage and progression options in progredient types of multiple sclerosis]. *Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*. 2021;29,3 (108):18-22. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-3>. (In Ukrainian).
14. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452. doi:10. 1212/wnl.33.11.1444

References

1. Lindeman VK. *Uchebnik obshchey patologii* [Textbook of General Pathology]. Kiev, 1911. Vol. 2. (In Russian).
2. Davydovskiy IV. *Problema prichinnosti v meditsine (etologiya)* [The Problem of Causality in Medicine (Ethology)]. Moscow: State Publishing House of Medical Literature, 1962. 176 p. (In Russian).

Надійшла до редакції 4.09.2025

Статтю наведено в авторській редакції.

Відомості про авторів:

НЕГРЕБА Тетяна Валер'янівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу*; 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

ЧЕРНЕНКО Максим Євгенович, доктор медичних наук, виконуючий обов'язки завідувача відділу*; e-mail: mchernenko78@ukr.net

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

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

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Костянтинович, доктор медичних наук, професор кафедри психології Харківського інституту Приватного акціонерного товариства «Вищий навчальний заклад "Міжрегіональна Академія управління персоналом"»; провідний науковий співробітник відділу медицини сну Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

* — відділ аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П. В. Волошина 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

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

CHERNENKO Maksym, Doctor of Medical Sciences, acting Head of the Department**; e-mail: mchernenko78@ukr.net

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

POGULIAIEVA Tetiana, PhD, Senior Researcher of the Department** e-mail: lapcik2016@gmail.com

VOLOSHYN-HAPONOV Ivan, Doctor of Medical Sciences, Full Professor of the Department of Psychology of the Kharkiv Institute of the Private Joint Stock Company "Higher education institution "The Interregional Academy of Personnel Management"; Leading Researcher of the Department of Sleep Medicine of the "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" State Institution, Kharkiv, Ukraine; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

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