

КОМОРБІДНІСТЬ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ, ЇЇ ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ

Чуприна Г.М., Свиридова Н.К., Труфанов Є.О.

Кафедра неврології і рефлексотерапії, Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна



В статті розглядаються питання виникнення різних видів коморбідності у хворих на розсіяний склероз (РС) - як транснозологічної, так і транссиндромальної, - обговорюються механізми розвитку коморбідної патології (КМП) при цьому захворюванні. На основі аналізу даних сучасних літературних джерел і своїх власних досліджень, автори приходять до висновку, що одні види коморбідності приводять до взаємного обтяження захворювань у хворих на РС, сприяють поглибленню неврологічного дефіциту і формуванню несприятливого прогнозу, інші ж суттєво не впливають на перебіг РС. Показано, що формування полікоморбідності прискорює розвиток симптомів неврологічного дефіциту, інвалідності і погіршує якість життя (ЯЖ) хворих на РС. Наголошується, що неврахування негативного впливу коморбідності на перебіг патологічного процесу при РС приводить до зниження ефективності патогенетичної і симптоматичної терапії хворих. Робиться висновок, що адекватна корекція КМП при РС повинна здійснюватись як завдяки призначенню медикаментозної терапії, так і шляхом немедикаментозного лікування.

Ключові слова: розсіяний склероз, коморбідність, механізми розвитку, вплив на якість життя.

Abstract

COMORBIDITY IN MULTIPLE SCLEROSIS, ITS INFLUENCE ON THE DISEASE COURSE, THE PECULIARITIES OF TREATMENT

Chupryna G.M., Svyrydova N.K., Trufanov Y.O.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine),
Department of Neurology and Reflexology

The article deals with the origin of various types of comorbidity in patients with multiple sclerosis - both transnosological and transsyndromal. The mechanisms of the development of comorbid pathology in this disease are discussed. Based on the analysis of data from modern literary sources and own research, the authors conclude that some types of comorbidity lead to mutual burdening of diseases in patients with multiple sclerosis, contribute to deepening the neurological deficit and the formation of an unfavorable prognosis, while others do not significantly affect the course of multiple sclerosis. It is shown that the formation of polycomorbidity speeds up the development of symptoms of neurologic deficits, disability and

worsens the quality of life of patients with multiple sclerosis. It is noted that underestimation of the negative impact of comorbidity on the course of the pathological process with multiple sclerosis leads to a decrease in the effectiveness of pathogenetic and symptomatic therapy of patients. It is concluded that an adequate correction of the comorbid pathology in multiple sclerosis should be carried out both by the prescription of drug therapy and by non-drug treatment.

Keywords: multiple sclerosis, comorbidity, development mechanisms, impact on quality of life.

Резюме

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ, ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

Чуприна Г.Н., Свиридова Н.К., Труфанов Е.А.

Кафедра неврологии и рефлексотерапии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

В статье рассматриваются вопросы возникновения различных видов коморбидности у больных рассеянным склерозом (РС) - как транснозологической, так и трансиндромальной, - обсуждаются механизмы развития коморбидной патологии при этом заболевании. На основе анализа данных современных литературных источников и собственных исследований, авторы приходят к выводу, что одни виды коморбидности приводят к взаимному отягощению заболеваний у больных РС, способствуют углублению неврологического дефицита и формированию неблагоприятного прогноза, другие же существенно не влияют на течение РС. Показано, что формирование поликоморбидности ускоряет развитие симптомов неврологического дефицита, инвалидности и ухудшает качество жизни больных РС. Отмечается, что недооценка негативного влияния коморбидности на течение патологического процесса при РС приводит к снижению эффективности патогенетической и симптоматической терапии больных. Делается вывод, что адекватная коррекция коморбидной патологии при РС должна осуществляться как благодаря назначению медикаментозной терапии, так и путем немедикаментозного лечения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, коморбидность, механизмы развития, влияние на качество жизни.

Вступ. Термін «коморбідність» було введено у клінічну практику американським лікарем А. R. Feinstein [1] у 1970 р. Ним було продемонстровано гірший прогноз у пацієнтів, що хворіють одночасно на кілька захворювань. У світлі сучасного розуміння терміну «коморбідність», уточненого Н. С. Kraemer, 1995 [2] і M. van den Akker et al., 1996 [3], під ним розуміють поєднання у одного хворого двох або більше хронічних захворювань, патогенетично взаємопов'язаних, чи таких, що збігаються в часі у одного пацієнта, незалежно від активності кожного з них.

Виділяють просту коморбідність (супутні - захворювання випадкові або не випадкові); асоціативну коморбідність - (невипадкову); випадкову коморбідність (припускає причинний зв'язок між супутніми захворюваннями) [4, 5]. В клініці часто використовують і такий підхід в класифікації коморбідності: трансиндромальна коморбідність - співіснування у одного пацієнта двох і / або / більше синдромів, патогенетично взаємопов'язаних між собою; транснозологічна коморбідність - співіснування у одного пацієнта двох і / або / більше захворювань, патогене-

нетично взаємопов'язаних між собою [4, 5].

Коморбідність, як свідчать дані сучасних досліджень, приводить до взаємного обтяження захворювань, сприяє поглибленню стану пацієнта і формуванню несприятливого прогнозу [6]. За даними Табеевої Г. Р, 2013 [7], Слободін Т. М., 2012 [8], в клініці нервових хвороб часто поєднуються больовий синдром (БС) і депресія, зокрема при РС, що може бути пояснено загальними нейробіологічними механізмами, зв'язаними з активністю різних нейротрансмітерів. Це нерідко асоціюється з феноменом взаємного обтяження і вимагає особливого, комплексного підходу до лікування.

Окрім цього, при РС проблеми зменшення ефективності курабельності та наростання темпів прогресування можуть бути спровоковані коморбідністю з низкою захворювань та станів: розладами серцево-судинної, гепато-біліарної, дихальної систем, нирок, шлунка, підшлункової залози, первинними головними болями, вертеброгенними БС, аутоімунними захворюваннями (АІЗ), вірусними інфекціями, психічними розладами [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. У межах транссиндромальної коморбідності при РС часто зустрічаються розлади сну та хвороба неспокійних ніг [16].

Зважаючи на тривалий перебіг патологічного процесу при РС (адже РС – це, зазвичай, захворювання на ціле життя), для нього притаманне ціле коло коморбідних захворювань і станів, які супроводжують людину впродовж певного періоду і які можуть мати негативний вплив на ЯЖ та на перебіг основного патологічного процесу [12, 17]. Як було доведено, хворі на РС хворіють часто тими ж хронічними захворюваннями, що і люди в загальній популяції, і що саме поєднання декількох хронічних захворювань сприяє значному зниженню загальної вітальності, когнітивних функцій, збільшенню проявів втоми та депресії [18].

Таким чином, прогресивна світова медична наукова думка, враховуючи часте представництво коморбідності в загальній структурі захворювань, пропонує врахо-

увати її як при діагностиці, так і при лікуванні, що вимагає взаємного урахування дії медикаментів і може бути пов'язано з розвитком поліпрагмазії [4]. КМП також часто знижує прихильність пацієнтів до лікування [4]. У зв'язку з цим, одним з пріоритетних напрямків розвитку медичної науки є проведення наукових досліджень в аспекті діагностики і лікування КМП з метою з'ясування впливу коморбідності на клінічний перебіг основного захворювання, ефективності лікування, вироблення оптимальної стратегії ведення хворих з поєднаними захворюваннями.

Механізми розвитку різних видів коморбідності при РС. Клінічна багатогранність, а також різноманітність морфологічних змін в тканинах центральної нервової системи (ЦНС) при РС, вказують на можливість участі в розвитку захворювання багатьох механізмів, серед яких важливе місце займають судинні [19]. Однією з перших теорій патогенезу РС, що ґрунтувалась на даних патологоанатомічних досліджень Т. Putnam (1933р.), була судинна [20, 21]: її автор виявляв ділянки демієлінізації в ЦНС переважно вздовж вен, нерідко закупорених згустками крові, а в товщі бляшки РС часто знаходив зміни просвіту дрібних судин з тромбуванням і мікрогеморагіями.

Більш сучасні дослідження підтвердили певний взаємозв'язок біохімічних та імунних порушень в ЦНС, пов'язаних з формуванням патологічної симптоматики при інсульті і загостренні РС (локальне запалення, імунні реакції, формування астрогліального рубця, зміни гематоенцефалічного бар'єру) [21].

Фізична або ментальна коморбідність зустрічається у хворих на РС приблизно у половині випадків [17]. Враховуючи певну схильність до вазопатій [19], слід очікувати, що судинна патологія буде широко представлена у якості коморбідної при РС, хоча дані літературних джерел щодо поширеності серцево-судинних супутніх захворювань (СЗ) при РС і результатів їх впливу на його перебіг суперечливі і потребують уточнення [22]. Така суперечливість даних пов'язана з індивідуальними особливостями досліджених популяцій

хворих на РС: географічними, етнічними, віковими, статевими.

У відповідності до даних R. A. Marrie, et al., 2013 [23], що базувалися на великому популяційному дослідженні, проведеному в Канаді у 1984-2005 рр., поширеність ішемічної хвороби серця є значно вищою серед популяції хворих на РС, ніж у загальній популяції, що автори пояснюють збільшенням частоти діабету, артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії у хворих на РС, а також зменшенням у них рівня фізичної активності. У віковому аспекті, превалювали показники поширеності ішемічної хвороби серця у осіб віком понад 60 років, хворих на РС, а з урахуванням статевого чинника – спостерігався пік поширеності серцевої ішемії у хворих на РС чоловіків віком 20-44 роки [23].

М. Моссія et al., 2015 [24] повідомляють, що збільшення серцево-судинних факторів ризику (ФР) у хворих на РС асоціюється зі збільшенням інвалідності і важкості РС, а також з вторинно прогресуючим перебігом захворювання. Автори висунули гіпотезу, що серцево-судинні СЗ можуть збільшити низький рівень автоімунного запалення у хворих на РС, з наступною прогресивною активацією системного запального каскаду, процесів демієлінізації і нейродегенерації [24]. Автори рекомендують при оцінюванні серцево-судинних ФР у хворих на РС враховувати ліпідний профіль, а не традиційний індекс маси тіла, оскільки за їх даними саме несприятливі зміни ліпідного профілю були пов'язані з прогресуванням РС [24].

Натомість, R. J. Simpson et al., 2014 [25], аналізуючи дані крос-секційного популяційного дослідження повідомляють, що серцево-судинні захворювання, включаючи фібриляцію передсердь, серцеву недостатність, ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію, а також хронічні хвороби нирок мали значно нижчу поширеність, ніж у загальній популяції. Тоді як вищу, ніж в контролі поширеність СЗ при РС вище наведені автори відмічають відносно закріпів, порушень зору, хронічних болів, мігрені, епілепсії [25]. Щодо ментальної коморбідності, в даному дослідженні було відмічено значно вищу по-

ширеність у хворих на РС, ніж у загальній популяції, депресії, тривоги, наркоманії, розладу харчової поведінки [25]. І навпаки, недоумство та алкоголізм були поширені у хворих на РС значно менше, ніж в контролі [25].

Вплив коморбідності на перебіг РС. R. A. Marrie, et al., 2011 [26], які дослідили когорту з 8983 хворих на РС в динаміці і аналізували не лише поширеність КМП при РС, але і вплив СЗ на перебіг РС, повідомляють, що кількість супутньої патології у одного хворого мала тенденцію до значного зростання по мірі перебігу РС [26]. Найбільш поширеними фізичними СЗ [26] при РС були: артеріальна гіпертензія (3,8%), бронхо-легеневі захворювання (4,9%), гіперхолестеринемія (2,7%), анемія (4,3%), синдром подразненого кишківника (3,5%). У порівнянні з контролем (хворі на РС без СЗ), середній вік виникнення симптомів РС був вищим у хворих з будь-яким коморбідним захворюванням [26]. Судинні, автоімунні, очні та опорно-рухові СЗ були пов'язані з пізнім віком початку РС [26].

При збільшенні кількості СЗ вік хворих збільшувався, але у разі патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ), навпаки, спостерігалось зменшення віку хворих при збільшенні кількості СЗ [26]. Ожиріння, психічна коморбідність і захворювання ШКТ у жінок були пов'язані з рецидивуючим перебігом РС [26].

Затримка діагностики коморбідності при РС. В дослідженні R. A. Marrie, et al., 2015 [27], які проаналізували дані 38 досліджень щодо захворюваності та поширеності раку різної локалізації у загальній популяції та у популяції хворих на РС, повідомляється, що, загалом, незалежно від локалізації, ризик раку був меншим при РС, ніж у загальній популяції. З урахуванням локалізації раку, у загальній популяції спостерігається найвищий ризик щодо раку шийки матки, грудей та системи травлення (колоректальний рак), тоді як у популяції хворих на РС відмічається найвищий ризик щодо менінгіоми та раку сечової системи [27]. При цьому, ризики щодо раку підшлункової залози, яєчників, простати та яєчка були нижчими, ніж у за-

гальній популяції [27]. Дослідники повідомляють, що серед ФР, що приводять до розвитку раку у хворих на РС, слід віддати перевагу таким, як куріння, обмеження фізичної активності, спосіб харчування та вплив імунодепресивних лікарських препаратів [27]. Важливим висновком цього дослідження було те, що у хворих на РС може спостерігатися затримка діагностики раку, яка призводить до виявлення більш поширеного і часто вже неоперабельного раку [27].

Також про затримку діагностики СЗ у хворих на РС повідомляється і в інших дослідженнях [28], що вказують на несвоєчасне встановлення діагнозу низки коморбідних захворювань при РС: судинних, психічних, патології опорно-рухового апарату, ожиріння. Таке уповільнення діагностичного процесу щодо СЗ автори пов'язують зі збільшенням ступеня інвалідизації і зменшенням показників якості ЯЖ у хворих на РС [28].

Якість життя у хворих на РС з коморбідністю. ЯЖ була детально проаналізована в іншій роботі: R. A. Marrie, et al., 2012 [29] дослідили показники фізичного та психічного компонентів здоров'я у хворих на РС з наявністю фізичної та психічної коморбідності. Дослідження показало, що ЯЖ хворих на РС (переважно за рахунок фізичного компоненту) неухильно зменшується у разі збільшення кількості СЗ. Психічна КМП суттєво не впливає на фізичний компонент здоров'я, одночасна наявність захворювань опорно-рухового апарату і респіраторної патології знижує фізичне здоров'я [29]. У разі монокоморбідності лише стенокардія і фіброміалгія мають значний негативний вплив на показники фізичного здоров'я [29].

Пониження тропіки кісткової тканини в механізмах коморбідності при РС. В роботі M. T. Bazelier, et al., 2011 [30] повідомляється, що пацієнти з РС можуть мати підвищений ризик переломів внаслідок більшого ризику падіння та зменшення мінералізації кісток: у порівнянні з контролем, хворі на РС мали майже втричі більший ризик переломів стегна, а ризик розвитку остеопоротичного перелому збільшився в 1,4 рази. Повідом-

ляється, що ризик переломів збільшувався у пацієнтів з РС, яким призначали пероральні / внутрішньовенні глюкокортикоїди за останні 6 місяців, антидепресанти, у хворих старше 60 років, на початку використання інвалідного візка, і був низьким у молодих хворих [31].

Важливою особливістю РС, як і низки інших АІЗ, є варіабельність розповсюдженості у залежності від клімато-географічних особливостей зони проживання, що пов'язано зі зменшенням сонячного опромінення, дефіцитом вітаміну D, зниженням загальної резистентності та порушенням тропіки кісткової тканини (ПТКТ), що сприяє формуванню специфічного автоімунного ураження ЦНС, або поєднаного ураження декількох систем у генетично схильних до цього осіб [32]. Також ПТКТ формується при рахіті, ювенільному автоімунному артриті, остеопорозі, остеохондрозі, артрозах суглобів, а також стоматологічній патології, зокрема карієсі, що мають подібні з РС клімато-географічні фактори ризику і динаміку щодо порушень вітаміну D [33].

Карієс зубів є одним з найбільш поширених захворювань людини і основним джерелом втрати зубів для осіб молодше 40 років (разом із захворюваннями пародонту). При цьому зафіксована аномально висока швидкість каріозних процесів в зубах і прогресування хвороб пародонту у хворих на РС в порівнянні із загальною популяцією [33], що може вказувати на існування спільних патофізіологічних механізмів в розвитку РС і захворювань зубів. Відомо, що карієс, пародонтоз, наявність зубних пломб з ртутною амальгамою є одним з потенціальних ФР розвитку РС, а також може впливати негативно на перебіг РС, посилюючи, зокрема, психоемоційні порушення [33]. Існують повідомлення, які вказують на взаємозв'язок між стоматологічною патологією і РС, з одного боку, і нирковими розладами – з іншого [33].

Нефрологічна, респіраторна та аутоімунна коморбідність при РС. Щільний зв'язок з нефрологічними розладами, а також з іншою КМП, в тому числі, з респіраторними захворюваннями, інши-

ми АІЗ, є характерним для РС [34]. Про поширеність нефрологічної КМП у хворих на РС не повідомляється, тоді як захворюваність реєструється на рівні 0,74% - 2,49% [35].

Гострі респіраторні захворювання широко представлені у хворих на РС, і можуть виступити у якості тригера розвитку і загострення РС, можливо, за рахунок «перепрограмування» профілю генної експресії активованих Т-клітин в легенях, внаслідок чого вони стають спроможними досягнути ЦНС [35]. Отже, респіраторна система може приймати активну участь в імунних патофізіологічних механізмах при РС. Хронічні респіраторні захворювання поширені у хворих на РС від 3,3 до 15,6 %, і найчастіше серед них зустрічається бронхіальна астма – до 20,6% [35].

Враховуючи високу схильність до автоімунних розладів взагалі, у хворих на РС варто очікувати, що інші АІЗ будуть широко представлені в них у якості КМП [34]. Проте, дані досліджень стосовно АІЗ при РС і результатів їх впливу на його перебіг суперечливі: одні вказують на значну поширеність АІЗ при РС (від 5 до 26%) [34], інші – на невелику (в межах 0,66–1,5%) [36]. Найбільш високу захворюваність при РС демонструють такі АІЗ: цукровий діабет I типу (до 9,4%), автоімунні тиреоїдити (до 10%), синдром Шегрена (до 16,7%), міастенія (до 6,6%) [34]. W. J. Culper, 2015 [37], у своїй роботі вказує, що АІЗ щитовидної залози і псоріаз є найбільш поширеними коморбідними АІЗ при РС.

В залежності від особливостей обстежених популяцій, дослідники повідомляли про поширеність цукрового діабету (без уточнення типу) у хворих на РС в широкому діапазоні значень – від 0% до 27% [38]. Більшість дослідників вказали на поширеність цукрового діабету 1-го типу при РС від 0% до 9,4% [38], тоді як цукрового діабету 2-го типу - в межах від 6,75% до 8,57% [38]. Проведені дослідження, в залежності від регіону світу, продемонстрували подвійне, п'ятикратне і навіть 20-разове збільшення ризику розвитку РС у хворих з цукровим діабетом 1-го типу [38].

Стосовно впливу коморбідного цукрового діабету на перебіг РС повідомляється, що він може прискорити і поглибити розвиток неврологічного дефіциту та інвалідизації у хворих на РС, навіть більш суттєво, ніж хвороби серця, артеріальна гіпертензія і захворювання периферичних судин [38].

Формування полікоморбідності при РС. Значний сегмент супутньої патології при РС відноситься до гастроентерологічної коморбідності, що може мати негативне відображення на перебіг основного патологічного процесу у хворих на РС і потребує адекватної медикаментозної та немедикаментозної корекції [35].

Часто РС поєднується з різною КМП у вигляді БС: головними і лицевими болями, артрозами, болями в спині [39], які здатні погіршувати перебіг РС і ЯЖ хворих. Також поглибленню неврологічного дефіциту у хворих на РС сприяють різноманітні порушення сну [40].

З аналізу літературних джерел щодо поширеності КМП при РС видно, що РС може поєднуватись зі значною кількістю супутніх нозологій, іноді формується полікоморбідність, що прискорює розвиток симптомів неврологічного дефіциту, інвалідності і погіршує ЯЖ хворих. Затримка у діагностиці супутньої патології також приводить до збільшення інвалідизації у хворих на РС. Це питання актуальне і потребує подальшого вивчення.

Наукові дослідження щодо РС останніх років свідчать, що неврахування негативного впливу КМП на перебіг патологічного процесу при РС приводить до зниження ефективності патогенетичної і симптоматичної терапії хворих, а у кінцевому підсумку сприяє погіршенню ЯЖ. При цьому, адекватна корекція КМП при РС, за даними різних авторів [41], повинна здійснюватись як завдяки призначенню медикаментозної терапії, так і шляхом немедикаментозного лікування, зокрема рефлексотерапії, що є актуальним питанням неврології і потребує подальшого вивчення.

Висновки. 1. РС може поєднуватись зі значною кількістю супутніх нозологій,

часто зустрічається також транссиндромальна коморбідність.

2. Іноді формується полікоморбідність, що прискорює розвиток симптомів неврологічного дефіциту, інвалідності і погіршує ЯЖ хворих.

3. Затримка у діагностиці супутньої патології також приводить до збільшення інвалідизації у хворих на РС.

4. Адекватна корекція КМП при РС повинна здійснюватись як завдяки призначенню медикаментозної терапії, так і шляхом немедикаментозного лікування.

Література

1. Feinstein A. R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease / A. R. Feinstein // *Journ. chron. dis.* – 1970. – Vol. 23, № 7. – P. 455–468.
2. Kraemer H. C. Statistical issues in assessing comorbidity / H. C. Kraemer // *Stat. med.* – 1995. – Vol. 14. – P. 721–723.
3. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature / M. Van den Akker, F. Buntinx., S. Roos, J. A. Knottnerus // *Eur. journ. gen. pract.* – 1996. – Vol. 2, P. 65–67.
4. Беялов Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф. И. Беялов // *Клин. медицина.* – 2009. – № 12. – С. 69–71.
5. Самородская И. В. Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исходы лечения / И. В. Самородская, М. А. Никифорова // *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.* – 2013. – Т. 14., № 4. – С. 18–26.
6. Бугаенко В. В. Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких / В. В. Бугаенко, В. А. Слободской, В. В. Товстуха // *Укр. кардіолог. журн.* – 2011. – № 5. – С. 72–78.
7. Коморбидность хронической боли и депрессии у неврологических больных / Г. Р. Табеева // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2013. – № 3. – С. 4–12.
8. Слободин Т. Н. Является ли болезнь Паркинсона не только нейродегенеративным, но и воспалительным заболеванием? / Т. Н. Слободин // *East European Journal of Parkinson's Disease and Movement Disorders.* – 2015. – Vol. 1, № 2. – P. 37–43.
9. Asthma onset prior to multiple sclerosis and the contribution of sibling exposure in early life / A. L. Ponsonby, T. Dwyer, I. Van Der Mei [et al.] // *Clin. exp. immunol.* – 2006. – Vol. 146. – P. 463–470.
10. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study / A. Langer-Gould, K. Albers, S. Van Den Eeden [et al.] // *Mult. scler.* – 2010. – Vol. 16. – P. 855–861.
11. Autoimmune hepatitis with multiple sclerosis and graves disease: coincidence or association? / O. N. Nadhem, M. A. Janabi, A. Rahman, O. B. Wan // *Case rep. gastroenterol.* – 2014. – Vol. 8. – P. 319–323.
12. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis / A. Fromont, C. Binquet, F. Rollet [et al.] // *J. neurol.* – 2013. – Vol. 260. – P. 2629–2637.
13. Koudriavtseva T. Demyelinating and thrombotic diseases of the central nervous system: common pathogenic and triggering factors / T. Koudriavtseva, R. R. Domenico Plantone, C. Mainero // *Frontiers in neurol.* – 2015. – Vol. 63, № 6 (1). – P. 1–5.
14. Prevalence of epilepsy in a cohort of patients with multiple sclerosis / R. Uribe-San-Martín, E. Ciampi-Dí'az, F. Suarez-Hernández [et al.] // *Seizure.* – 2014. – Vol. 23. – P. 81–83.
15. Relationship between Helicobacter pylori infection and multiple sclerosis / E. Galvalasa, J. Kountourasa, M. Boziki [et al.] // *Ann. of gastroenterol.* – 2015. – Vol. 28. – P. 353–356.
16. Свиридова Н. К. Патогенез, клініка, діагностика, комплексне лікування інсомній різного генезу з використанням методів рефлексотерапії / Н. К. Свиридова, Г. М. Чуприна // *Східно-європейський журнал хвороби Паркінсона й екстрапірамідних захворювань.* – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 26–35.
17. Чуприна Г. М. Аналіз коморбідності та чинників стилю життя у хворих з

- розсіяним склерозом / Г. М. Чуприна, Н. К. Мурашко // Сімейна медицина. – 2013. – № 5 (49). – С. 81–85.
18. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview / R. A. Marrie, J. Cohen, O. Stuve [et al.] // *Mult. scler. journ.* – 2015. – Vol. 21. – № 3. – P. 263–281.
 19. Головкин В. И. Сосудистая теория происхождения рассеянного склероза, признаки дегенерации и ускорения старения / В. И. Головкин / Дисциркуляторная энцефалопатия (тромбофилия, эндотелиальная дисфункция, демиелинизация). – СПб.: РИФ «Роза мира», 2004. – С. 4–13.
 20. Чуприна Г. М. Кардіоваскулярна коморбідність у хворих з розсіяним склерозом: розповсюдженість та особливості впливу на перебіг захворювання / Г. М. Чуприна // Ліки України плюс. – 2015. – № 2 (23). – С. 61–63.
 21. Чуприна Г. М. Розсіяний склероз: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування (клінічна лекція) / Г. М. Чуприна, Н. К. Свиридова // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2016. – № 1 (7). – С. 18–27.
 22. Vascular comorbidities in the onset and progression of multiple sclerosis / P. Tettey, S. J. Simpson, B. V. Taylor [et al.] // *Journ. of neurolog. sci.* – 2014. – Vol. 347, № 1–2. – P. 23–33.
 23. Prevalence and incidence of ischemic heart disease in multiple sclerosis: A population-based validation study / R. A. Marrie, B. N. Yu, S. Leung [et al.] // *Multiple sclerosis and related disorders.* – 2013. – № 2. – P. 355–361.
 24. The Framingham cardiovascular risk score in multiple sclerosis / M. Moccia, R. Lanzillo, R. Palladino [et al.] // *European journal of neurology.* – 2015. – P. 1–23.
 25. Physical and mental health comorbidity is common in people with multiple sclerosis: nationally representative cross-sectional population database analysis / R. J. Simpson, G. McLean, B. Guthrie [et al.] // *BMC Neurology.* – 2014. – Vol. 128, № 14.
 26. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS / R. A. Marrie, R. Horwitz, G. Cutter [et al.] // *Acta neurol. Scand.* – 2011. – Vol. 124. – P. 135–141.
 27. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis/ R. A. Marrie, N. Reider, J. Cohen [et al.] // *Multiple sclerosis journal.* – 2015. – Vol. 21. – P. 294–304.
 28. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS / R.A. Marrie, R. Horwitz, G. Cutter [et al.] // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72. – P. 117–124.
 29. Cumulative impact of comorbidity on quality of life in MS / R. A. Marrie, R. Horwitz, G. Cutter, T. Tyry // *Acta neurol. Scand.* – 2012. – Vol. 125, – P. 180–186.
 30. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database / M.T. Bazelier, T.van Staa, B. M. J. Uitdehaag. [et al.] // *Journ. of bone and mineral res.* – 2011. – Vol. 26. – № 9. – P. 2271–2279.
 31. Williams M. T. Use of the 2010 McDonald Criteria can facilitate early diagnosis of pediatric multiple sclerosis in a predominantly black cohort / M. T Williams, D. O. Tapos, C. Juhász // *Pediat. neurol.* – 2014. – Vol. 51. – P. 826–830.
 32. Распространенность и предикторы низкой минеральной плотности костной ткани у больных рассеянным склерозом в молодом возрасте / Е. Л. Турова, Е. В. Кожемякина, П. С. Пухтинская, О. М. Лесняк // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 32. – С. 61–65.
 33. Чуприна Г. М. Стоматологічні розлади у хворих з розсіяним склерозом: особливості перебігу в аспекті коморбідності, пошук спільних патофізіологічних механізмів / Г. М. Чуприна // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2015. – № 5. – С. 44–48.
 34. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis / R. A. Marrie, N. Reider, J. Cohen [et al.] // *Mult. scler.*

- journal. – 2015. – Vol. 21. – № 3. – P. 282–293.
35. The incidence and prevalence of comorbid gastrointestinal, musculoskeletal, ocular, pulmonary, and renal disorders in multiple sclerosis: a systematic review / R. A. Marrie, N. Reider, O. Stuve [et al.] // *Mult. scler. journal.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 332–341.
36. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study / L. F. Barcellos, B. B. Kamdar, P. P. Ramsay [et al.] // *Lancet neurol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 924–931.
37. Culpepper W. J. The incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis / W. J. Culpepper // *Multiple sclerosis journal.* – 2015. – P 1–2.
38. Чуприна Г. М. Розсіяний склероз і цукровий діабет: коморбідність, спільні аспекти епідеміології, етіології та фактори ризику / Г. М. Чуприна // *Ліки України.* – 2015. – № 5 (191). – С. 9–14.
39. Чуприна Г. М. Аналіз больових синдромів у хворих з розсіяним склерозом в аспекті коморбідності / Г. М. Чуприна // *Врачебное дело.* – 2016. – № 1–2 (1137). – С. 58–64.
40. Чуприна Г. М. Порухення сну у хворих з розсіяним склерозом за умов коморбідності / Г. М. Чуприна // *Психічне здоров'я.* – 2015. – № 3 (48). – С. 22–27.
41. Disease modifying therapies use associated with comorbid autoimmune diseases in multiples sclerosis patients / L. Chouhfeh, K. S. Kavak, B. E. Teter, B. Weinstock-Guttman // *Mult. scler. and relat. disord.* – 2015. – P. 1–6.