

53. Available from: <https://ijmd.ro/2023/vitamin-d3-and-the-system-of-oxidative-stress-antioxidant-protection-in-the-pathogenesis-and-treatment-of-generalized-parodontitis-associated-with-anorexia-nervosa/>

13. Proschenko AM, Proschenko NS, Shemelko ML, Reshetnyk LL, Chervonna NV, Sorokina KO. Assessment of the quality of treatment of patients with functional disorders of the dento-magular apparatus combined with dentoalveolar form of deep bite. Clin and prev med. [Internet]. 2024 Jun 17 [cited 17 Dec 2023];(4):26-32.

Available from: <https://cp-medical.com/index.php/journal/article/view/418>

doi: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.4.2024.04>

14. Shirobokov VP. [Medical microbiology, virology, immunology: a text book for English-speaking students of higher medical schools]. Vinnytsia: Nova Knyha; 2019. 744 p. Ukrainian.

15. Hruzieva TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Halienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. [Biostatistics]. Vinnytsia: New Book; 2020. 384 p. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 04.01.2024;
затверджена до публікації 05.04.2024



УДК 616-004-036.86-039.3-06:616.8-009

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.3.313600>

О.В. Соміло, 
С.О. Макаров*, 
О.І. Кальбус 

КОМОРБІДНІСТЬ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВНО-РЕМІТУЮЧИЙ РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Дніпровський державний медичний університет
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Dnipro State Medical University
Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
*e-mail: makarov295062@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2024. Т. 29, № 3. С. 137-143

Cited: Medicni perspektivi. 2024;29(3):137-143

Ключові слова: коморбідність, рецидивно-ремітуючий розсіяний склероз, інвалідизація, супутні захворювання
Key words: comorbidity, relapsing-remitting multiple sclerosis, disability, concomitant diseases

Реферат. Коморбідність у хворих на рецидивно-ремітуючий розсіяний склероз. Соміло О.В., Макаров С.О., Кальбус О.І. Розсіяний склероз – хронічне автоімунне запальне захворювання, яке уражає головний та спинний мозок. Найбільш частою формою цього захворювання за типом його перебігу є рецидивно-ремітуючий розсіяний склероз. Коморбідність при розсіяному склерозі – це актуальна проблема неврології сьогодення, оскільки може впливати на такі фактори, як час встановлення діагнозу, темпи прогресування захворювання та темп інвалідизації пацієнта, кількість загострень і якість життя. Метою роботи було вивчити та дати характеристику коморбідності у хворих на рецидивно-ремітуючий розсіяний склероз. Для проведення цього дослідження було залучено 105 пацієнтів зі встановленим діагнозом «рецидивно-ремітуючий розсіяний склероз». Усі пацієнти пройшли оцінювання за розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale – EDSS). Учасники дослідження були розподілені на дві групи – група 1 та група 2 – за показником неспроможності, установленим за EDSS. Окремо учасники дослідження були розподілені на групи за принципом отримання хворобо-модифікуючої терапії. У 1-й групі дослідження були наявні супутні захворювання в 57 (78,1%) хворих, у 2-й – у 100% ($p=0,010$). У хворих, що не отримували хворобо-модифікуючої терапії, у 57 (98,3%) обстежених спостерігалися супутні захворювання, у тих, хто отримував таке лікування – у 32 (68,1%), що було статистично суттєво меншою кількістю ($p<0,001$). На першому місці за частотою супутньої патології серед усіх обстежених хворих були хвороби шлунково-кишкового тракту, які домінували в 1-й та 2-й

групі спостереження, на другому місці були захворювання сечовидільної системи, на третьому місці – очні хвороби, на останньому місці за частотою супутніх захворювань – серцево-судинні захворювання. Коморбідність при розсіяному склерозі є вкрай актуальною проблемою сучасної неврології через її значний вплив на клінічну картину захворювання, його перебіг та ступінь інвалідизації пацієнта. Захворювання травної системи є одним з найбільш поширених коморбідних станів при розсіяному склерозі. Кількість пацієнтів з коморбідними станами вище серед осіб з помірним ступенем інвалідизації та серед пацієнтів, які не приймають хворобо-модифікуючої терапії, проте взаємозв'язок ступеня інвалідизації, лікування та супутньої патології потребує подальшого вивчення.

Abstract. Comorbidity in in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Somilo O.V., Makarov S.O., Kalbus O.I. Multiple sclerosis is a chronic autoimmune inflammatory disease that affects the brain and spinal cord. The most common form of this disease according to the type of its course is relapsing-remitting multiple sclerosis. Comorbidity in multiple sclerosis is an urgent problem of modern neurology, since it can influence such factors as the time of diagnosis, the rate of disease progression and the rate of patient disability, the number of exacerbations and the patient's quality of life. The purpose of the work was to study and characterize comorbidity in patients with relapsing multiple sclerosis. To conduct this study 105 patients with a diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis were enrolled. All patients were assessed using the Multiple Sclerosis Neurological Disability Severity Scale (EDSS). Study participants were divided into two groups – Group 1 and Group 2 – based on EDSS scores. Separately, study participants were divided into groups based on the principle of receiving pain-modifying therapy. In the 1st study group, concomitant diseases were in 57 (78.1%) patients, in the 2nd group – in 100% ($p=0.010$). In patients who did not receive pain-modifying therapy, 57 (98.3%) of those examined had concomitant diseases, in those who received such treatment – in 32 (68.1%), which was statistically significantly less ($p<0.001$). In the first place in terms of the frequency of concomitant pathology among all examined patients were diseases of the gastrointestinal tract, which also dominated in the 1st and 2nd observation groups, in the second place – diseases of the urinary system, in the third place – eye diseases, and in the last place, by the frequency of concomitant diseases – cardiovascular diseases. Comorbidity in multiple sclerosis is an extremely relevant problem in modern neurology due to its significant impact on the clinical picture of the disease, its course and the degree of disability of the patient. Digestive system disease is one of the most common comorbid conditions in multiple sclerosis. The number of patients with comorbid conditions is higher among patients with a moderate degree of disability and among patients not taking disease-modifying therapy, but the relationship between the degree of disability, treatment and comorbid conditions requires further study.

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне запальне імуніопосередковане захворювання, що уражає центральну нервову систему [13].

Найбільш поширеним типом за своїм перебігом, на який припадає приблизно 85% випадків, є рецидивно-ремітуючий РС (PPPC) [13].

Коморбідність при РС останнім часом є об'єктом пильної уваги сучасних дослідників, оскільки супутня патологія, з одного боку, може маскувати або змінювати клінічну картину основного захворювання, а з іншого – призводить до збільшення витрат на лікування пацієнтів з РС і як наслідок – до збільшення соціально-економічних збитків і загального тягаря, спричинених цим захворюванням. Так, наприклад, результати численних досліджень підтверджують, що наявність супутніх захворювань асоційована з більш великим проміжком часу між появою перших симптомів і встановленням діагнозу [19], більшою кількістю загострень РС [18], більш швидким прогресуванням інвалідизації за рік [17], а також з низьким показником якості життя [8].

Мета дослідження – вивчити та дати характеристику коморбідності у хворих на рецидивно-ремітуючий розсіяний склероз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для проведення цього дослідження в період між 2020 та 2022 роками було залучено 105 пацієнтів зі

встановленим діагнозом «PPPC», що проходили лікування у відділенні неврології №1 Комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради».

Усі дослідження, що проводились у рамках цієї роботи, схвалені комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол №1 від 16.01.2020) та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні та на оприлюднення його результатів.

Усі пацієнти пройшли оцінювання за шкалою оцінки тяжкості неврологічного дефіциту при РС – розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale – EDSS) [7]. Учасники дослідження були розподілені на дві групи – група 1 та група 2 – за показником неспроможності, установленим за EDSS. До групи 1 увійшли пацієнти з показником EDSS $\leq 3,5$ (легкий ступінь інвалідизації), і кількість її учасників становила 73 особи (69,5%). До групи 2, у яку було включено 32 особи, увійшли

пацієнти з показником $3,5 < EDSS \leq 6,5$ балів (помірний ступінь інвалідизації). Окремо учасники дослідження були розподілені на групи за принципом отримання хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ). До групи пацієнтів, які не отримували таке лікування (ХМТ-), було залучено 58 (55,2%) осіб, до групи тих, кому була призначена така терапія, (ХМТ+) було включено 47 (44,8%) осіб. Зіставлення груп дослідження між собою не показало суттєвих відмінностей за загальними та віково-статевими характеристиками ($p > 0,05$). Це підтверджує їх зіставність за загальними характеристиками та дозволяє коректно порівнювати за іншими параметрами.

Оброблення даних проводили методами з використанням персонального комп'ютера за допомогою програмних продуктів Microsoft Excel (Microsoft Office 2016 Professional Plus, Open License 67528927), STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та MedCalc Statistical Software trial version 20.305 (MedCalc Software, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022). При нормальному законі розподілу були використані параметричні характеристики й такі методи аналізу: середня арифметична (M), стандартне відхилення (SD), 95% довірчий інтервал для середньої (95% ДІ), критерій Ст'юдента для залежних (T) і незалежних вибірок (t). Для даних, розподіл яких відрізнявся від нормального, застосовувались непараметричні характеристики і критерії: медіана (Me), інтерквартильний розмах (25%;75%) – 25 та 75 процентилі відповідно, для порівняння двох незалежних вибірок U-критерій Манна-Вітні, для оцінки динамічних змін – T-

критерій Вілкоксона. Критичне значення рівня статистичної значущості (p) для всіх видів аналізу приймалося $< 5\%$ ($p < 0,05$) [17].

Дослідження проведене в рамках виконання НДР кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету «Клініко-патогенетичні й прогностичні маркери порушень нервової системи та оптимізація діагностичних і лікувальних алгоритмів» (№ держреєстрації 0122U201970).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кількість супутніх захворювань коливалася від 0 до 3 серед усіх обстежених, і у хворих 1 групи становила в середньому 1,0 (1,0; 1,0) за медіанним значенням, у групі 2 – 2,0 (2,0; 2,0) зі статистично значущими розбіжностями між групами ($p < 0,001$). У групах за прийомом ХМТ кількість супутніх захворювань у пацієнтів, які не одержували ХМТ, становила – 2,0 (1,0; 2,0), при прийомі ХМТ – 1,0 (0; 1,0) зі статистично значущими розбіжностями між групами ($p < 0,001$).

У 1-й групі дослідження були наявні супутні захворювання у 57 (78,1%) хворих, у 2-й – у 100% ($p = 0,010$) (табл. 1). У хворих, що не отримували ХМТ, у 57 (98,3%) обстежених спостерігалися супутні захворювання, у тих, хто отримував ХМТ – у 32 (68,1%), що було статистично суттєво меншою кількістю ($p < 0,001$).

По два супутні захворювання мали чверть обстежених 1-ї групи (24,7%) та три чверті (71,9%) 2-ї групи ($p < 0,001$). Хворі, що не приймали ХМТ, мали по два супутні захворювання у 65,5% випадків, тоді як у групі ХМТ+ лише в 6,4% ($p < 0,001$).

Таблиця 1

Розподіл за кількістю супутніх захворювань у хворих на РРРС за групами дослідження та за отриманням ХМТ, n (%)

Кількість хвороб n (%)	Усі хворі n=105	Група 1 n=73	Група 2 n=32	p	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	p
Відсутні супутні захворювання	16 (15,2)	16 (21,9)	0 (0)	<0,001	1 (1,7)	15 (31,9)	<0,001
Одне захворювання	44 (41,9)	39 (53,4)	5 (15,6)		15 (25,9)	29 (61,7)	
Два захворювання	41 (39)	18 (24,7)	23 (71,9)		38 (65,5)	3 (6,4)	
Три захворювання	4 (3,8)	0 (0)	4 (12,5)		4 (6,9)	0 (0)	

Примітка. p – розбіжності між групами за χ^2 Пірсона.

Шанси мати супутні захворювання при PPPC у хворих 2-ї групи з EDSS \geq 3,5 балів порівняно з пацієнтами 1-ї групи (EDSS $<$ 3,5 балів) були вищими у 18,7 раза (95% ДІ 1,1-321,2; $p=0,044$). Шанси мати супутні захворювання при PPPC у хворих, що не приймали ХМТ, були вищими порівняно з пацієнтами, що приймали ХМТ, у 26,7 раза (95% ДІ 3,4-211,7; $p=0,002$).

Частота супутніх захворювань (табл. 2) серед усіх обстежених хворих становила 131,4% (95,0% ДІ 119,1-143,7) і була вищою в 1-й групі обстеження – 196,9% (95,0% ДІ 149-244,7) порівняно з 2-ю – 177,6% (95,0% ДІ 2-86,9) зі статистично значущими розбіжностями між групами ($p=0,005$), меншим показником у 2-й групі на 19,3% (95,0% ДІ 4,8-37,7).

Таблиця 2

Частота супутніх захворювань в обстежених хворих на PPPC за групами дослідження та за групами отримання ХМТ (% на 100 обстежених з 95% ДІ)

Супутні захворювання % (95 % ДІ)	Група 1 n=73	Група 2 n=32	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	Усі обстежені n=105
Автоімунний тиреоїдит	4,1% (-0,4-8,7)%	46,9% (29,6-64,2)%*	31% (19,1-42,9)%	0% (0-0)%#	17,1% (9,9-24,4)%
Захворювання ШКТ	30,1% (19,6-40,7)%	50% (32,7-67,3)%	51,7% (38,9-64,6)%	17% (6,3-27,8)%#	36,2% (27-45,4)%
Очні хвороби	20,5% (11,3-29,8)%	25% (10-40)%	25,9% (14,6-37,1)%	17% (6,3-27,8)%	21,9% (14-29,8)%
ССЗ	4,1% (-0,4-8,7)%	0% (0-0)%	1,7% (-1,6-5,1)%	4,3% (-1,5-10)%	2,9% (-0,3-6)%
Захворювання сечовидільної системи	13,7% (5,8-21,6)%	50% (32,7-67,3)%*	34,5% (22,3-46,7)%	12,8% (3,2-22,3)%#	24,8% (16,5-33)%
ЛОР-захворювання	20,5% (11,3-29,8)%	12,5% (1-24)%	24,1% (13,1-35,2)%	10,6% (1,8-19,5)%	18,1% (10,7-25,5)%
Інші супутні захворювання	9,6% (2,8-16,3)%	12,5% (1-24)%	8,6% (1,4-15,8)%	12,8% (3,2-22,3)%	10,5% (4,6-16,3)%
Усього	102,7% (98,9-106,6)%	196,9% (149-244,7)%	177,6% (147,4-207,8)%	74,5% (62-86,9)%	131,4% (119,1-143,7)%

Примітки. * – $p<0,01$ порівняно з 1-ю групою за χ^2 Пірсона; # – $p<0,05$ порівняно з ХМТ – групою за χ^2 Пірсона, в тому числі і з поправкою Сйтса.

На першому місці за частотою супутньої патології серед усіх обстежених хворих на PPPC були хвороби шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які домінували в 1-й та 2-й групі спостереження, на другому місці було захворювання сечовидільної системи, на третьому місці – очні хвороби, на останньому місці за частотою супутніх захворювань – серцево-судинні захворювання (ССЗ).

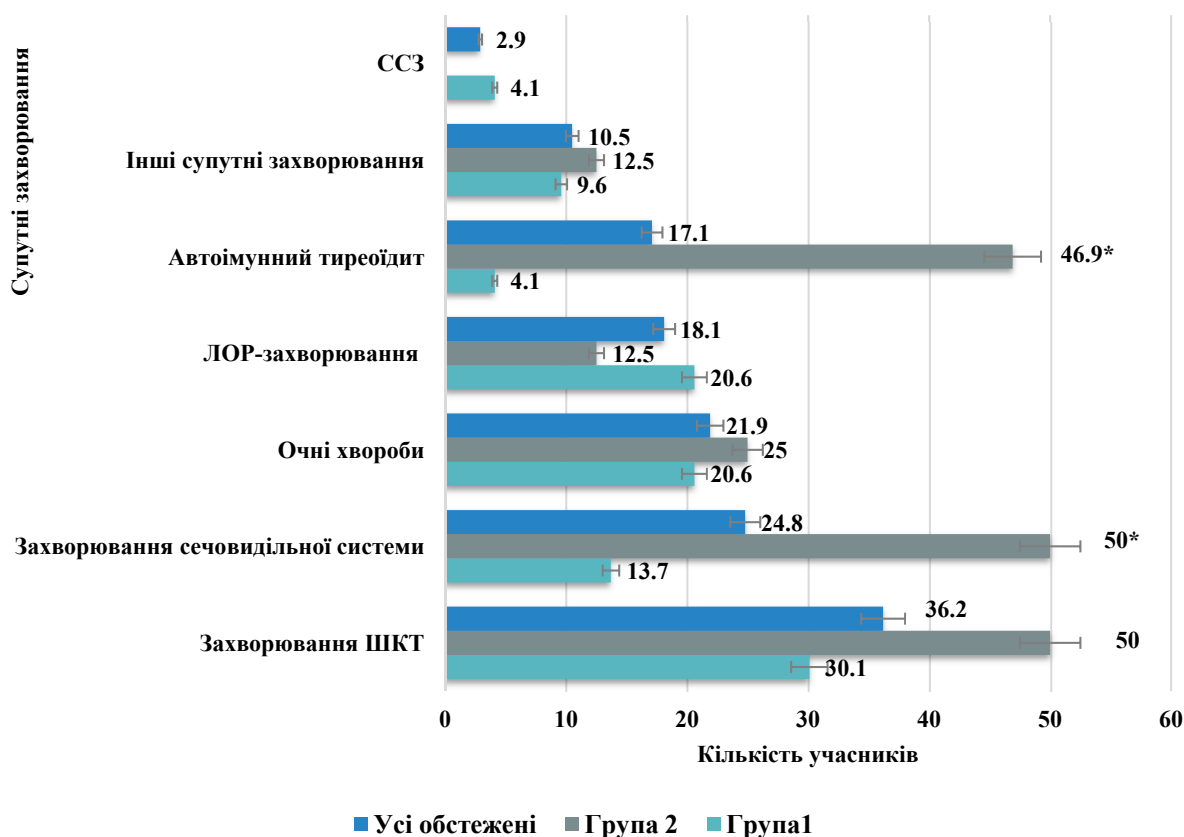
Частота окремих патологій у хворих дещо відрізнялася (табл. 2), статистично суттєвих розбіжностей між групами не спостерігалось за більшістю захворювань ($p>0,05$).

Розбіжності між групами дослідження було виявлено за частотою автоімунного тиреоїдиту ($p<0,001$), який практично не зустрічався в 1-й групі дослідження на відміну від 2-ї, спостерігався із частотою 46,9% (95,0% ДІ 129,6-64,2), що перевищувала показник групи порівняння на

42,8% (95,0% ДІ 23,5-61,5). Також у 2-й групі спостерігається більша на 36,3% (95,0% ДІ 15,6-55,7) ($p<0,001$), ніж у 1-й групі, захворюваність сечовидільної системи (рис.).

У групах за отриманням ХМТ спостерігалися розбіжності з переважанням показника частоти супутньої патології серед хворих, що не отримували ХМТ, порівняно з тими, хто отримував терапію, за такими патологіями: автоімунним тиреоїдитом – перевищення на 31,0% (95,0% ДІ 17,3-44,5) ($p<0,001$); захворюваннями ШКТ – перевищення на 34,7% (95,0% ДІ 15,4-51,0) ($p=0,001$); захворюваннями сечовидільної системи – перевищення на 21,7% (95,0% ДІ 4,0-37,5) ($p=0,020$).

Загалом рівень супутньої патології в групі хворих, що не отримували ХМТ, був вищим порівняно з обстеженими, що отримували терапію, у 2,4 раза ($p<0,001$).



* – $p < 0,01$ порівняно з 1-ю групою за χ^2 Пірсона

Частота супутніх захворювань в обстежених хворих на РРРС загалом та за групами дослідження (% на 100 обстежених із 95% ДІ)

Слід зазначити, що отримані нами дані щодо коморбідності в пацієнтів із РРРС у цілому корелюють з результатами досліджень цієї проблеми, проте в деяких аспектах дещо різняться з ними.

Однією із суттєвих розбіжностей у цьому питанні, на наш погляд, є те, що такі поширені серед пацієнтів із РС [3] розлади з боку психічної сфери, як тривога та депресія, у нашому дослідженні не враховувалися, оскільки вони були об'єктом детального вивчення, оцінені та проаналізовані окремо [1].

Як уже було зазначено вище, захворювання ШКТ за поширеністю посідали перше місце за результатами нашого дослідження. Це великою мірою збігається з даними деяких світових досліджень з цього питання. Так, наприклад, за результатами дослідження, присвяченого коморбідній патології у пацієнтів з РС в Японії, хвороби ШКТ зокрема, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба та виразка шлунка посідали друге місце за поширеністю (36% кожне) після астигматизму [12]. Розбіжності даних щодо поширеності гастроентерологічної патології серед пацієнтів з РС з результатами інших дослідників, на нашу

думку, пояснюється особливостями підходів до класифікації цих захворювань у різних країнах світу. Так, наприклад, у деяких дослідженнях, які вивчали запальні захворювання кишківника (хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт) у пацієнтів з РС і які продемонстрували високу їх поширеність у цих пацієнтів [2, 6], ці стани були віднесені до групи автоімунних захворювань. У нашому ж дослідженні вони були включені до патології ШКТ.

Також слід зазначити, що онкологічна патологія, яка є об'єктом пильної уваги світових дослідників і широко вивчається у хворих з РС як одна з найбільш частих супутніх патологій у таких пацієнтів [4, 5, 9, 11], у нашій роботі не була врахована, оскільки наявність онкологічної патології була одним з критеріїв виключення для участі в дослідженні.

Цікавою, на нашу думку, видається ситуація з кардіоваскулярною патологією серед учасників нашого дослідження. Так, вона була зареєстрована всього у 2,9% хворих, причому всі хворі належали до групи 1, у той час як результати світових досліджень, зокрема тих, що проводилися в

США та Великій Британії, показують підвищений ризик захворюваності на кардіоваскулярну патологію у хворих на РС [10, 14, 15]. На нашу думку, це може пояснюватися відносно молодим віком учасників нашого дослідження, проте це питання потребує подальших наукових пошуків.

Крім того, привертає увагу те, що кількість пацієнтів, у яких були наявні супутні захворювання, а також кількість цих патологічних станів була достовірно вищою в пацієнтів з більш тяжким ступенем інвалідації (тобто в пацієнтів групи 2), а також у тих учасників, які не отримували ХМТ. Такі результати корелюють з даними світових досліджень з цього питання [17]. Це, на нашу думку, може пояснюватися більш обмеженою фізичною та соціальною активністю (що є доведеним фактором ризику цілої низки захворювань) пацієнтів групи 2, причиною яких є саме ступінь інвалідації. З цього логічно витікає аналогічне припущення стосовно ролі ХМТ в цьому питанні: її прийом зменшує ризик виникнення тяжкої неспроможності, а отже – і низької активності. Щоправда, логічно було б припустити, що тривалий прийом ХМТ збільшує ризик виникнення побічних явищ, які були б також розцінені як супутні захворювання, проте в нашому дослідженні такої закономірності не спостерігалося, тож це питання залишається дискусійним та потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

1. Коморбідність при розсіяному склерозі є вкрай актуальною проблемою сучасної неврології через її значний вплив на клінічну картину захворювання, його перебіг та ступінь інвалідації пацієнта.

2. Захворювання травної системи є одним з найбільш поширених коморбідних станів при розсіяному склерозі.

3. Кількість пацієнтів з коморбідними станами вище серед осіб з помірним ступенем інвалідації та серед пацієнтів, які не приймають хворобо-модифікуючої терапії, проте взаємозв'язок ступеня інвалідації, лікування та супутньої патології потребує подальшого вивчення.

Внесок авторів:

Соміло О.В. – концептуалізація, методологія, написання – рецензування та редагування; адміністрування проєкту;

Кальбус О.І. – концептуалізація, методологія, написання – рецензування та редагування;

Макаров С.О. – написання – початковий проєкт, написання – рецензування та редагування.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Somilo OV, Makarov SO, Kalbus OI, Sorokin AV. [Anxiety and depression in patients with multiple sclerosis]. *Medicni perspektivi*. 2023;28(2):106-11. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283349>
- Dobson R, Giovannoni G. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2013;260:1272-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6790-1>
- Gascoyne CR, Simpson S, Chen J, van der Mei I, Marck CH. Modifiable factors associated with depression and anxiety in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2019;140:204-11. doi: <https://doi.org/10.1111/ane.13132>
- Ge F, Huo Z, Li C, et al. Lung cancer risk in patients with multiple sclerosis: a mendelian randomization analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102927. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102927>
- Grytten N, Myhr KM, Celius EG, et al. Risk of cancer among multiple sclerosis patients, siblings, and population controls: a prospective cohort study. *Mult Scler*. 2020;26(12):1569-80. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458519877244>
- Kosmidou M, Katsanos AH, Katsanos KH, et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264:254-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8340-8>
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>
- Lo LMP, Taylor BV, Winzenberg T, et al. Estimating the relative contribution of comorbidities in predicting health-related quality of life of people with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2021;268(2):569-81. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10195-w>
- Marrie RA, Maxwell C, Mahar A, Ekuma O, McClintock C, Seitz D, et al. Cancer Incidence and Mortality Rates in Multiple Sclerosis: A Matched Cohort Study. *Neurology*. 2021 Jan 26;96(4):e501-e512. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000011219>
- Marrie RA, Tremlett H, Kingwell E, et al. Disparities in management and outcomes of myocardial infarction in multiple sclerosis: a matched cohort study. *Multiple Sclerosis J*. 2020;26(12):1560-8. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458519876038>
- Nørgaard M, Veres K, Didden EM, Wormser D, Magyari M. Multiple sclerosis and cancer incidence: a Danish nationwide cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:81-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.014>

12. Ogino M, Shiozawa A, Ota H, et al. Treatment and comorbidities of multiple sclerosis in an employed population in Japan: analysis of health claims data. *Neurodegenerative Dis Manage*. 2018;8(2):97-103. doi: <https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0047>
13. Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One*. 2020;15(5):e0231846. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231846>
14. Palladino R, Marrie RA, Majeed A, Chataway J. Evaluating the risk of macrovascular events and mortality among people with multiple sclerosis in England. *JAMA Neurol*. 2020;77(7):820-8. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0664>
15. Persson R, Lee S, Yood MU, et al. Incident cardiovascular disease in patients diagnosed with multiple sclerosis: a multi-database study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;37:101423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101423>
16. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. 4th edition. Wiley-Blackwell; 2019.
17. Petruzzo M, Reia A, Maniscalco GT, et al. The framingham cardiovascular risk score and 5-year progression of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2021;28(3):893-900. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.14608>
18. Salter A, Kowalec K, Fitzgerald KC, Cutter G, Marrie RA. Comorbidity is associated with disease activity in Ms: findings from the combirx trial. *Neurology*. 2020;95(5):e446-e56. doi: <https://doi.org/10.1212>
19. Thormann A, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, et al. Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology*. 2017;89(16):1668-75. doi: <https://doi.org/10.1212>

Стаття надійшла до редакції 02.04.2024;
затверджена до публікації 30.07.2024

