

*Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, Т. І. Коляда, Т. Н. Погуляева***ХАРАКТЕР ПРОГНОЗА В ЗАВИСИМОСТІ ОТ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГАПЛОТИПОВ AA И AG У БОЛЬНЫХ СО СПОРАДИЧЕСКОЙ И СЕМЕЙНОЙ ФОРМАМИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА***Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, Т. І. Коляда, Т. М. Погуляева***Характер прогнозу залежно від рівня цитокінів та поширеності гаплотипів AA і AG у хворих на спорадичну і сімейну форми розсіяного склерозу***N. P. Voloshyna, T. V. Negreba, T. I. Koliada, T. M. Pohuliaieva***Nature of the forecast depending on the level of cytokines and the prevalence of AA and AG haplotypes in patients with sporadic and family forms of multiple sclerosis**

Изучены взаимоотношения между характером прогноза, нормальным и повышенным уровнями провоспалительных (INF- γ , IL-1 β) и противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-12), распространенностью гаплотипов AA и AG у 105 больных со спорадической формой (рецидивирующее течение (РТ) — 72, прогрессирующие типы течения (ПТТ) — 33) и у 33-х больных с семейной формой (РТ — 15, ПТТ — 18) рассеянного склероза.

Проведенные исследования показали, что при РТ благоприятный и неопределенный прогноз у больных со спорадической формой РС достоверно чаще встречался при нормальном уровне противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-12), тогда как при семейной форме нормальный уровень IL-10 ассоциировался с благоприятным, а IL-12 — с неопределенным характером прогноза. При ПТТ у больных со спорадической формой нормальное содержание INF- γ чаще встречалось при неблагоприятном прогнозе, тогда как повышенное его содержание оказалось характерным для неопределенного прогноза. При семейной форме неблагоприятный прогноз чаще встречался при повышенном уровне провоспалительного цитокина INF- γ и нормальном уровне противовоспалительного цитокина IL-10.

Это свидетельствует о том, что сложное и дифференцированное взаимодействие про- и противовоспалительных цитокинов осуществляется с участием различных патогенетических механизмов для разных форм и типов течения.

Неопределенный прогноз при семейной форме РТ, в отличие от спорадической, чаще встречался у больных с гаплотипом AA. Сравнительная оценка взаимоотношений между гаплотипами AA и AG выявила преобладание гаплотипа AA при неопределенном прогнозе у больных с семейной формой РТ. Гаплотип AG достоверно чаще встречался при семейной форме ПТТ и не зависел от характера прогноза. Таким образом, распространенность гаплотипов AA и AG как при спорадической, так и при семейной формах, выявила тесную взаимосвязь с характером прогноза и типом течения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, спорадическая и семейная форма, прогноз, тип течения, цитокины, гаплотип

Вивчено взаємини між характером прогнозу, нормальним і підвищеним рівнями прозапальних (INF- γ , IL-1 β) та протизапальних цитокінів (IL-10, IL-12), поширеністю гаплотипів AA і AG у 105 хворих з спорадичною формою (рецидивуючий перебіг (РП) — 72, прогресивні типи перебігу (ПТТ) — 33) і у 33-х хворих з сімейною формою (РП — 15, ПТТ — 18) розсіяного склерозу.

Проведені дослідження показали, що при РП сприятливий і невизначений прогноз у хворих зі спорадичною формою РС вірогідно частіше спостерігався при нормальному рівні протизапальних цитокінів (IL-10, IL-12), тоді як при сімейній формі нормальний рівень IL-10 асоціювався зі сприятливим, а IL-12 — з невизначеним характером прогнозу. При ПТТ у хворих зі спорадичною формою нормальний вміст INF- γ частіше спостерігався при несприятливому прогнозі, тоді як підвищений його вміст виявився характерним для невизначеного прогнозу. При сімейній формі несприятливий прогноз частіше спостерігався при підвищеному рівні прозапальних цитокінів INF- γ і нормальному рівні протизапального цитокіну IL-10.

Це свідчить про те, що складна і диференційована взаємодія про- і протизапальних цитокінів здійснюється за участю різних патогенетичних механізмів для різних форм і типів перебігу.

Невизначений прогноз при сімейній формі РТ, на відміну від спорадичної, частіше спостерігався у хворих з гаплотипом AA. Порівняльна оцінка взаємовідносин між гаплотипами AA і AG виявила переважання гаплотипу AA при невизначеному прогнозі у хворих з сімейною формою РП. Гаплотип AG вірогідно частіше спостерігався при сімейній формі ПТТ і не залежав від характеру прогнозу. Отже, поширеність гаплотипів AA і AG як при спорадичній, так і при сімейній формах, виявила міцний взаємозв'язок з характером прогнозу і типом перебігу.

Ключові слова: розсіяний склероз, спорадична і сімейна форма, прогноз, тип перебігу, цитокіни, гаплотип

The relationships between the nature of the prognosis, normal and elevated levels of pro-inflammatory (INF- γ , IL-1 β) and anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-12), the prevalence of haplotypes AA and AG in 105 patients with sporadic form (recurrent course (RC) — 72, progressive types of course (PTC) — 33) and in 33 patients with family form (RC — 15, PTC — 18) of multiple sclerosis.

Studies have shown that with RC, a favorable and uncertain prognosis in patients with a sporadic form of MS was significantly more likely to occur with a normal level of anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-12), while in a familial form, a normal level of IL-10 was associated with a favorable and IL-12 — with an uncertain forecast. With PTC in patients with a sporadic form, the normal INF- γ content was more likely to occur with an unfavorable prognosis, while its increased content was characteristic of an uncertain prognosis. In the family form, an unfavorable prognosis was more common with an elevated level of the pro-inflammatory cytokine INF- γ and a normal level of anti-inflammatory cytokine IL-10.

This suggests that a complex and differentiated interaction of pro- and anti-inflammatory cytokines occurs with the participation of various pathogenetic mechanisms for different forms and types of course.

Uncertain prognosis in familial form of RT, unlike sporadic, was more common in patients with AA haplotype. A comparative assessment of the relationship between AA and AG haplotypes revealed the predominance of AA haplotype with an uncertain prognosis in patients with familial form of RT. Haplotype AG was significantly more common in the family form of PTT and did not depend on the nature of the prognosis. Thus, the prevalence of AA and AG haplotypes in both sporadic and familial forms revealed a close relationship with the nature of the prognosis and the type of course.

Key words: multiple sclerosis, sporadic and familial form, prognosis, type of course, cytokines, haplotype

Прогноз, как ожидаемый результат предшествующего течения заболевания, представляет собой интегративный показатель, является следствием течения заболевания на предыдущих этапах и зависит от клинической интерпретации всей картины болезни в целом.

Определение прогноза при рассеянном склерозе (РС) является трудной задачей и, наряду с клиническими показателями, требует проведения нейровизуализационных, биохимических и иммуногенетических исследований [1—5].

Целью настоящей работы явилось изучение взаимоотношений между характером прогноза, нормальным и повышенным уровнями провоспалительных (INF- γ , IL-1 β) и противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-12) и распространенностью гаплотипов AA и AG.

При изучении клинических прогностических показателей следует учитывать, что каждый тип течения характеризуется разным характером прогноза. Для рецидивирующего течения (РТ) — благоприятный и неопределенный; для прогрессивных типов течения (ПТТ) — неопределенный и неблагоприятный. Рецидивирующее течение, как правило, бывает относительно доброкачественным и при этом типе течения характер прогноза, в целом, у большинства больных расценивается как благоприятный. Однако при этой форме заболевания также существуют многообразные варианты течения, отличающиеся своим клиническим звучанием и прогностической значимостью. Наличие клинических маркеров, свидетельствующих о риске высокой трансформации во вторично-прогрессивное течение (ВПТ) (утяжеление рецидивов на рецидивирующем этапе, нарастание их длительности, преобладание неполных клинических ремиссий между рецидивами, укорочение рецидивирующего этапа, нарастание частоты радиологической активности, по данным МРТ и неврологического дефицита, по шкале EDSS), позволяет расценивать текущий прогноз при РТ как неопределенный. ПТТ в большинстве случаев характеризуются быстрыми темпами накопления неврологического дефицита и высокой степенью инвалидизации, которые приводят к неблагоприятному прогнозу. При этом у части больных также следует выделять относительно доброкачественный вариант прогноза — неопределенный, имеющий свои характерные особенности течения.

В результате проведения клинико-математического анализа (пермутационный тест, коэффициент Юла, таблицы сопряженности, корреляционный анализ) взаимоотношений между клиническими показателями, характеризующими различные этапы РТ и ПТТ РС (ВПТ и ППТ — первично-прогрессивного) были разработаны критерии для разных вариантов прогноза [6—8].

Благоприятный прогноз при РТ РС:

- эмоциональный стресс как фактор риска, непосредственно предшествующий дебюту;
- моносиндромный легкий короткий дебют, развивающийся быстрыми (чаще) или постепенными (реже) темпами;
- односторонний ретробульбарный неврит и/или чувствительные нарушения в дебюте;
- полная клиническая ремиссия после дебюта средней продолжительности или длительная;
- легкие короткие или средней продолжительности рецидивы на рецидивирующем этапе (РЭ)

с быстрыми темпами формирования клинической симптоматики;

- длительные ремиссии между рецидивами с признаками минимального неврологического дефицита на РЭ;
- многолетняя сохранность полной и/или частичной трудоспособности на фоне высокой эффективности патогенетической терапии.

Неопределенный прогноз при РТ РС:

- легкий или средней тяжести и продолжительности дебют, развивающийся молниеносными или быстрыми темпами;
- преобладание стволовой симптоматики в дебюте;
- неполная и короткая клиническая ремиссия после дебюта;
- рецидивы средней тяжести и/или тяжелые на РЭ;
- тенденция к утяжелению и удлинению рецидивов на РЭ;
- медленное неуклонное накопление неврологического дефицита на РЭ (более 4,0—4,5 баллов по шкале EDSS);
- частичная утрата трудоспособности;
- недостаточная эффективность патогенетической терапии.

Неблагоприятный прогноз при ПТТ РС (ВПТ и ППТ):

- средний возраст дебюта — старше 30 лет при ППТ;
- рецидивирующие герпетические инфекции, частые ангины, тяжелые поливалентные аллергические реакции в преморбидном анамнезе при ВПТ;
- замедленные темпы формирования клинической симптоматики в дебюте при ППТ;
- олигосиндромный или полисиндромный тяжелый и длительный дебют при ПТТ;
- мозжечковая симптоматика, частичная атрофия дисков зрительных нервов, нарушения функции тазовых органов в дебюте при ПТТ;
- короткая ремиссия при ППТ или отсутствие этапа стабилизации при ППТ после дебюта;
- короткий или средней продолжительности РЭ при ВПТ;
- тяжелые и/или средней тяжести длительные рецидивы на РЭ при ВПТ;
- тенденция к утяжелению и удлинению рецидивов на РЭ при ВПТ;
- короткие и неполные ремиссии между рецидивами на РЭ при ВПТ;
- формирование этапа вторичного прогрессирования после клинической ремиссии, наступившей вслед за дебютом, минуя РЭ (2-й путь);
- неопределенный по длительности дебют, непосредственно переходящий в этап первичного прогрессирования, минуя этап стабилизации (2-й путь) при ПТТ;
- неуклонный (чаще) и/или рецидивирующий (реже) варианты прогрессирования при ПТТ;
- выраженный и стойкий неврологический дефицит (от 6,0 до 8,5 баллов по шкале EDSS) на этапе прогрессирования при ПТТ;
- полная утрата трудоспособности и резистентность к патогенетической терапии при ПТТ.

Неопределенный прогноз при ПТТ РС (ВПТ и ППТ):

- средний возраст дебюта — старше 30 лет при ППТ;

- герпетические инфекции в преморбидном анамнезе при ППТ;
- постепенные темпы формирования клинической симптоматики в дебюте при ППТ;
- длительный или средней продолжительности дебют при ППТ;
- полисиндромный дебют при ППТ;
- дебюты разной степени тяжести и продолжительности при ВПТ;
- преобладание пирамидной симптоматики на этапе дебюта при ППТ;
- клиническая ремиссия после дебюта средней продолжительности при ВПТ;
- продолжительный РЭ при ВПТ;
- длительные и средней продолжительности рецидивы разной степени тяжести с замедленными темпами формирования клинической симптоматики на РЭ при ВПТ;
- формирование этапа вторичного прогрессирования после РЭ, наступившего вслед за дебютом (1-й путь) при ВПТ и первичного прогрессирования после этапа стабилизации средней продолжительности (1-й путь) при ППТ;
- поступательный и/или рецидивирующий варианты прогрессирования при ППТ;
- умеренный неврологический дефицит (до 6,0 баллов по шкале EDSS), формирующийся медленными темпами при ППТ;
- неполная утрата трудоспособности при ППТ;
- частичная эффективность патогенетической терапии на этапах прогрессирования при ППТ [1—3].

Провоспалительные (INF- γ , IL-1 β) и противовоспалительные (IL-10, IL-12) цитокины и гаплотипы AA и AG определены у 105 больных со спорадической формой

(РТ — 72, ППТ — 33) и у 33-х больных с семейной формой (РТ — 15, ППТ — 18).

Благоприятный прогноз при спорадической форме с РТ был диагностирован у 37 больных; неопределенный — у 35-ти больных; при семейной форме — благоприятный прогноз у 11 больных, неопределенный — у 4-х больных.

Неопределенный прогноз при спорадической форме ППТ встречался у 15 больных, неблагоприятный — у 18-ти больных; неопределенный прогноз при семейной форме — у 3-х больных, неблагоприятный — у 15-ти больных.

В результате проведенных исследований у больных со спорадической и семейной формами было показано отсутствие зависимости ($p > 0,05$) благоприятного и неопределенного прогноза при РТ от нормального и повышенного уровня цитокинов. В свою очередь, сравнительная оценка зависимости характера прогноза от нормального и повышенного уровня каждого из цитокинов показала, что как при благоприятном, так и неопределенном прогнозах при РТ у больных со спорадической формой достоверно преобладал нормальный уровень противовоспалительных цитокинов — IL-10 и IL-12; при семейной форме РТ благоприятный прогноз чаще встречался только при нормальном уровне IL-10 (табл. 1).

При спорадической форме ППТ неблагоприятный прогноз достоверно преобладал при нормальном содержании INF- γ , тогда как повышенное содержание этого цитокина ассоциировалось с неопределенным прогнозом. При семейной форме ППТ неблагоприятный прогноз достоверно преобладал при повышенном содержании INF- γ и нормальном содержании IL-10 (см. табл. 1).

Таблица 1. Распространенность цитокинов с учетом прогноза при разных типах течения у больных со спорадической и семейной формами рассеянного склероза

Уровень цитокинов	Прогноз при РТ				Прогноз при ППТ			
	благоприятный		неопределенный		неопределенный		неблагоприятный	
	спорадическая (n = 37)	семейная (n = 11)	спорадическая (n = 35)	семейная (n = 4)	спорадическая (n = 15)	семейная (n = 3)	спорадическая (n = 18)	семейная (n = 15)
INF- γ в норме	48,6 \pm 8,6	18,2 \pm 11,6	42,8 \pm 8,7	25,0 \pm 21,6 ⁶⁾	26,6 \pm 11,8 ^{8,10)}	33,4 \pm 27,2	66,6 \pm 11,1 ⁸⁾	20,0 \pm 10,3 ¹¹⁾
INF- γ выше нормы	51,4 \pm 8,6	81,8 \pm 11,6	57,2 \pm 8,7	75,0 \pm 21,6 ⁶⁾	73,4 \pm 11,8 ^{9,10)}	66,6 \pm 27,2	33,4 \pm 11,1 ⁹⁾	80,0 \pm 10,3 ¹¹⁾
IL-1 β выше нормы	100,0 \pm 0,0	100,0 \pm 0,0	100,0 \pm 0,0	100,0 \pm 0,0	100,0 \pm 0,0	100,0 \pm 0,0	100,0 \pm 0,0	100,0 \pm 0,0
IL-10 в норме	70,3 \pm 7,8 ¹⁾	72,7 \pm 13,4 ⁵⁾	71,4 \pm 7,9 ³⁾	50,0 \pm 25,0	60,0 \pm 13,1	66,6 \pm 27,2	61,1 \pm 11,5	80,0 \pm 10,3 ¹²⁾
IL-10 выше нормы	29,7 \pm 7,8 ¹⁾	27,3 \pm 13,4 ⁵⁾	28,6 \pm 7,9 ³⁾	50,0 \pm 25,0	40,0 \pm 13,1	33,4 \pm 27,2	38,9 \pm 11,5	20,0 \pm 10,3 ¹²⁾
IL-12 в норме	78,4 \pm 7,1 ²⁾	54,5 \pm 15,0	77,1 \pm 7,4 ⁴⁾	75,0 \pm 21,6 ⁷⁾	66,6 \pm 12,6 ¹¹⁾	66,6 \pm 27,2	72,2 \pm 10,6	60,0 \pm 12,6
IL-12 выше нормы	21,6 \pm 7,1 ²⁾	45,5 \pm 15,0	22,9 \pm 7,4 ⁴⁾	25,0 \pm 21,6 ⁷⁾	33,4 \pm 12,6 ¹⁰⁾	33,4 \pm 27,2	27,8 \pm 10,6	40,0 \pm 12,6

Примечания. Здесь и в табл. 2: n — количество больных; показатели представлены в формате ($M \pm m$) %, где M — среднее значение показателя; m — среднеквадратичное отклонение показателя. Различия достоверны ($p < 0,05$): ¹⁾ — между нормальным и повышенным уровнем IL-10 при благоприятном прогнозе у больных со спорадической формой при РТ РС; ²⁾ — между нормальным и повышенным уровнем IL-12 при благоприятном прогнозе у больных со спорадической формой при РТ РС; ³⁾ — между нормальным и повышенным уровнем IL-10 при неопределенном прогнозе у больных со спорадической формой при РТ РС; ⁴⁾ — между нормальным и повышенным уровнем IL-12 при неопределенном прогнозе у больных со спорадической формой при РТ РС; ⁵⁾ — между нормальным и повышенным уровнем IL-12 при благоприятном прогнозе у больных с семейной формой при РТ РС; ⁶⁾ — между нормальным и повышенным уровнем IL-12 при неопределенном прогнозе у больных с семейной формой при РТ РС; ⁷⁾ — между неопределенным и неблагоприятным прогнозом при нормальном уровне INF- γ у больных со спорадической формой при ППТ РС; ⁸⁾ — между неопределенным и неблагоприятным прогнозом при повышенном содержании INF- γ у больных со спорадической формой при ППТ; ⁹⁾ — между нормальным и повышенным содержанием INF- γ при неблагоприятном прогнозе у больных с семейной формой при ППТ; ¹⁰⁾ — между нормальным и повышенным содержанием IL-10 при неблагоприятном прогнозе у больных с семейной формой при ППТ

Взаимоотношения между характером прогноза и частотой встречаемости гаплотипов AA и AG изучали с помощью таблиц сопряженности (метод математического анализа) и результаты свидетельствовали об их неоднозначном характере.

При РТ РС распространенность каждого гаплотипа (AA и AG) для спорадической формы не зависела от характера прогноза (благоприятного и неопределенного), тогда как для семейной формы гаплотип AA преобладал

при неопределенном прогнозе. Взаимоотношения между распространенностью гаплотипа AG и гаплотипа AA у больных с неопределенным прогнозом при семейной форме показали достоверное преобладание гаплотипа AA над AG. При ПТТ РС в группе больных с семейной формой и неопределенным характером прогноза, а также при неблагоприятном прогнозе, как при семейной, так и спорадической форме, гаплотип AG встречался достоверно чаще гаплотипа AA (табл. 2).

Таблица 2. Распространенность гаплотипов AA и AG с учетом прогноза при разных типах течения у больных со спорадической и семейной формами рассеянного склероза

Гаплотип	Прогноз при РТ				Прогноз при ПТТ			
	благоприятный		неопределенный		неопределенный		неблагоприятный	
	спорадическая (n = 34)	семейная (n = 11)	спорадическая (n = 32)	семейная (n = 4)	спорадическая (n = 14)	семейная (n = 3)	спорадическая (n = 18)	семейная (n = 15)
AA	41,2 ± 8,4	36,4 ± 14,4 ¹⁾	53,2 ± 8,8	75,0 ± 21,0 ^{1, 2)}	42,8 ± 13,2	33,4 ± 27,3 ³⁾	33,3 ± 11,0 ⁴⁾	33,4 ± 12,2 ⁵⁾
AG	47,1 ± 8,5	54,5 ± 15,0	46,8 ± 8,8	25,0 ± 21,0 ²⁾	57,2 ± 13,2	66,6 ± 27,3 ³⁾	66,7 ± 11,0 ⁴⁾	66,6 ± 12,2 ⁵⁾
GG	11,7 ± 5,5	9,1 ± 8,6	—	—	—	—	—	—

Примечания: AA, AG, GG — гаплотипы. Различия достоверны ($p < 0,05$): ¹⁾ — между благоприятным и неопределенным прогнозом при РТ для семейной формы; а также между частотой мажорного и минорного гаплотипов; ²⁾ — при неопределенном прогнозе РТ для семейной формы; ³⁾ — при неопределенном прогнозе ПТТ для семейной формы; ⁴⁾ — при неблагоприятном прогнозе ПТТ для семейной формы; ПТТ для спорадической формы; ⁵⁾ — при неблагоприятном прогнозе для семейной формы РС

Таким образом, проведенные исследования выявили тесные взаимосвязи между характером прогноза и различными уровнями про- и противовоспалительных цитокинов у больных РС со спорадической и семейной формами с разными типами течения.

При РТ благоприятный и неопределенный прогноз у больных со спорадической формой РС достоверно чаще встречался при нормальном уровне противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-12), тогда как при семейной форме нормальный уровень IL-10 ассоциировался с благоприятным, а IL-12 — с неопределенным характером прогноза.

При ПТТ у больных со спорадической формой нормальное содержание INF- γ чаще встречалось при неблагоприятном прогнозе, тогда как повышенное его содержание оказалось характерным для неопределенного прогноза. При семейной форме неблагоприятный прогноз чаще встречался при повышенном уровне провоспалительного цитокина INF- γ и нормальном уровне противовоспалительного цитокина IL-10.

Это свидетельствует о том, что как при спорадической, так и при семейной формах РС сложное и дифференцированное взаимодействие про- и противовоспалительных цитокинов осуществляется с участием различных патогенетических механизмов для разных форм и типов течения.

Распространенность гаплотипов AA и AG при спорадической и семейной формах РС тесно связана с характером прогноза и типом течения. При семейной форме, в отличие от спорадической, неопределенный прогноз при РТ чаще встречался у больных с гаплотипом AA. Сравнительная оценка взаимоотношений между гаплотипами AA и AG выявила преобладание гаплотипа AA при неопределенном прогнозе у больных

с семейной формой РТ РС. Гаплотип AG достоверно чаще встречался при семейной форме ПТТ РС и не зависел от характера прогноза.

Список литературы

1. Клиническая генетика рассеянного склероза / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко, М. А. Судомоина, О. О. Фаворова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2001. Т. 101, № 9. С. 61—68.
2. Фрейдлин И. С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции // Медицинская иммунология. 2005. Т. 7, № 4. С. 347—354. URL: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/viewFile/467/470>.
3. Gandhi R. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis / R. Gandhi, A. Laroni, H. L. Weiner // J Neuroimmunol. 2010. Vol. 221. P. 7—14. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.10.015.
4. Влияние генетических факторов на фенотипическую экспрессию рассеянного склероза / Д. С. Коробко, Н. А. Малкова, Е. В. Булатова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2013. Т. 113, № 2. С. 10—16. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/2/031997-72982013222>.
5. Сравнительная характеристика уровня про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от типа течения у больных со спорадической и семейной формами рассеянного склероза / Т. В. Негреба, Н. П. Волошина, Т. Н. Погуляева [и др.] // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal). Warszawa, Polska. 2020. №4 (56). С. 51—56.
6. Розсіяний склероз в Україні: розповсюдженість, перебіг, прогноз, лікування, фармакоекономіка / П. В. Волошин, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба [та ін.] // Український вісник психоневрології. 2007. Т. 15, вип. 1 (50). С. 6—21.
7. Прогностичні критерії при різних типах перебігу розсіяного склерозу / Н. П. Волошина, І. Л. Левченко, Т. В. Негреба, О. В. Єгоркіна, Т. М. Ткачова // Авторське право на науковий твір № 39160 від 14.07.2011 р.

8. Василовський В.В. Прогредієнтні типи перебігу розсіяного склерозу: клініко-патогенетична характеристика, перебіг, прогноз та нові підходи до стратегії лікування : дис. на здобуття

наук. ступеня д-ра мед. наук : 14.01.15 — Нервові хвороби (рукопис) / ДУ ІНПН НАМН. Харків, 2019. 478 с.

Надійшла до редакції 21.05.2020

ВОЛОШИНА Наталя Петровна, доктор медичинських наук, професор, научний керівник відділу нейроінфекцій і розсіяного склерозу Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медичинських наук України» (ГУ «ІНПН НАМН України»), г. Харків, Україна; e-mail: proapril@ukr.net

НЕГРЕБА Татяна Валерьяновна, кандидат медичинських наук, ведучий научний співробітник відділу нейроінфекцій і розсіяного склерозу ГУ «ІНПН НАМН України», г. Харків, Україна

КОЛЯДА Татяна Николаевна, научний співробітник відділу нейроінфекцій і розсіяного склерозу ГУ «ІНПН НАМН України», г. Харків, Україна

ПОГУЛЯЄВА ТАТЬЯНА Николаевна, молодший научний співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ГУ «ІНПН НАМН України», г. Харків, Україна; e-mail: lapcik2016@gmail.com

VOLOSHYNA Nataliya, Doctor of Medical Science, Professor, the Head of the Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMN of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: proapril@ukr.net

NEGREBA Tetiana, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the "INPN of the NAMN of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

KOLIADA Tatiana, Researcher of the Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the "INPN of the NAMN of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

POHULIAIEVA Tetiana, Junior Researcher at the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Center for Multiple Sclerosis of the "INPN of the NAMN of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: lapcik2016@gmail.com