

НЕВРОЛОГІЧНА КОМОРБІДНІСТЬ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

К. М. Гичка

*Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького; 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69;
e-mail: katerunaryhur@gmail.com*

Наведено результати огляду літератури, присвячені проблемі перебігу коморбідних захворювань у хворих на розсіяний склероз. Метою цієї роботи є огляд світової медичної літератури з проблеми коморбідності між РС та іншими неврологічними захворюваннями, а також з'ясування впливу останніх на перебіг та клінічні характеристики головного представника демієлінізуючих розладів.

***Ключові слова:** розсіяний склероз, коморбідність, огляд літератури.*

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне, прогресуюче, запальне нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи.

Вивчення коморбідності при розсіяному склерозі є актуальним, оскільки наявність супутніх захворювань впливає на своєчасність діагностування РС, вибір лікування, а також погіршує якість життя пацієнтів, їх функціональний статус, збільшує смертність [3; 32]. Дані щодо поширеності асоційованих захворювань у пацієнтів із РС відрізняються через відмінності характеристик досліджуваних популяцій, методологій проведення досліджень, підходів до класифікації нозологій [19; 26], хоча згідно досліджень різних авторів супутні хвороби спостерігаються приблизно у половині випадків [31].

РС і недемієлінізуюча автоімунна патологія (міастенія, синдром Гійєна-Барре)

У неврологічній практиці часто стикаються з проблемою коморбідності, і це лежить в основі формування спеціалізованих напрямків медичної науки: нейроурології, ангіоневрології, нейроендокринології тощо. Водночас, зустрічаються і менш вивчені поєднання хронічних автоімунних захворювань нервової системи, наприклад, наявність в одного пацієнта захворювання нейро-м'язової передачі та демієлінізуючого ураження центральної нервової системи. Питання про патогенез даної асоціації досі залишається невирішеним: чи є вона частиною неспецифічної імунної реакції та генетичної схильності або виключно випадкова. Відомо, що будь-який автоімунний процес в організмі збільшує ризик розвитку схожого за патогенезом стану з ураженням інших органів і систем.

Міастенія (МГ) – хронічне нейроімунне захворювання, здатне проявитися у будь-якому періоді життя, як правило, уражає осіб працездатного віку. Нещодавно під час великого епідеміологічного дослідження популяції хворих з міастенією в Швеції було встановлено, що ризик розвитку будь-яких автоімунних станів при наявності МГ достовірно вищий – на 22%, при цьому в групі високого ризику знаходяться юнаки і жінки (Fang F., Sveinsson O., Thormar G. etc).

Загальновідомо, що патологічні процеси при МГ обумовлені порушенням нейро-м'язової передачі під дією автоантитіл до ацетілхолінових рецепторів постсинаптичної мембрани. У результаті формується автоімунний пост-синаптичний блок внаслідок зменшення числа рецепторів ацетилхоліну і їх недостатньої чутливості до медіатора [2].

Щороку зростає кількість описаних випадків поєднання МГ з демієлінізуючими захворюваннями центральної нервової системи (ЦНС). Серед останніх відзначають мієліт, ретробульбарний неврит, гострий розсіяний енцефаломієліт, РС, оптикомієліт [30]. Однак, беручи до уваги невелику кількість досліджень у межах описаної проблеми, відносно низьку поширеність як МГ, так і РС, в даний час питання про сутність даної асоціації залишається відкритим: чи це поєднання є випадковим чи є воно частиною неспецифічної імунної реакції чи генетичної схильності.

Як МГ, так і демієлінізуючі патології мають прогресуючий перебіг: швидко призводять до зниження працездатності, інвалідності, погіршення якості життя хворих, що обумовлює високу медичну та соціальну значущість проблеми. Поєднання цієї патології, з одного боку, ускладнює стан пацієнтів, з іншого – подовжує діагностичний пошук через недостатній досвід ведення пацієнтів з поєднаною автоімунною патологією.

Підвищений інтерес у фахівців викликає питання про вплив тимектомії на розвиток демієлінізації в ЦНС у хворих на МГ [27]. Згідно тимогенної теорії, виникнення МГ пов'язують з патологічними змінами тимуса: гіперплазією, пухлиною тощо. Існують незаперечні дані, що вказують на участь дисфункції вилочкової залози у патогенезі МГ, проте її структурні порушення при цьому захворюванні досить гетерогенні. У зв'язку з цим тимектомія є основним патогенетично обгрунтованим методом комплексного лікування хворих МГ [4]. Результати довгострокових спостережень оперативного лікування МГ як у вітчизняній, так і зарубіжній літературі нечисленні. Є повідомлення про відсутність патології тимусу і неефективності тимектомії в окремих клінічних групах МГ, навіть виділяють «тимус-незалежні» форми захворювання [8]. Висловлюється думка, що дерегуляція гуморального імунітету, опосередкована тимектомією, призводить до розвитку оптиконеуромієліту і РС [21; 23]. При відсутності великих проспективних досліджень у даний час не можна оцінити наслідки для пацієнта і ступінь ризику розвитку РС після такої операції.

Іншим сценарієм розвитку обговорюваного поєднання захворювань є випадки МГ, що розвилася на основі вже існуючого РС. Необхідно відзначити, що в деяких випадках пацієнти були ліковані β -інтерферонами-1a і 1b або глатирамер ацетатом [12; 15]. Виникнення патології нейро-м'язової передачі на тлі терапії препаратами, що змінюють перебіг РС, може мати наступне пояснення. Таке лікування могло спровокувати розвиток автоімунного процесу за допомогою модуляції імунної відповіді: посилення Th2-клітинних реакцій, збільшення продукції аутоантитіл. З іншого боку, розвиток двох захворювань в одного пацієнта може бути спорадичним, що виникли незалежно від наявності імуномодуючої терапії [15].

Вивчення питань коморбідності МГ і РС має як теоретичну, так і практичну значущість. Визначення поширеності поєднання цих двох станів і ретельний збір катамнезу пацієнтів після тимектомії з приводу МГ допоможуть відповісти на важливе питання про природу даної асоціації: випадковість це чи закономірність. Розшифровка імунопатологічних механізмів, що лежать в основі подібних поєднань, зробить істотний внесок у розуміння факторів ризику, перебігу захворювань, планування їх терапії та визначення прогнозу. З огляду на новизну і малу висвітленість даної проблеми у вітчизняній науковій літературі, обговорення цього питання важливе для формування адекватної тактики ведення таких пацієнтів.

Щодо синдрому Гійєна-Барре, то в сенсі коморбідності між ним і РС дані залишаються суперечливими. В одному данському дослідженні повідомляли про його частоту 0%, що не відрізнялося від очікуваних величин загалом по популяції [36]. У чотирьох інших дослідженнях гостра автоімунна полінейропатія виявлялася серед хворих на РС з частотою 0.11-1.66% (Barcellos LF, Kamdar BB, Ramsay PP et al., 2006; Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A et al., 2007; Edwards LJ, Constantinescu CS., 2004; Langer-Gould A, Albers KB, VanDenEeden SK, Nelson LM, 2010) [29; 17; 19]. Найвищі показники походили із внутрішньо-лікарняного данського дослідження (Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A et al., 2007), тоді як результати інших досліджень ґрунтувалися на поліклінічних записах. В американському дослідженні, здійсненому Langer-Gould A, Albers KB, VanDenEeden SK, Nelson LM (2010 р.) [29], частота синдрому Гійєна-Барре перед встановленням діагнозу РС дорівнювала 0%. У двох дослідженнях (Edwards LJ, Constantinescu CS., 2004; Langer-Gould A, Albers KB, VanDenEeden SK, Nelson LM, 2010) [29; 19] повідомляють, що частота гострої автоімунної полінейропатії була вищою серед хворих на РС, порівняно із сумірною здоровою популяцією.

РС і розлади сну

За повідомленнями різних авторів, при РС розлади сну зустрічаються у 50-67% хворих і корелюють із рівнем втоми, депресії, болю [10]. Вони можуть виникати внаслідок обмеження рухової активності,

порушенням функцій тазових органів, наявності синдромів неспокійних ніг та інших видів коморбідності (респіраторної, кардіоваскулярної, нефрологічної, аутоімунної, ендокринної). У свою чергу, відомо, що РС може активно впливати на ступінь тяжкості втоми, інвалідності, та загалом на якість життя пацієнтів із РС [13; 25]: зменшуючи повсякденну активність, збільшуючи ризик розвитку супутніх серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань [6].

Окрім західних країн ця проблема вивчалася і в Україні. Зокрема, у дослідженні Г.М. Чуприни [7] вказано, що 209 пацієнтів розлади сну є важливою проблемою у хворих на РС, що заслуговує на подальше вивчення як в діагностичному, так і в лікувальному аспектах. Доведено, що достовірно ($p < 0,05$) частіше серед диссомнічних порушень у досліджуваній групі хворих на РС спостерігались інсомнії (54,1%). Саме вони, ймовірно, призводили до зменшення загальної тривалості нічного сну, а також, здебільшого, провокували розвиток гіперсомнії (43,0%). У пацієнтів із РС мають місце достовірно ($p < 0,01$) більш важкі прояви безсоння і денної сонливості, що, на думку автора, пов'язано з наявністю у них коморбідної патології. За даними кореляційного аналізу, ступінь розладів сну у хворих на РС достовірно корелював із рівнем втоми, спостерігались також достовірно тісні кореляції між рівнем інсомнії та денної сонливості.

Не існує чіткої кореляції між РС і наявністю синдрому неспокійних ніг [6].

РС та епілепсія

Згідно традиційної точки зору, епілептичні напади (ЕН) відносяться до рідкісних і навіть атипових проявів РС [20]. Про можливість розвитку судом при РС згадували вже в перших посібниках дослідження цього захворювання. При цьому незмінно підкреслювалося, що судомні прояви не відносяться до його характерних симптомів. Очевидно, класичне уявлення про «нехарактерність» епілепсії для РС стало основною причиною того, що дана проблема протягом тривалого періоду не привертала уваги дослідників і більшість її аспектів вивчені недостатньо. Тим часом передбачувана рідкість епілептичних нападів при РС ще не свідчить про їх клінічну незначущість.

Точно частота епілепсії при РС невідома, наявні дані досить суперечливі. З одного боку, низка авторів указують, що частота епілепсії при РС становить менше 1%, тобто значимо не відрізняється від такої в загальній популяції. З іншого боку, існує досить багато досліджень, у яких відзначена істотно більш висока частота епілепсії при РС – до 7,5-8,6%, і навіть до 14,5% [33].

Причинно-наслідкові зв'язки між епілепсією і РС дискутабельні [37]. По-перше, розвиток епілепсії і РС в одного і того самого хворого може бути наслідком випадкового поєднання двох незалежних захворювань. По-друге, можлива коморбідність епілепсії і РС (мається на

увазі, що і те і інше захворювання може мати загальні сприятливі фактори). По-третє, епілепсія може бути наслідком РС.

Особливий інтерес представляє природа ЕН у пацієнтів з РС, по-ява яких традиційно асоціюється з кірковим епілептогенним вогнищем. При РС в нейродегенеративний процес включається не тільки біла речовина мозку, у якій переважають процеси демієлінізації, але й сіра – де виражені нейрональні ураження. Одна з останніх класифікацій демієлінуючих вогнищ у сірій речовині характеризує 3 типи кіркових уражень:

1-й тип – вогнища в сірій речовині, характеристики яких подібні до змін у білій речовині;

2-й тип – невеликі внутрішньокіркові периваскулярні зони демієлінізації;

3-й тип – вогнища на субпіальній поверхні кори, зазвичай досягають 4–5-го кортикальних шарів.

Вогнища 3-го типу можуть досягати переходу в білу речовину. Кіркова демієлінізація протікає з ураженням аксонів, дендритів і нейронів. Ступінь пошкодження нейронів у вогнищах 1-го типу в сірій речовині в 3-4 рази нижчий, ніж у білому. Оскільки кіркові вогнища погано візуалізуються на МРТ, їх найчастіше виявляють при автопсії і біопсії, тому динаміка розвитку цих пошкоджень зараз не вивчена.

Виникнення ЕН пов'язують як з ураженням кори головного мозку і біля-кортикальної білої речовини у вигляді вогнища демієлінізації і/або набряку (на клітинному рівні це може відображати, наприклад, аномальну експресію іонних каналів, затримку або блокування потенціалу дії з гіперсинхронізації кластерів нейронів і ін.), так і з лабільністю церебральних регуляторних механізмів, які супроводжують загострення РС. У якості альтернативного механізму припускають активацію латентного фокуса епілептичної активності внаслідок супутніх хронічного запального процесу, метаболічних порушень і змін церебрального мікрооточення (наприклад, іритація нейронів та їх підвищена збудливість внаслідок деполяризації через підвищення проникності клітинної мембрани антитілами, цитокінами й іншими імунними факторами).

При цьому, виникають пароксизмальні епізоди, які можуть бути проявом як гострих симптоматичних нападів (ГСН), пов'язаних з поточним імунним пошкодженням, так і симптоматичної епілепсії. Як відомо, виникнення ГСН знаходиться в тісному тимчасовому і нейробиологічному зв'язку з гострим структурним пошкодженням головного мозку і не відповідає основній дефініції епілепсії про неспровокований характер нападів, розробленій Міжнародною протиепілептичною лігою (ILAE) 2010 р.

У більшості досліджень наголошується, що найчастіший тип ЕН при РС – вторинно-генералізовані напади, нерідко – прості або складні парціальні ЕН [37]. Проте, з урахуванням анатомічної варіабельності

локалізації бляшок, напади при РС вирізняються великою різноманітністю. При РС описані *epilepsia partialis continua*, міоклонічні, абсансні, різноманітні рефлекторні та інші напади (до 10% нападів залишаються неklasифікованими). Проте, слід зазначити, що не всі напади, описані при РС, причинно з ним пов'язані, особливо це стосується первинно-генералізованих нападів з початком у дитячому або підлітковому віці (у таких випадках більш ймовірно випадкове поєднання ідіопатичної генералізованої епілепсії з РС). Багато дослідників відзначають високу частоту розвитку при РС епілептичного статусу – як генералізованих, так і парціальних нападів, причому останні (складні парціальні) можуть імітувати психічні порушення, тому при пароксизмальних порушеннях сприйняття або сплутаність свідомості у пацієнта з РС рекомендовано проведення ЕЕГ.

Щодо клінічних особливостей РС, що протікає з епілепсією, дані суперечливі. Частина авторів відзначає, що епілептичні напади найбільш часто розвиваються при ремітуючому перебігу. Інші дослідники, навпаки, відзначають асоціацію епілептичних нападів з прогресуючим перебігом. Існують дані про те, що епілептичні напади при РС частіше розвиваються у чоловіків, хоча в більшості популяційних досліджень співвідношення чоловіків і жінок не відрізнялася від очікуваного при РС [20]. Щодо демографічних характеристик пацієнтів важливим видається більш висока частота епілептичних нападів при ранньому дебюті РС.

За спостереженнями Ю.А. Белової та співавторів, більше половини випадків виникнення ЕН у хворих РС пов'язані із загостреннями захворювання, що відповідає дефініції ГСН [1]. Після купіювання загострення РС напади можуть не повторюватися. Однак відзначено, що у 50% із загального числа хворих РС, які перенесли ЕН, симптоматична епілепсія розвивається як самостійне захворювання і протікає активно незалежно від наявності загострень РС. У 60% пацієнтів ЕП супроводжуються вторинною генералізацією, у третини пацієнтів реєструються епізоди серійного і статусного перебігу [1]. На думку зазначених авторів призначення протиепілептичної терапії (ПЕТ) вже після перших ЕН є обґрунтованим (виходячи з того, що у хворого є патологія, що створює стійку схильність до ЕН, тому ризик рецидиву нападів найчастіше розцінюється як високий).

Будь-які специфічні зміни, характерні для пацієнтів з РС і епілептичними нападами, на рутинній МРТ, як правило, відсутні. Існують дані про відносно вище вогнищеве навантаження, особливо в лобовій і/або скроневій частці, або в області стовбура, а також більшу виразність атрофічних змін у пацієнтів з РС і епілепсією. В останні роки, у зв'язку з появою МРТ з високою напруженістю магнітного поля і спеціальних послідовностей для кращої візуалізації кортикальних структур (наприклад, *doubleinversionrecovery*, DIR), з'являються дані про більш виражене ураження кори у пацієнтів з ЕН [5].

РС і пухлини нервової системи

Абсолютна більшість досліджень, присвячених коморбідності між РС та пухлинами головного або спинного мозку, не виявила якихось кореляцій [34]. Лише в одному з них, де були представлені різні гістологічні варіанти новоутворів, засвідчено про підвищений ризик у цих пацієнтів доброякісних пухлин класу менингіом [22].

РС і церебро-васкулярні патології

В останньому мета-аналізі (Marrig RA, Reider N, Cohen J et al.) [35] здійснено систематичний огляд 515 статей по коморбідності демієлінізуючої і нейро-судинної патології, з них виділено 10 досліджень із методологічно якісним дизайном. На основі ретельної обробки даних засвідчено, що частота інсульту загалом у досліджуваних групах коливалася в діапазоні 0,4-7,0%, а, зокрема, ішемічного інсульту – від 1,2% до 1,4%. Згідно висновків одного із залучених досліджень, вища частота інсульту була серед пацієнтів із РС жіночої статі [28]. Згідно суб-аналізу семи дібраних досліджень частота інсульту загалом і його ішемічного варіанту зокрема, була вища серед хворих на РС, порівняно із популяційними групами [14; 24]. Частота геморагічного інсульту між хворими і здоровими особами достовірно не відрізнялася [9].

РС та хвороба Паркінсона

Про зв'язок між розсіяним склерозом та паркінсонізмом рідко повідомляється. Описано клінічні, рентгенологічні та DAT сканування у двох пацієнтів з паркінсонізмом [11]. У МРТ виявлено демієлінізуючі ураження центральної нервової системи у відповідності до РС в обох пацієнтів. З іншого боку, результати DAT сканів підтвердили хворобу Паркінсона. Ще немає відкритих даних про те, чи можуть ураження РС викликати паркінсонізм, або це лише випадкові знахідки двох різних захворювань у того самого пацієнта. Хоча є випадки причинно-наслідкового зв'язку між паркінсонізмом та РС, деякі з літературних звітів та наші спостереження дозволяють припустити, що хвороба Паркінсона та РС можуть співіснувати як два окремих захворювання у того самого пацієнта. Можливо, що симптоми хвороби Паркінсона можуть посилюватися через бляшки РС, пояснюючи сприятливу реакцію на кортикостероїди у деяких пацієнтів.

РС та хвороба Шарко-Марі-Тутта

Хвороба Шарко-Марі-Тутта типу 1С (СМТ1С) є рідкісною формою спадкової демієлінізуючої нейропатії, спричиненої мутаціями гена LITAF (індукованого ліпополісахаридом фактора некрозу пухлини). Хвороба СМТ1С була віднесена до хромосоми 16p12-p 13.3. До теперішнього часу повідомлялося лише про декілька мутацій у гені LITAF. Через невелику групу СМТ1С повідомили пацієнти, фенотип СМТ1С погано характеризується. Хвороба СМТ1С – це чиста демієлінізуюча нейропатія, обмежена периферичною нервовою системою з легким клінічним перебігом, проявляється без будь-яких додаткових симптомів. У

дослідженні Potulska-Chromik A, Sinkiewicz-Darol E, Kostera-Pruszczyk A, [38] вперше представлено три покоління сімейства СМТ1С, де у пробандів хвороба СМТ1С співіснує з центральною демієлінізацією, що відповідає критеріям первинного прогресуючого розсіяного склерозу (ППРС). Співіснування РРМС та СМТ1С в одній родині не може бути результатом загальної патогенетичної ознаки, проте тільки в пробандів з центральною демієлінізацією та СМТ1С було виявлено варіант послідовності -308G> А у промоторі гена TNF- α .

РС та хвороба Вільсона-Коновалова

Хвороба Вільсона (WD) – спадкове захворювання метаболізму міді з основними печінковими та неврологічними симптомами. У дослідженні Dzieżyc K, Litwin T, Członkowska A. [16] було представлено двох пацієнтів з супутніми хворобами Вільсона та РС. В обох випадках діагноз РС передував діагностиці хвороби Вільсона. Обидва пацієнти виявляли неврологічні ознаки, характерні для РС. У першого пацієнта були виявлені типові ознаки для хвороби Вільсона (гіпомімія, сіалорея, поведінкові зміни). Другий пацієнт зазнав пошкодження печінки без будь-яких неврологічних симптомів. В обох випадках клінічний перебіг РС був дуже м'яким (17 і 12 років спостереження), що може бути викликано імуносупресивним ефектом дії вільної міді.

Висновки

Найчастіше супутні коморбідні захворювання виступають у ролі тригерів розвитку розсіяного склерозу, загострень патологічного процесу та його прогресування. Вчасна диференційна діагностика коморбідних до РС станів/захворювань є дуже важливою, оскільки клініка цих захворювань, з якими РС може поєднуватися, є дуже подібною (міастенія, хвороба Вільсона-Коновалова). Важливо вчасно розпочати лікування, переконатися чи рекомендовані препарати не є протипоказаними при коморбідному захворюванні (наприклад, баклофен може погіршити стан хворих з міастенією). Коморбідні захворювання є важливою проблемою у хворих на РС і заслуговують подальшого вивчення як в діагностичному, так і в лікувальному аспектах.

Література

1. Эпилепсия у больных рассеянным склерозом: особенности диагностики и терапии / Ю.А. Белова, Т.И. Якушина, И.Г. Рудакова, С.В. Котов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – Спецвып. №1. – С. 41-46.
2. Аутоиммунные заболевания в неврологии: клиническое руководство / И.А. Завалишина, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко и др. – М.: РООИ, 2014. – Т. 2. – 101 с.
3. Негрич Т.І. Від вірогідної діагностики до ефективної терапії розсіяного склерозу / Т.І. Негрич, Б.В. Сорокін, С.К. Євтушенко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2012. – №3. – С. 152-158.

4. Смолин А.И. Неврологическая оценка отдаленных результатов операции тимэктомии при лечении миастении / А.И. Смолин, В.И. Окладников, Б.С. Моисеев // Сибирский мед. журнал. – 2011. – № 7. – С. 12-14.
5. Эпилепсия при рассеянном склерозе (обзор литературы и собственные данные) / Ф.А. Хабиров, Т.И.Хайбуллин, Е.В. Гранатов и др. // Практическая медицина. – 2015. – №5. – С. 121-124.
6. Чуприна Г.М. Кардіоваскулярна коморбідність у хворих на розсіяний склероз: поширеність та особливості впливу на перебіг захворювання / Г.М. Чуприна // ЛікиУкраїни. – № 2 (23). – 2015. – С. 61-63.
7. Чуприна Г.М. Розлади сну у хворих з множинним склерозом / Г.М. Чуприна // EAST EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY. – 2016. – №1 (07). – С. 31-36.
8. Щербакова Н.И. Патогенетические обоснования стратегии и тактики лечения миастении : Автореф. дис.. д-ра мед .наук / Н.И. Щербакова. – М.: НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, 2007. – 51 с.
9. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients / N.B. Allen, J.H. Lichtman, H.W. Cohen et al. // Neuroepidemiology. – 2008. – Vol. 30. – P. 234-238.
10. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis / A.M. Bamer, K.L. Johnson, D. Amtmann et al. // Mult. Scler. – 2008. – Vol. 14. – P. 1127-1130.
11. Barun B. Parkinsonism and multiple sclerosis-is theresssociation / B. Barun, V.V. Brinar, I. Zadro // Clin Neurol Neurosurg. – 2008. – С. 958-961.
12. Blake G. Onset of myasthenia gravis in a patient with multiple sclerosis during interferon-1b treatment / G. Blake, S. Murphy // Neurology. – 1997. – Vol. 49. – P. 1747-1748.
13. Brass S.D. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis / S.D. Brass, C-S Li, S. Auerbach // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2014. – № 9. – Vol. 10. – P. 1025-1031.
14. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: A population-based cohort study / C.F. Christiansen, S. Christensen, D.K. Farkas et al. // Neuroepidemiology. – 2010. – 35. – P. 267-274.
15. Dionisiotis J. Development of myasthenia gravis in two patients with multiple sclerosis following interferon β treatment / J. Dionisiotis, Y. Zoukos, T. Thomaides // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2004. – Vol. 75. – P. 1079.
16. Dzieżyc K. Multiple sclerosis in two patients with coexisting Wilson's disease / K. Dzieżyc, T Litwin, A. Członkowska // Mult Scler Relat Disord. – 2014. – P. 387-390.
17. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark / W.W. Eaton, N.R. Rose, A Kalaydjian et al. // J Autoimmun. – 2007. – 29(1). – P. 1-9.
18. Edwards L.J. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple

- sclerosis clinic / L.J. Edwards, C.S. Constantinescu // *MultScler.* – 2004. – 10(5). – P. 575-581.
19. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis / A. Fromont, C. Binquet, F. Rollot et al. // *J. Neurol.* – 2013. – Vol. 260. – P. 2629-2637.
20. Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis / S. Gasparini, E. Ferlazzo, M. Ascoli et al. // *NeuroSci.* – 2017. – Mar; 38(3). – P. 399-406.
21. Gotkine M. Occurrence of CNS demyelinating disease in patients with myasthenia gravis / M. Gotkine, Y. Fellig, O. Abramsky // *Neurology.* – 2006. – Vol. 12 (67). – P. 881-883.
22. Hemminki K. Subsequent brain tumors in patients with autoimmune disease / K. Hemminki, X Liu, A Försti et al. // *Neuro Oncol.* – 2013. – 15(9). – P. 1142-1150.
23. Hironishi M. Neuromyelitis optica following thymectomy with severe spinal cord atrophy after frequent relapses for 30 years / M. Hironishi, S. Ishimoto, T. Sawanishi et al. // *Brain Nerve.* – 2012. – Vol. 64 (8). – P. 951-955.
24. Jadidi E. High risk of cardiovascular diseases after diagnosis of multiple sclerosis / E. Jadidi, M. Mohammadi, T. Moradi // *Mult Scler.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1336-1340.
25. Kaminska M. Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: evidence for association and interaction / M. Kaminska, R.J. Kimoff, K. Schwartzman et al. // *J NeurolSci.* – 2011. – Vol. 302. – P. 7-13.
26. Kang J.H. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: A population-based controlled study / J.H. Kang, Y.H. Chen, H.C. Lin // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1215-1219.
27. Kohnsaka M. A case of subacute myelitis with anti-aquaporin 4 antibody after thymectomy for myasthenia gravis: review of autoimmune diseases after thymectomy / M. Kohnsaka, M. Tanaka, M. Tahara et al. // *Rinsho-Shinkeigaku.* – 2010. – №50 (2). – P. 111-113.
28. Neurological comorbidity and survival in multiple sclerosis / O. Krökki, R. Bloigu, H. Ansakorpi et al // *MultSclerRelatDisord.* – 2014. – 3(1). – P. 72-77.
29. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study / A. Langer-Gould, K.B. Albers, S.K. Van Den Eeden, L.M. Nelson // *MultScler.* – 2010. – 16(7). – P. 855-861.
30. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients / M.I. Leite, E. Coutinho, M. Lana-Peixoto et al. // *Neurology.* – 2012. – №78 (20). – P. 1601-1607.
31. Marrie R.A. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis / R.A. Marrie et al. // *Multiple Sclerosis Journal.* – 2015. – Vol. 21 (3). – P. 318-331.
32. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis / R.A. Marrie, R. Rudick, R. Horwitz et al. // *Neurol.* – 2010. – Vol. 74. – P. 1041-1047.

33. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis / R.A. Marrie, N. Reider, J. Cohen et al. // *MultScler.* – 2015. – Mar; 21(3). – P. 342-349.
34. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis / R.A. Marrie, N. Reider, J. Cohen et al. // *Mult Scler.* – 2015. – 21(3). – P. 294-304.
35. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis / R.A. Marrie, N. Reider, J. Cohen et al. // *MultScler.* – 2015. – 21(3). – P. 318-331.
36. Nielsen N.M. Autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their first-degree relatives: a nation wide cohort study in Denmark / N.M. Nielsen, M. Frisch, K. Rostgaard et al. // *Mult Scler.* – 2008. – 14(6). – P. 823-829.
37. Poser C.M. Epilepsy and multiple sclerosis / C.M. Poser, V.V. Brinar // *Epilepsy Behav.* – 2003 Feb; 4(1):6-12.
38. Potulska-Chromik A. Charcot-Marie-Tooth type 1C disease coexisting with progressive multiple sclerosis: a study of an overlapping syndrome / A. Potulska-Chromik, E. Sinkiewicz-Darol, A. Kostera-Pruszczyk // *FoliaNeuropathol.* – 2012. – №50. – P. 369-374.
39. Trenkwalder C. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept / C. Trenkwalder, R. Allen, B Högl et al. // *Neurology.* – 2016 – Apr 5; 86(14). – P. 1336-1343.

Стаття надійшла до редакційної колегії 26.11.2017 р.

*Рекомендовано до друку д.м.н., професором Матейком Г.Б.,
д.м.н., професором Кончею В.С. (м. Тернопіль)*

NEUROLOGICAL COMORBIDITY IN MULTIPLE SCLEROSIS. LITERATURE REVIEW

K. M. Gychka

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University;
79010, Lviv, Pekarska str., 69; e-mail: katerunapyhur@gmail.com*

This article gives an overview of a literature devoted to the problem of the course of comorbid diseases in patients with multiple sclerosis (MS). The purpose of this work is to review the world's medical literature on the problem of comorbidity between MS and other neurological diseases, as well as to determine the impact of the neurological diseases and clinical characteristics of the main representative of demyelinating disorders.

Key words: *multiple sclerosis; comorbidity; literature review.*