

УДК 616.832-004.2-071-036.1-037

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.7.2021.245558>Волошина Н.П.¹, Василовський В.В.¹, Негреба Т.В.¹, Кіржнер В.М.², Волошин-Гапонов І.К.^{1, 3},
Погуляева Т.М.¹, Черненко М.Є.¹¹ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України»,
м. Харків, Україна²Інститут еволюції, Хайфський університет, м. Хайфа, Ізраїль³Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Значення часових етапів при різних типах перебігу розсіяного склерозу для формування прогнозу

Резюме. Мета дослідження: розробити систему оцінки характеру прогнозу на основі клініко-математичного аналізу показників, що виникають на різних етапах при різних типах перебігу розсіяного склерозу. **Матеріали та методи.** Використані клінічні (клініко-неврологічний і метод анкетування — за анкетною, розробленою у відділі аутоімунної і дегенеративної патології нервової системи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України») і математико-статистичні (метод пермутації) методи. За допомогою методу пермутації (перестановочного тесту) в групах хворих з різними типами перебігу обчислювалися відмінності в середніх значеннях клінічних показників, що характеризують перебіг розсіяного склерозу на різних часових етапах: доклінічному етапі, етапі дебюту, рецидивному етапі для рецидивуючого й вторинно-прогресивного перебігу, етапі прогресування — для вторинно- і первинно-прогресивного. На цій підставі було виділено клінічні показники, які з високою вірогідністю (рівень зв'язку 0,95) на кожному часовому етапі перебігу розсіяного склерозу визначають кінцевий варіант прогнозу захворювання. **Результати.** Обстежено 280 хворих, серед них: 80 (50 жінок і 30 чоловіків) — з рецидивуючим перебігом, 140 (80 жінок і 60 чоловіків) — із вторинно-прогресивним і 60 (30 жінок та 30 чоловіків) — із первинно-прогресивним. Характер прогнозу (сприятливий і невизначений при рецидивному перебігу, невизначений і несприятливий при прогресивних типах перебігу) оцінювався на основі клініко-діагностичних критеріїв, розроблених з урахуванням особливостей перебігу захворювання в цілому. Проведені дослідження показали, що сприятливий прогноз при рецидивуючому перебігу з високою вірогідністю зустрічався при поєднанні таких клінічних показників, як легка тяжкість дебюту, повна ремісія після дебюту, легкі рецидиви, що розвиваються швидкими темпами, і тривалі ремісії між рецидивами на рецидивному етапі; невизначений прогноз — за наявності дебютів середньої тяжкості, стовбурової симптоматики в дебюті, тяжких і середньої тяжкості рецидивів і тенденції до обтяження й подовження рецидивів на рецидивному етапі. Несприятливий прогноз при вторинно-прогресивному перебігу вірогідно пов'язаний з перенесеною вітряною віспою на доклінічному етапі в преморбідному анамнезі, блискавичними темпами розвитку дебюту, неухильним варіантом прогресування, що перебігає без клінічно окреслених періодів стабілізації; невизначений прогноз — із швидкими темпами розвитку дебюту. Несприятливий прогноз при первинно-прогресивному перебігу був тісно асоційований з перенесеною тяжкою черепно-мозковою травмою на доклінічному етапі в преморбідному анамнезі, мозочковою симптоматикою в дебюті,

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj neurologičeskij žurnal»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Негреба Тетяна Валер'янівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу, Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», вул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, 61068, Україна; e-mail: Laramishina@i.ua

For correspondence: T.V. Negreba, PhD, Leadings scientific fellow of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system, Multiples sclerosis center, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Academician Pavlov st., 46, Kharkiv, 61068, Ukraine; e-mail: Laramishina@i.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

формуванням етапу прогресування безпосередньо після дебюту, минаючи етап стабілізації, неухильним варіантом прогресування на етапі прогресування; невизначений прогноз — із перенесеними герпетичними інфекціями на доклінічному етапі в преморбідному анамнезі, легкою тяжкістю дебюту, формуванням етапу прогресування після періоду стабілізації, що настала слідом за дебютом, поступальним варіантом прогресування на етапі прогресування, який перебігає у вигляді чергування періодів повільного накопичення неврологічного дефіциту, що має, як правило, локальний акцент, і етапів стабілізації різної тривалості.

Висновки. Отже, за допомогою клініко-математичного аналізу було показано, що формування альтернативних варіантів прогнозу при різних типах перебігу розсіяного склерозу відбувається шляхом вибіркового залучення до єдиного патерну клінічних показників, які мають діагностичне значення на різних часових етапах перебігу захворювання.

Ключові слова: розсіяний склероз; типи перебігу; клінічні показники; етапи перебігу, прогноз; пермутаційний тест

Вступ

Останніми десятиліттями спостерігається неухильне зростання числа хворих на розсіяний склероз (РС), який зазнав суттєвого патоморфозу — як окремі клінічні прояви, так і характер перебігу в цілому. На сьогодні у світі налічується близько 2 млн хворих на РС, і їх кількість продовжує зростати. В Україні, за даними офіційної статистики, зареєстровано 20 934 хворих на РС, з них осіб працездатного віку — 16 368. Поширеність РС в Україні — 60,2 на 100 тис. населення, в окремих регіонах — 35,0 на 100 тисяч. За рік реєструється до 1100 нових випадків захворювання на РС. Відбулося не лише збільшення частоти захворювання на РС, але й розширення його вікового діапазону з клінічним дебютом як у молодшому, зокрема дитячому, так і в зрілому віці [7, 12, 24, 26]. Розвиток фундаментальних досліджень за останні десятиліття дозволив здійснити науковий прорив у розумінні механізмів формування демієлінізуючого процесу при розсіяному склерозі. Однак з урахуванням гетерогенності й значного поліморфізму клінічної симптоматики на різних етапах розвитку демієлінізуючого процесу золотим стандартом, як і раніше, залишається послідовний і поглиблений аналіз клінічного перебігу РС [3, 4, 8–10, 18–23, 25, 27–32].

Метою цього дослідження стала розробка системи оцінки характеру прогнозу на основі клініко-математичного аналізу показників на різних етапах при різних типах перебігу РС.

Матеріали та методи

Обстежено 280 хворих: 80 хворих (50 жінок і 30 чоловіків) з рецидивуючим перебігом (РП), 140 хворих (80 жінок і 60 чоловіків) із вторинно-прогресивним перебігом (ВПП) і 60 хворих (30 жінок і 30 чоловіків) з первинно-прогресивним перебігом (ППП). Середній вік: при РП — $36,4 \pm 2,0$ року (діапазон коливань від 19 до 57 років); при ВПП — $46,1 \pm 2,5$ року (діапазон коливань — від 20 до 64 років); при ППП — $45,1 \pm 3,1$ року (діапазон коливань — від 17 до 64 років). Середня тривалість захворювання: при РП — $11,8 \pm 1,7$ року (діапазон коливань — від 4,5 до 28 років); при ВПП — $20,6 \pm 2,2$ року (діапазон коливань — від 5 до 35 років); при ППП — $11,3 \pm 1,6$ року (діапазон коливань від 3,5 до 27 років).

У відділі аутоімунної і дегенеративної патології нервової системи Центру розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (раніше — відділ нейроінфекцій і розсіяного склерозу) за допомогою спеціально розробленої анкети [16] проведено клінічний аналіз часових етапів, що відрізняються складною структурною організацією і різними механізмами формування при різних типах перебігу РС (РП, ВПП, ППП) [5, 14, 22, 23]:

— доклінічний етап: особливості преморбідного анамнезу; фактори ризику, що передують початку захворювання; частота і спектр провісників дебюту, їх тимчасові параметри;

— характеристика дебютів усіх типів перебігу РС: вік початку захворювання; частота народження й клінічна структура провідних синдромів дебюту; темпи розвитку дебюту, його тяжкість і тривалість; повноцінність і тривалість клінічних ремісій після дебюту;

— характеристика рецидивного етапу (РЕ) для хворих з РП і ВПП: тривалість РЕ; тяжкість, тривалість і темпи формування неврологічної симптоматики при різних рецидивах; частота провідних синдромів на РЕ; тривалість і повнота клінічних ремісій між рецидивами; ступінь накопичення неврологічного дефіциту за даними розширеної шкали оцінки інвалідизації (EDSS) при РП;

— характеристика етапів прогресування (ЕП) для прогресивних типів перебігу (ПТП) — ВПП і ППП: шляхи формування ЕП при ППП, варіанти прогресування, ступінь накопичення неврологічного дефіциту за даними EDSS при ВПП і ППП.

Слід підкреслити, що ключову роль при формуванні кінцевого характеру прогнозу ПТП відіграють шляхи формування ЕП [6, 17, 18].

Для ВПП перший шлях включає РЕ, що розвивається за ремісією після дебюту; другий шлях — розвиток ЕП безпосередньо за ремісією після дебюту, минаючи РЕ. Для ППП перший шлях починається після етапу стабілізації (СТБ), що настав за дебютом; другий шлях — безпосередньо після дебюту, минаючи етап СТБ. Перший шлях при двох ПТП у зв'язку з наявністю РЕ при ВПП та етапу СТБ при ППП оцінюється як більш сприятливий за рахунок відстроченого формування й розвитку подальшого прогресування процесу.

Для другого шляху у зв'язку з відсутністю РЕ та етапу СТБ характерні прискорене формування стійкого неврологічного дефіциту й подальший несприятливий перебіг захворювання.

Так само важливу роль щодо кінцевого характеру прогнозу на ЕП відіграють варіанти прогресування: неухильний — без клінічно окреслених періодів СТБ; рецидивуючий — зі стрибкоподібними погіршеннями, що нагадують рецидиви; поступальний — чергування періодів повільного прогресування неврологічної симптоматики, що має, як правило, локальний акцент, і етапів СТБ різної тривалості.

Для перших двох варіантів (неухильного й рецидивуючого) характерна висока швидкість прогресування зі швидким розвитком тяжкої інвалідизації та стійкої терапевтичної резистентності. Поступальний варіант перебігає більш сприятливо й у значній частині хворих (переважно з ВПП) зустрічається на початковому етапі прогресування. Він характеризується відсутністю грубого неврологічного дефіциту, переважанням локальної симптоматики, тривалим періодом залишкової працездатності, найкращою соціально-психологічною адаптацією, більшою ефективністю патогенетичної терапії [5, 6, 17].

Характер прогнозу (сприятливий і невизначений для РП, невизначений і несприятливий для ПТП) оцінювався з урахуванням особливостей перебігу захворювання в цілому: для РП при сприятливому прогнозі — 52 особи, при невизначеному — 28 осіб; для ВПП при невизначеному прогнозі — 58 осіб, при несприятливому — 82 особи; при ППП при невизначеному прогнозі — 11 осіб, при несприятливому — 49 осіб [5, 6, 17, 18, 23].

Використання препаратів, що змінюють перебіг розсіяного склерозу (ПЗПРС), останніми роками значно покращило поточний прогноз РС при РП. Однак у частини хворих наявність клінічних маркерів (полісиндромні дебюту, тривалі й тяжкі рецидиви, що формуються сповільненими темпами на РЕ, переважання неповних ремісій у міру перебігу РЕ) свідчать про високий ризик трансформації у ВПП. При такому перебігу поточний прогноз розцінюється як невизначений [8, 9, 11, 19, 20, 22, 26].

ПТП у більшості випадків характеризуються швидкими темпами накопичення неврологічного дефіциту й високим ступенем інвалідизації, що призводять до несприятливого прогнозу. Ці показники мають інтегративний характер і є наслідком перебігу захворювання на попередніх етапах. Однак у частини хворих слід виділяти відносно доброякісний варіант прогнозу — невизначений, який частіше характеризується легкими або середньої тяжкості дебютами, формуванням ЕП після тривалого РЕ при ВПП і періоду СТБ при ППП (перший шлях), відсутністю тяжких і тривалих рецидивів на РЕ при ВПП, переважанням поступального варіанта прогресування на ЕП [5, 6, 17, 22, 23].

Результати клінічного дослідження були піддані математичному аналізу за допомогою критерію Стюдента й пермутаційного тесту [1, 2, 15]. Для кожного клінічного показника обчислювалася різниця його

середніх значень для РП, ВПП і ППП. Для перевірки значущості відхилення використовувався метод пермутації. На відміну від методу Стюдента пермутаційний тест залежить від вихідного розподілу, тобто із загальної кількості хворих (для РП — 80, для ВПП — 140, для ППП — 60) випадковим чином формувалися групи, що дорівнювали за чисельністю вихідним даним. Для кожного типу перебігу обчислювалися різниці середніх значень за кожним показником. Випадкове розбиття на групи проводилося багаторазово (до 1000 разів). У результаті для кожного показника було отримано безліч випадкових відмінностей між групами, які в подальшому зіставлялися з вихідними даними. Якщо в 95 % випадків отримане відхилення було більше від випадкового, то розбиття на групи за досліджуваним показником виявлялося не випадковим і вірогідним (коефіцієнт вірогідності коливався від 0,85 до 1,0).

Результати та обговорення

На основі відмінностей у середніх значеннях клінічних показників на різних етапах перебігу РС у групах з альтернативним характером прогнозу було виділено ознаки, які вірогідно (з рівнем 0,95) пов'язані з варіантами кінцевого прогнозу захворювання. Відсоток клінічних показників (табл. 1–3) супроводжується довірчим інтервалом для дихотомічної ознаки, обчисленою методом Вальда [13].

У хворих на РП імовірність сприятливого прогнозу вірогідно зростала при легкій тяжкості дебюту, повній ремісії після дебюту, легких рецидивах, що розвиваються швидкими темпами на РЕ, тривалих ремісіях між рецидивами на РЕ. Невизначений прогноз при РП з високою вірогідністю формувався за наявності дебютів середньої тяжкості, стовбурової симптоматики в дебюті, рецидивів середньої тяжкості (частіше) і тяжких (рідше) на РЕ, тенденції до обтяження й подовження рецидивів на РЕ (табл. 1).

При ВПП із несприятливим прогнозом пов'язані (тобто ці комбінації не є випадковими) такі клінічні показники, як наявність вітряної віспи в преморбідному анамнезі, блискавичні темпи розвитку дебюту, неухильний варіант прогресування з найвищим відсотком серед усіх показників (табл. 2).

Отже, при ВПП зазначені вище показники суттєво підвищують імовірність формування кінцевого несприятливого прогнозу. Тоді як при невизначеному прогнозі лише швидкі темпи розвитку дебюту зустрічаються частіше, ніж при несприятливому прогнозі (табл. 2).

При ППП несприятливий прогноз вірогідно пов'язаний з наявністю ЧМТ у преморбідному анамнезі, мозочковою симптоматикою в дебюті, формуванням ЕП безпосередньо після дебюту, минаючи етап СТБ (другий шлях), неухильним варіантом прогресування на ЕП. Такі показники, як герпетичні інфекції в преморбідному анамнезі, легка тяжкість дебюту, формування ЕП після періоду СТБ, що настала після дебюту (перший шлях), поступальний варіант прогресування на ЕП, навпаки, тісно асоційовані з невизначеним прогнозом (табл. 3).

Таблиця 1. Характер прогнозу з урахуванням вірогідних відмінностей між клінічними показниками при РП РС (%)

Показник	Невизначений прогноз (n = 28)	Сприятливий прогноз (n = 52)
Легка тяжкість дебюту	57,7 ± 12,4	77,4 ± 7,3
Середня тяжкість дебюту	38,5 ± 13,1	15,4 ± 9,8
Повна ремісія після дебюту	46,2 ± 14,6	73,6 ± 11,9
Стовбутова симптоматика в дебюті	65,4 ± 17,7	30,2 ± 12,4
Легкі рецидиви на РЕ	50,0 ± 18,6	91,8 ± 7,4
Рецидиви середньої тяжкості на РЕ	84,6 ± 13,4	56,2 ± 13,4
Тяжкі рецидиви на РЕ	38,5 ± 18,1	10,4 ± 8,3
Тенденція до обтяження рецидивів на РЕ	50,0 ± 18,6	12,5 ± 9,0
Швидкі темпи входження в рецидиви на РЕ	61,5 ± 18,1	89,8 ± 8,2
Тенденція до подовження рецидивів на РЕ	50,0 ± 18,6	16,7 ± 10,1
Тривалі ремісії між рецидивами на РЕ	19,2 ± 14,7	46,8 ± 13,5
Чергування ремісій між рецидивами різної тривалості	38,5 ± 15,1	62,5 ± 10,1

Примітка: n – кількість хворих.

Таблиця 2. Характер прогнозу з урахуванням вірогідних відмінностей між клінічними показниками при ВПП РС (%)

Показник	Невизначений прогноз (n = 58)	Несприятливий прогноз (n = 82)
Вітряна віспа	28,0 ± 11,5	69,2 ± 10,0
Блискавичні темпи розвитку дебюту	3,1 ± 4,4	23,7 ± 9,2
Швидкі темпи розвитку дебюту	65,6 ± 12,3	31,6 ± 10,1
Уповільнені темпи розвитку дебюту	–	18,4 ± 8,4
Неухильний варіант прогресування	46,9 ± 12,8	92,1 ± 5,8

Примітка: n – кількість хворих.

Таблиця 3. Характер прогнозу з урахуванням вірогідних відмінностей між клінічними показниками при ППП РС (%)

Показник	Невизначений прогноз (n = 11)	Несприятливий прогноз (n = 49)
Герпетичні інфекції в преморбідному анамнезі	41,2 ± 19,3	13,8 ± 7,4
Черепно-мозкова травма в преморбідному анамнезі	9,1 ± 11,3	36,4 ± 12,9
Легка тяжкість дебюту	44,0 ± 17,4	14,3 ± 11,6
Мозочкова симптоматика в дебюті	52,0 ± 11,6	71,4 ± 8,0
Прогресування безпосередньо після дебюту (2-й шлях)	44,0 ± 9,4	68,6 ± 15,2
Прогресування після етапу СТБ, що настає після дебюту (1-й шлях)	56,0 ± 10,4	31,4 ± 15,4
Середня тривалість етапу СТБ	24,0 ± 16,3	–
Поступальний варіант прогресування	96,0 ± 7,7	62,9 ± 16,0
Неухильний варіант прогресування	44,0 ± 19,4	97,1 ± 5,6

Примітка: n – кількість хворих.

Висновки

Отже, формування прогнозу при різних типах перебігу РС відбувається шляхом вибіркового залучення до єдиного патерну клінічних показників, що виникають на різних етапах перебігу захворювання. Вірогідність прогнозу зростає при залученні більшої кількості клінічних показників, що мають діагностичне значення, особливо для РП і ППП. На відміну від цих типів перебігу при ВПП запропонований метод аналізу виявився менш інформативним.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. *Прикладная статистика: Исследование зависимостей*. Москва: Финансы и статистика, 1985. 472 с.
2. Айвазян С.А., Мешалкин Л.Д. *Прикладная статистика: Классификация и снижение размерности*. Москва: Финансы и статистика, 1989. 608 с.
3. Бойко А.Н., Завалишин И.А., Гусев Е.И. *Рассеянный склероз. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт*. М: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 575-588. ISBN 978-5-9704-4405-4.
4. Василовский В.В., Волошина Н.П., Негреба Т.В., Киржнер В.М. *Дифференциально-диагностические критерии неблагоприятного прогноза при прогредиентных типах течения рассеянного склероза*. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25. Вип. 1(90). С. 71-72.
5. Василовський 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.
6. Василовский В.В., Негреба Т.В., Левченко И.Л. *Особенности течения и прогноз при прогредиентных формах рассеянного склероза. Материалы Научно-практической конференции неврологов XIX Всероссийской конференции неврологов (нейроиммунология, рассеянный склероз)*, 23–26.05.2013, г. Санкт-Петербург, РФ. *Нейроиммунология*. 2013. Т. XI. № 1–2. С. 31-32.
7. Волошина Н.П., Егоркина О.В., Евтушенко С.К., Москаленко М.А. *Проект протокола лечения педиатрического рассеянного склероза*. *Международный неврологический журнал*. 2012. № 8(54). С. 143-158. ISSN 2224-0713.
8. Гусев Е.И. *Рассеянный склероз: Клиническое руководство / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко*. Москва: Реал Тайм, 2011. 528 с.
9. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., Захарова М.Н. *Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Рассеянный склероз. Неврология. Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Т. 1. 2-е изд., перераб. и дополн. С. 448-478.
10. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. *Современные критерии ранней диагностики достоверного рассеянного склероза (I сообщение)*. *Международный неврологический журнал*. 2005. № 1. С. 70-85. ISSN 2307-1419.
11. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. *Современные подходы к лечению рассеянного склероза: достижения, разочарования, надежды (II сообщение)*. *Международный неврологический журнал*. 2006. № 2. С. 23-33. ISSN 2307-1419.
12. Евтушенко С.К., Москаленко М.А. *Рассеянный склероз у детей (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей*. Киев, 2009. 385 с.
13. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. *Прикладная медицинская статистика*. СПб.: Фолиант, 2003. 428 с.
14. Волошина Н.П., Василовский В.В., Негреба Т.В., Левченко И.Л., Ткачева Т.Н. *Клиническая характеристика дебютов рассеянного склероза при разных типах течения с учетом текущего прогноза*. *Український неврологический журнал*. 2013. № 4(29). С. 7-13. ID: 33942751.
15. *Методы математической биологии. Т. 8. Методы решения задач биологии и медицины на ЭВМ*. Київ: Вища школа, 1984. 342 с.
16. Негреба Т.В. *Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу: Збірка анкет. Авторське право на науковий твір № 8675 від 31.10.2003*.
17. Негреба Т.В. *Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза*. Авторське право на науковий твір № 30251 від 15.09.2009.
18. Негреба Т.В., Киржнер В.М. *Дифференциально-диагностические критерии характера прогноза при рецидивирующем течении рассеянного склероза*. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25. Вип. 1(90). С. 94-95. DOI: 10.36927/2079-0325.
19. Негрич Т.І., Євтушенко С.К., Сорокін Б.В., Москаленко М.А. *Доказова база методів діагностики та лікування розсіяного склерозу*. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2012. № 5(51). С. 215-219. ISSN 2307-1419.
20. Негрич Т.І., Сорокін Б.В., Євтушенко С.Г. *Від вірогідної діагностики до ефективної терапії розсіяного склерозу*. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2012. № 3(49). С. 152-158. ISSN 2307-1419.
21. Негрич Т.І., Оринчак Л.Б. *Особенности перебігу розсіяного склерозу*. *Галицький лікарський вісник: наук.-практ. часопис / МОЗ України*. Івано-Франківськ: Івано-Франківський нац. мед. ун-т, 2015. Т. 22. № 1. С. 52-57. ISSN 2306-4285.
22. *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, І.Л. Левченко, О.В. Єгоркіна, Т.М. Ткачева, М.Є. Черненко, І.К. Гапонов*. Авторське право на науковий твір № 47786 від 13.02.2013.
23. *Прогностичні критерії при різних типах перебігу розсіяного склерозу / Н.П. Волошина, Т.В. Негреба, І.Л. Левченко, Т.М. Ткачева, О.В. Єгоркіна*. Авторське право на науковий твір № 39160 від 14.07.2011.
24. Скоромец А.А., Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Скоромец А.П. *Избранные лекции по общей и детской неврологии*. 2021. 840 с. ISBN 978-5-907098-47-3.
25. Соколова Л.І. *Сучасні критерії діагностики розсіяного склерозу в практичній неврології*. *Український вісник психоневрології*. 2017. № 25. Вип. 1(90). С. 106-107. DOI: 10.36927/2079-0325.
26. Соколова Л.І., Сепиханова М.М. *Сравнительный анализ эффективности дифференцированного лечения рассеянного склероза у пациентов разного возраста*. *Збірник наукових праць*

спіробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2014. Вип. 23. Кн. 2. С. 289-297. ISSN 2227-7404.

27. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 272 с. ISBN 978-5-00030-337-5.

28. Frohman E.M., Filippi M. et al. Characterizing the mechanisms of progression in multiple sclerosis: evidence and new hypotheses for future directions. *Arch. Neurol.* 2005. № 62. P. 1345-1356. doi: 10.1001/archneur.62.9.1345.

29. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis *Lancet.* 2008. № 372(9648). P. 1502-1517. [PubMed] [Google Scholar]

30. Disanto G., Morahan J.M., Ramagopalan S.V. Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. *CNS Neurol. Disord.*

Drug Targets. 2012. № 11(5). P. 545-555. [PubMed] [Google Scholar]

31. Gelfand J.M. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Gelfand Handb. Clin. Neurol.* 2014. № 122. P. 269-290. [PubMed] [Google Scholar]

32. Ghasemi N., Razavi S., Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J.* 2017 Apr-Jun. № 19(1). P. 1-10. doi: 10.22074/cellj.2016.4867.

Отримано/Received 01.11.2021

Рецензовано/Revised 10.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.11.2021 ■

Information about authors

Voloshyna Natalya, MD, PhD, Professor, Chief of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system, Multiplesclerosis center, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: proapril@ukr.net

Vasylovskyy Vitaliy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system, Multiplesclerosis center, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: vvasylovskyy72@gmail.com

Negreba Tatyana, PhD, Leadingscientific fellow of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system, Multiplesclerosis center, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: inpn@ukr.net

Kirzhner Valery, Professor, 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; e-mail: valery@research.haifa.ac.il

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

Pogulyaeva Tatyana, PhD, Junior researcher at the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system, Multiplesclerosis center, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: lapik@list.ru

Chernenko Maxim, MD, PhD, Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system, Multiplesclerosis center, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: mchernenko78@ukr.net

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

N.P. Voloshyna¹, V.V. Vasylovskyy¹, T.V. Negreba¹, V.M. Kirzhner², I.K. Voloshyn-Haponov^{1, 3}, T.M. Pogulyaeva¹, M.E. Chernenko¹

¹State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Institute of Evolution, University of Haifa, Haifa, Israel

³V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The significance of time stages in different types of multiple sclerosis course for the formation of prognosis

Abstract. Background. The purpose was to develop a prognosis assessment system based on clinical and mathematical analysis of indicators at different stages in various types of the course of multiple sclerosis. **Materials and methods.** Clinical (clinical neurological method and survey using a questionnaire developed at the Department of Autoimmune and Degenerative Pathology of the Nervous System of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine") and mathematical and statistical (permutation test) methods were applied. Using the method of permutation (permutation test) in groups of patients with different types of multiple sclerosis, the differences in the mean values of clinical indicators were evaluated characterizing the type of multiple sclerosis course at different time stages: preclinical stage, the onset, recurrent stage for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis, stage of progression — for secondary and primary progressive multiple sclerosis. On this basis, clinical indicators were identified, which with a high probability (confidence interval of 0.95) at each time stage of multiple sclerosis determine the final prognosis of the disease. **Results.** We have examined 280 patients: 80 (50 women and 30 men) with a relapsing-remitting course, 140 (80 women and 60 men) with a secondary progressive course and 60 (30 women and 30 men) with a primary progressive course of multiple sclerosis. The nature of prognosis (good and uncertain with a relapsing-remitting course, uncertain and poor with progressive types) was assessed on the basis of clinical and diagnostic criteria developed taking into account the features of the disease course as a whole. The studies have shown that a good prognosis is highly probable with a combination of clinical indicators such as mild onset, complete remission

after onset, mild relapses developing rapidly, and long-term remission between relapses at a relapsing-remitting stage; uncertain prognosis — in the presence of moderate onset, stem symptoms at the onset, severe and moderate relapses, and a tendency to aggravate and lengthen relapses at a relapsing-remitting stage. A poor prognosis in a secondary progressive course is reliably associated with the chickenpox at the preclinical stage in a premorbid history, lightning-fast onset development, steady progression proceeding without clinically outlined periods of stabilization; uncertain prognosis — with a fast development of the onset. A poor prognosis in a primary progressive course was closely associated with severe traumatic brain injury at the preclinical stage in a premorbid history, cerebellar symptoms at the onset, formation of the progression stage immediately after the onset, without the stabilization period, steady type of progression at the stage of progression; uncertain prognosis — with herpetic infections at the preclinical stage in a premorbid history, mild onset, the formation of a progression stage after a stabilization period that occurred after the onset, incremental progression at the progression stage proceeding in the form of alternating periods of slow accumulation of neurological deficit, which, as a rule, has a local focus, and stages of stabilization with different duration. **Conclusions.** Thus, with the help of clinical and mathematical analysis, it was shown that the formation of alternative prognosis variants for different types of multiple sclerosis occurs through a selective involvement in a single pattern of clinical indicators that have diagnostic significance at different time stages of the course of the disease.

Keywords: multiple sclerosis; course types; clinical indicators; course stages; prognosis; permutation test