

Оригінальні праці

УДК: 616-092+616.832-004.2+616-056.3

ВПЛИВ ОКРЕМИХ ЕТІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ НА КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦЬОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Л.Б. Оринчак¹, Т.І. Негрич²

¹ Івано-Франківська обласна клінічна лікарня (головний лікар - О.І. Грищук)

Івано-Франківський національний медичний університет

Кафедра неврології (зав. - проф. В.А. Гриб)

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра неврології (зав. - проф. С.С. Пишк)

Реферат

Мета - вивчити вплив травми головного мозку (ГМ) або спинного мозку (СМ) у анамнезі, стресу, а також спадкової схильності у хворих на розсіяний склероз (РС) на клінічні характеристики цього захворювання.

Матеріал і методи. У період від грудня 2012 року до грудень 2013 року на базі неврологічного відділення Івано-Франківської ОКЛ було обстежено 242 хворих на РС, у стадії ремісії. Середній вік пацієнтів - $37,96 \pm 0,67$ років, середній ступінь важкості за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) - $4,5 \pm 0,08$ бали. Група контролю у в рамках цього дослідження не була передбачена. У цих пацієнтів було зібрано анамнез життя та захворювання, а також проведено клінічно-неврологічне обстеження.

Результати й обговорення. Серед обстежених 242-х хворих на РС у 52 пацієнтів (21,49%) спостерігали сімейні випадки цього захворювання. У 87 (36%) пацієнтів у анамнезі була черепно-мозкова травма (ЧМТ) або травма СМ, а у 155 (64%) не було вказаних травм перед дебютом захворювання. Виявлено, що серед обстежених 87-ми хворих на РС із вище згаданими травмами в анамнезі у 19 (21,8±4,4%) відбувся перехід із ремітуючо-рецидивуючого у вторинно-наростаючий перебіг, тоді як у групі пацієнтів без аналогічних травм в анамнезі така трансформація у вторинно-наростаючий перебіг відбулася у 25 (16,1±3,0%) хворих з обстежених 155, проте, різниця між ними не досягнула рівня статистично вірогідної значущості ($t=1,07$; $p>0,05$). Час переходу ремітуючо-рецидивуючого перебігу у вторинно-наростаючий у хворих на РС з травмами ГМ або СМ в анамнезі становив у середньому $8,84 \pm 1,13$ роки, тоді як у групі пацієнтів без аналогічних травм в анамнезі така трансформація у вторинно-наростаючий перебіг відбулася через $11,52 \pm 1,44$ років, проте, різниця між цими вислідами не досягнула рівня статистично вірогідної різниці ($t=1,46$; $p>0,05$). Емоційний стрес передував першим симптомам РС у 69-ти пацієнтів (28,5%), тоді як не вказували на стрес - 173 пацієнти (71,5%). У частини оглянутих пацієнтів (18,18 %) спостерігався перехід у вторинно-наростаючий тип перебігу РС. У хворих із психоемоційним стресом в анамнезі перед дебютом РС такий перехід відбувся у 13 (18,8%), без стресу - у 31 (17,9%) хворих. Виявили, що середній час трансформації у фазу вторинного наростання між порівнюваними групами виявився статистично не вірогідним ($t=1,40$; $p>0,05$). У всіх групах хворих, не залежно від вже вказаних етіологічних

чинників ризику, вірогідно переважали особи із ремітуючо-рецидивуючим типом перебігу РС. Кількість хворих із вторинно-наростаючим типом РС була вірогідно вищою порівняно із пацієнтами із первинно-наростаючим перебігом патологічного процесу. Бал за шкалою EDSS не залежить від вказаних факторів ризику. Вік початку перших симптомів РС не залежить від наявності або відсутності сімейних випадків РС.

Висновок. Наявність у хворого таких факторів, як перенесені травми ГМ або СМ, стрес у анамнезі перед клінічним дебютом захворювання, а також наявність сімейних випадків РС не впливають на тип перебігу цього захворювання та швидкість переходу ремітуючо-рецидивуючого перебігу у фазу вторинного-наростання, а також не сприяють наростанню РС за шкалою EDSS.

Ключові слова: розсіяний склероз, етіологія, спадковість, стрес

Abstract

INFLUENCE OF SOME ETIOLOGIC RISK FACTORS OF MULTIPLE SCLEROSIS ON CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE DISEASE

L.B. ORYNCHAK¹, T.I. NEHRYCH²

¹ Regional Hospital in Ivano-Frankivsk

National Medical University in Ivano-Frankivsk

² The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. The objective of the research was to study influence of history of brain or spinal cord injury, stress, and genetic predisposition in patients with multiple sclerosis (MS) on clinical characteristics of the disease.

Material and Methods. The study involved 242 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in remission (residents of Ivano-Frankivsk city and Ivano-Frankivsk region), 168 women and 74 men with reliably confirmed diagnosis of MS. The patients' average age was 37.96 ± 0.67 years; the average severity on Expanded Disability Status Scale (EDSS) was 4.5 ± 0.08 points. The research methodology did not envisage a control group. The patients' life and disease history was collected and a clinical and neurological examination was conducted.

Results and Discussion. Among the 242 examined patients with MS in 52 patients (21.49%) familial cases of the disease were found. Eighty-seven (36%) patients had a history of

traumatic brain injury or spinal cord injury: 155 patients (64%) had no history of injuries before the onset of the disease. It was revealed that, among 87 examined patients suffering from MS with the history of brain injury, 19 patients (21.8±4.4%) had a shift of course from relapsing-remitting to secondary-progressive, whereas in the group of patients without history of injury the same shift of course to secondary-progressive occurred in 25 patients (16.1±3.0%) among the examined 155; however, the difference between them did not reach the statistically significant level ($t=1.07$; $p>0.05$). The time of shifting from relapsing-remitting course to secondary-progressive one in patients suffering from MS with the history of brain or spinal cord injury averaged 8.84 ± 1.13 years, whereas in the group of patients without history of similar injuries the transformation into secondary-progressive course occurred after 11.52 ± 1.44 years: the difference between these indices did not reach the statistically significant level ($t=1.46$; $P>0.05$). Emotional stress preceded the first symptoms of MS in 69 patients (28.5%), while 173 patients (71.5%) did not mention stress symptoms. In a part of examined patients (18.18%) a shift to secondary-progressive course of MS was observed. In patients with the history of emotional stress before the onset of MS such shift occurred in 13 patients (18.8%), without stress in 31 patients (17.9%). It was revealed that the average time of transformation into secondary-progressive phase between the compared groups was not statistically significant ($t=1.40$; $P>0.05$). In all the groups, regardless of the above mentioned etiologic risk factors, patients with relapsing-remitting type of MS course significantly prevailed. The number of patients with secondary-progressive type of MS was significantly higher as compared to the patients with primarily-progressive course of the pathologic process. EDSS score did not depend on indicated risk factors. The age of the MS first symptoms onset did not depend on the presence or absence of MS familial cases.

Conclusions. The history of brain or spinal cord injury and stress before the clinical onset of the disease, and the presence of familial cases of MS does not influence on the disease course type and the speed of transformation of relapsing-remitting course into secondary-progression phase, and does not contribute to the progression of MS on EDSS.

Key words: multiple sclerosis, etiology, heredity, stress

Вступ

Відповідно до сучасних уявлень РС розвивається у осіб з генетичною схильністю до автоімунних захворювань під впливом факторів зовнішнього середовища [5, 22, 23]. Про генетичну схильність до РС свідчать сімейні випадки, які становлять 2-5%, при цьому жінки в таких сім'ях хворіють у 5-6 разів частіше, ніж чоловіки. Вважають, що ризик передачі РС від матері до нащадків у два рази вищий від ризику успадкування цього захворювання від батька [6]. Протилежні результати отримали інші дослідники, які припустили,

що чоловіки із РС мають у два рази вищий ризик передачі захворювання своїм дітям порівняно, з жінками [13]. Загальний ризик виникнення РС для братів і сестер - 2,7%, а для старших родичів (батьки, брати, тітки, дядьки і двоюрідні сестри і брати) схожий до ризику у загальній популяції [19].

Наступний фактор ризику, який ми розглянули - це перенесені травми ГМ і СМ, значення яких у виникненні РС обговорювалася з самого початку вивчення захворювання, але остаточних висновків немає і на сьогодні [20]. Травма голови не залежно від її важкості і проміжком часу до виникнення РС не сприяє розвитку або наростанню цього захворювання [9, 20, 24]. Водночас, існує протилежна думка проте, що ризик розвитку РС протягом наступних 6-ти років після ЧМТ підвищується майже у два рази [12]. Механізми впливу травми ГМ на розвиток чи перебіг РС на сьогодні точно не відомі, проте припускають, що ЧМТ, перенесена перед клінічним дебютом РС, сприяє підвищенню проникності гемато-енцефалічного бар'єру (ГЕБ) і викликає зрив толерантності до антигенів мозку [4].

Не меншого значення у механізмі розвитку РС приділяється психоемоційному стресу. Про його роль у розвитку РС наголошував ще з середини 19-го століття Ж. М. Шарко [4]. Відомо, що навіть тривалий низькорівневий стрес стимулює надниркові залози і сприяє надмірному виробленню кортизолу [11], що пригнічує імунну функцію. Відзначили, що хронічний стрес, викликає зниження рівня серотоніну і підвищення рівня глюкокортикоїдів, що, своєю чергою, впливає на інсуліноподібний фактор росту, що може інгібувати нейрогенез [10]. Під час стресу відбувається зниження нейропластичності мозку, росту і розгалужень дендритів, а також порушення ремоделювання синаптичних контактів [7]. Вважають, що тривалий стрес підвищує продукцію цитокінів гострої фази запалення, змінює співвідношення між субпопуляціями лімфоцитів, фазово змінює рівень глюкокортикоїдів [3]. Відзначили, що трагедія може сприяти розвитку РС: батьки, які пережили смерть неповнолітніх дітей, в наступні роки мали у 1,5 рази підвищений ризик захворюваності на РС, ніж їхні однолітки [14]. Встановлено, що у хворих на РС, які пережили потужний стрес, клінічні прояви захворювання були набагато виразнішими, а також значно при-

скорювалося наростання захворювання [4].

Дійшли висновку, що стрес є одним з тригерів для розвитку РС в якості дебюту [5] і пов'язаний із наростанням захворювання [5, 16]. Тривалі психо-соціальні стреси були визначені в якості факторів ризику загострення симптомів у пацієнтів з РС [15]. Ймовірно вплив стресу на РС, визначається такими факторами, як хронічний перебіг, частота, тяжкість і вид стресу, а також індивідуальні особливості пацієнта [1]. Інші вчені [Brown R.F. and al.] вважають, що гострі події, а не хронічні стресові фактори, сприяють виникненню рецидиву РС [2]. Не значно збільшився ризик РС серед тих, у кого було відзначено серйозне фізичне насильство в дитинстві або підлітковому віці [21]. Припустили, що стрес може прискорити появу загострень РС і сприяти наростанню інвалідності за допомогою різних механізмів, зокрема, посилювати дегенерації нейронів [8], а також значно збільшувати появу нових вогнищ у ГМ при магнітно-резонансній томографії (МРТ) [17].

На тлі стресу можуть виникати псевдозагострення - це погіршення уже наявних симптомів на тлі певного провокуючого фактора (гострого респіраторного захворювання, емоційного стресу, зміни метеоумов, тощо), що минає із нормалізацією ситуації [18].

Мета дослідження - вивчити вплив травми ГМ або СМ у анамнезі, стресу, а також спадкової схильності у хворих на РС на клінічні характеристики цього захворювання.

Матеріал і методи

У період від грудня 2012 р. до грудня 2013 р. на базі неврологічного відділення Івано-Франківської ОКЛ було обстежено 242 хворих на РС, жителів м. Івано-Франківська та Івано-Франківської області, із них 168 жінок та 74 чоловіки із вірогідно підтвердженим діагнозом РС, у стадії ремісії. У цих пацієнтів було зібрано анамнез життя та захворювання, а також проведено клінічно-неврологічне обстеження. Детально вивчали наявність у анамнезі сімейних випадків РС, перенесених травм головного або спинного мозку, а також психо-емоційного стресу перед початком захворювання. Середній вік пацієнтів - $37,96 \pm 0,67$ років, середній ступінь важкості за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) - $4,5 \pm 0,08$ бали. Для

діагностики РС використовували критерії McDonald et al. (2010). Діагноз РС встановлювали на підставі ретельного виявлення і вивчення скарг, анамнезу захворювання та параклінічних (МРТ) методів обстеження хворих. Група контролю у рамках цього дослідження не була передбачена.

Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0. Розраховували середнє арифметичне і стандартну похибку. Ступінь вірогідності визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Вірогідними вважали зміни показників за умови $P < 0,05$.

Результати й обговорення

Серед обстежених 242-х хворих на РС у 52 пацієнтів (21,49%) були сімейні випадки цього захворювання. На першому етапі власних досліджень провели аналіз порівняння типів перебігу РС у групі хворих із спадковим анамнезом РС та без нього. У результаті виявили, що у досліджуваних групах вірогідно переважали особи із ремітуючо-рецидивуючим типом перебігу порівняно із групами хворих із вторинно-наростаючим ($P < 0,01$) та первинно-наростаючим ($P < 0,01$) РС. Вторинно-наростаючий тип захворювання відзначено у вірогідно більшої кількості пацієнтів порівняно із хворими із первинно-наростаючим перебігом патологічного процесу ($P < 0,05$). При порівнянні типів перебігу РС між собою у досліджуваних групах не виявлено статистичної значущої різниці ($P > 0,05$) (рис. 1).

При проведенні порівняння ступеню наростання РС за шкалою EDSS у хворих із сімейними випадками РС та без них виявили, що середній бал не відрізнявся у цих двох групах ($4,79 \pm 0,20$ проти $4,47 \pm 0,09$, відповідно $t = 0,87$; $P > 0,05$).

Вік початку перших симптомів РС не залежить від наявності чи відсутності сімейних випадків РС ($27,15 \pm 1,31$ проти $26,94 \pm 0,64$, відповідно $t = 0,15$; $P > 0,05$).

На другому етапі вивчали зв'язок між перенесеними травмами ГМ або СМ та особливостями перебігу цього захворювання. Виявили, що серед обстежених хворих на РС у 87 (36%) пацієнтів в анамнезі була ЧМТ або травма СМ, а у 155 (64%) не було вказаних травм перед дебютом захворювання. Серед хворих на РС травма ГМ або СМ у анамнезі та без них найбільший

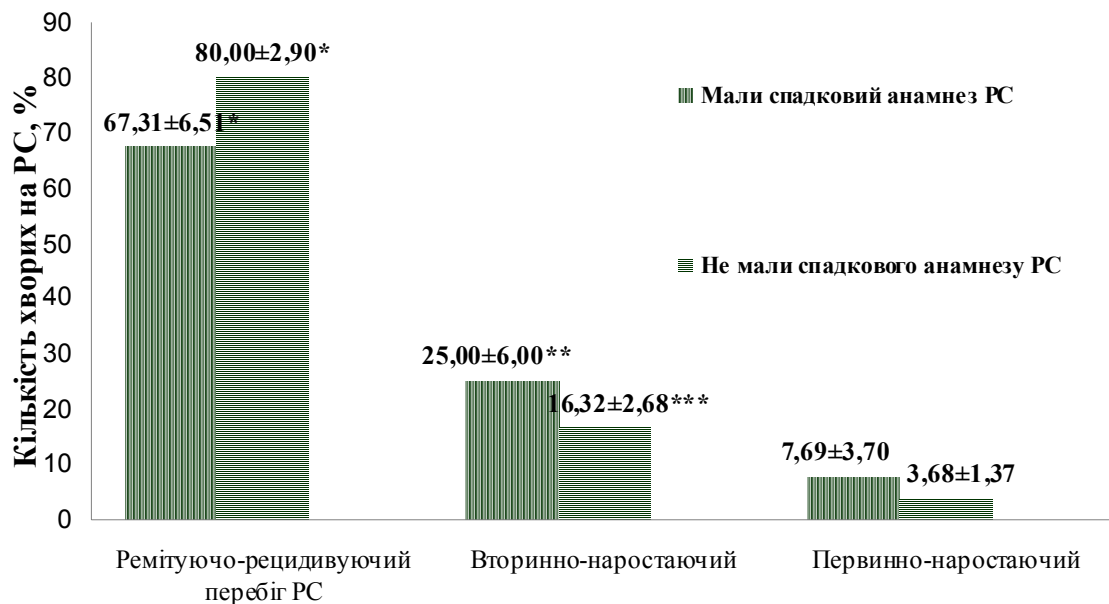


Рис. 1

Порівняння типів у перебігу РС у групах хворих із сімейними випадками РС та без них

* - $p < 0,01$ порівняно з хворими із вторинно-наростаючим та первинно-наростаючим типами перебігу, ** - $p < 0,05$ порівняно з хворими із первинно-наростаючим типом перебігу, *** - $p < 0,01$ порівняно з хворими із первинно-наростаючим типом перебігу

відсоток пацієнтів мали ремітуючо-рецидивуючий перебіг захворювання ($P < 0,01$). Кількість хворих із вторинно-наростаючим типом РС була вірогідно вищою порівняно з пацієнтами із первинно-наростаючим перебігом патологічного процесу ($P < 0,01$) (рис. 2).

Бал за шкалою EDSS практично не відрізнявся між досліджуваними групами ($t=0,03$; $P > 0,05$). Отже, можна припустити, що перенесені ЧМТ або травми СМ в анамнезі не впливають на наростання захворювання за шкалою EDSS. Отримані результати узгоджуються із ре-

зультатами інших досліджень [20].

Ми дослідили перехід захворювання у стадію вторинного наростання залежно від перенесених ЧМТ або травми СМ перед початком РС. Виявлено, що серед обстежених 87-ми усіх хворих на РС із вже згаданими травмами у анамнезі у 19 (21,8±4,4%) відбувся перехід із ремітуючо-рецидивуючого у вторинно-наростаючий, тоді як у групі пацієнтів без аналогічних травм у анамнезі така трансформація у вторинно-наростаючий перебіг відбулася у 25 (16,1±3,0%) хворих з обстежених 155, проте різниця між ними не

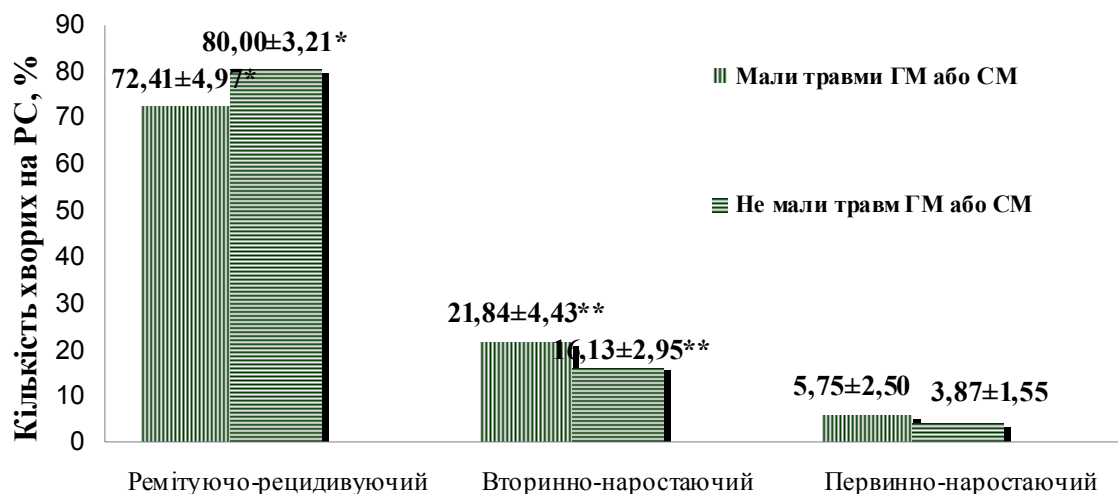


Рис. 2

Порівняння типів перебігу РС у групах хворих з перенесеними травмами ГМ або СМ в анамнезі і без вказаних травм

* - $p < 0,01$ порівняно із хворими із вторинно-наростаючим та первинно-наростаючим типами перебігу,

** - $p < 0,01$ порівняно з хворими із первинно-наростаючим типом перебігу

Порівняння середнього часу переходу із ремітуючо-рецидивуючого перебігу у вторинно-наростаючий тип РС у хворих залежно від наявності чи відсутності у них ЧМТ травми СМ в анамнезі

Хворі на РС	Кількість обстежених у групі (n)	Середній час переходу у вторинно-наростаючий перебіг та його стандартні похибки (M±m), роки	Коефіцієнт Стьюдента (t) порівняно з групою хворих, які мали травми ГМ або СМ	Вірогідність різниці порівняно з групою хворих, які мали травми ГМ або і СМ (P)
Травми ГМ або СМ в анамнезі	19	8,84±1,13	-	-
Відсутні травми ГМ або СМ в анамнезі	25	11,52±1,44	1,46	> 0,05

досягнула рівня статистично вірогідної значущості (t = 1,07; p>0,05).

У табл. 1 подано порівняння часу переходу РС із ремітуючо-рецидивуючого у вторинно-наростаючий перебіг захворювання у хворих з наявними чи відсутніми травмами ГМ або СМ в анамнезі.

У хворих на РС з травмами ГМ або СМ в анамнезі відбувся перехід із ремітуючо-рецидивуючого у вторинно-наростаючий перебіг в середньому через 8,84±1,13 роки, тоді як у групі пацієнтів без аналогічних травм в анамнезі така трансформація у вторинно-наростаючий перебіг відбулася через 11,52±1,44 років, проте різниця між цими даними не досягнула рівня статистично вірогідної різниці (t=1,46; P>0,05) (табл. 1).

Серед обстежених хворих емоційний стрес передував дебюту РС у 69-ти (28,5%) пацієнтів, тоді як не вказували на стрес - 173 (71,5%)

пацієнти. Виявили, що у хворих на РС, з перенесеним психоемоційним стресом та без нього в анамнезі вірогідно переважали пацієнти із ремітуючо-рецидивуючим типом перебігу (P<0,01) порівняно з вторинно-наростаючим та первинно-наростаючим типами перебігу. Вторинно-наростаючий перебіг захворювання спостерігався значно рідше, проте вірогідно перевищував кількість хворих із первинно-наростаючим типом перебігу (P<0,01) (рис. 3).

При проведенні порівняльного аналізу типів перебігу РС у хворих між досліджуваними групами не виявлено вірогідної різниці (P>0,05). У хворих з психоемоційним стресом в анамнезі перед початком захворювання не спостерігали вищого балу за шкалою EDSS порівняно із пацієнтами без нього (4,50±0,16 проти 4,53±0,09, відповідно t=0,20; P>0,05). Відзначили, що у частини оглянутих пацієнтів (18,18%) спостерігали

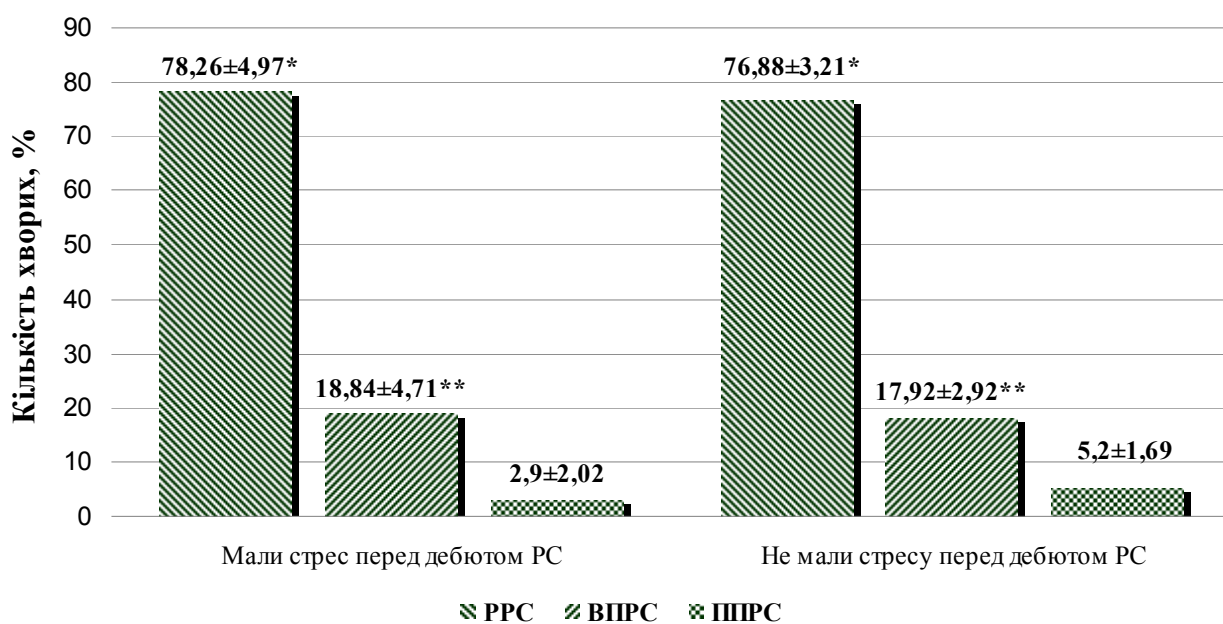


Рис. 3

Порівняння типів перебігу РС у хворих з стресом перед початком захворювання та без нього
 *- p<0,01 - порівняно з групою хворих із вторинно-наростаючим та первинно-наростаючим перебігом,
 **- p<0,01 - порівняно з групою хворих із первинно-наростаючим перебігом

перехід у вторинно-наростаючий тип перебігу РС. У хворих із психоемоційним стресом у анамнезі перед дебютом РС такий перехід відбувся у 13 (18,8%), без стресу - у 31 (17,9%) хворих. Виявили, що середній час трансформації у фазу вторинного наростання між порівнюваними групами виявився статистично не вірогідним ($t=1,40$; $P>0,05$).

Висновки

Таким чином, виявлено, що у всіх обстежених хворих на РС переважав ремітуючо-рецидивуючий тип перебігу цього захворювання. Наявність у хворих таких факторів ризику виникнення РС, як перенесені ЧМТ або травма СМ, психоемоційний стрес у анамнезі, а також спадкова схильність до РС не є вагомими чинниками, які впливають на тип перебігу і наростання захворювання за шкалою інвалідизації EDSS. Час переходу ремітуючо-рецидивуючого РС у вторинно-наростаючий перебіг не залежить від вже вказаних етіологічних факторів.

Література

1. Brown R.F., Tennant C.C., Dunn S.M. et al. A review of stress-relapse interactions in multiple sclerosis: important features and stress-mediating and-moderating variables. *Mult Scler.* 2005 Aug.; 11(4): 477-84.
2. Brown R.F., Tennant C.C., Sharrock M., et al. Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: Part II. Direct and indirect relationships. *Mult Scler.* 2006 Aug.; 12(4): 465-75.
3. Chop'yak V.V., Belyaev K.K. Healthy lifestyle as a means of immunization. *Clinical Immunology. Allerholohyya. Ynfektolohyya* 2008; 3 (14). (Чоп'як В.В., Біляєв К.К. Здоровий спосіб життя як засіб імунопрофілактики. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология* 2008; 3 (14)).
4. Chupryna G. Multiple sclerosis: etiology, epidemiology, pathogenesis certain issues. *Likarska sprava* 2012; 6: 129-134. (Чуприна Г. М. Розсіяний склероз: етіологія, епідеміологія, окремі питання патогенезу. *Лікарська справа* 2012; 6: 129-134).
5. Djelilovic-Vranic J., Alajbegovic A., Niksic M.. Stress as Provoking Factor for the First and Repeated Multiple Sclerosis Seizures. *Mater Sociomed.* 2012; 24(3):142-147.
6. Ebers G.C., Sadovnick A.D., Dyment D.A. et al. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet* 2004; 363: 1773-1774.
7. Genyk S.M., Genyk S.I. The role of stress in the development of diseases. *Carpathian Gazette NTSh. Pulse* 2008; №4 (4): 25-33. (Геник С.М., Геник С.І. Роль стресу в розвитку захворювань. *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс* 2008; №4(4): 25-33).
8. Gold S.M., Mohr D.C., Huitinga I., et al. The role of stress-response systems for the pathogenesis and progression of MS. *Trends Immunol* 2005; 26(12): 644-52.
9. Goldacre M. J., Abisgold J. D., Yeates D. G. R. Risk of multiple sclerosis after head injury: record linkage study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(3): 351-353.
10. Hajhashemi A., Vaziripour H.D., Baratian H., et al. Recognition of the kind of stress coping in patients of multiple sclerosis. *Indian Journal of Psychological Medicine* 2010; 32: 2: 108-111.
11. Heesen C., Gold S.M., Huitinga I., Reul J.M. Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis - a review. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(6): 604-18.
12. Kang J.H., Lin H.C. Increased risk of multiple sclerosis after traumatic brain injury: a nationwide population-based study. *J Neurotrauma* 2012; 29(1): 90-5.
13. Kantarci O.H., Barcellos L.F., Atkinson E.J., et al. Men transmit MS more often to their children vs women: the Carter effect. *Neurology* 2006; 67: 305-310.
14. Li J., Johansen C., Bronnum-Hansen H., et al. The risk of multiple sclerosis in bereaved parents: A nationwide cohort study in Denmark. *Neurology* 2004; 62(5): 726-9.
15. Liu X.J., Ye H.X., Li W.P., et al. Relationship between Psychosocial Factors and Onset of Multiple Sclerosis. *Eur Neurol.* 2009; 62(3):130-136.
16. Mohr D.C. Goodkin D.E. Bacchetti P. et al. Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. *Neurology* 2012: 55-61.
17. Mohr D.C., Hart S. L., Julian L., et al. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 2004; 328:731: 1-5.
18. Nehrych T.I., Yevtushenko S.K., Sorokin B.V. et al. Evidence base methods of diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Journal of International Neurology* 2012; 5: 215-222. (Негрнич Т.І., Євтушенко С.К., Сорокін Б.В., Москаленко М.А. Доказова база методів діагностики та лікування розсіяного склерозу. *Міжнародний неврологічний журнал* 2012; 5: 215-222).
19. O'Gorman C., Lin R., Stankovich J., et al. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology* 2013; 40(1): 1-12.
20. Pflieger C.C., Koch-Henriksen N., Stenager E., et al. Head injury is not a risk factor for multiple sclerosis: a prospective cohort study. *Mult Scler.* 2009; 15(3): 294-8.
21. Riise T., D.C. Mohr, K.L. Munger, et al. Stress and the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76; 22: 1866-1871.
22. Sych N.S. Pathogenetic aspects of multiple sclerosis. *Ukrainian Medical Journal* 2012; 2: (88). (Сич Н.С. Патогенетичні аспекти розсіяного склерозу. *Український медичний часопис* 2012; 2: (88)).
23. Voloshin N.P., Gritsay N.M., Dikan I.M. et al. Multiple sclerosis: relevance of Ukraine in modern aspects of immunopathogenesis, clinics, diagnosis and treatment. *Ukraine Health* 2007; 4: 52-56. (Волошина Н.П., Грицай Н.М., Дикан І.М. та ін. Розсіяний склероз: актуальність проблеми в Україні, сучасні аспекти імунопатогенезу, клініки, діагностики та лікування. *Здоров'я України* 2007; 4: 52-56).
24. Warren S.A., Olivo S.A., Contreras J.F., et al. Traumatic injury and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40(2): 168-76.