



© СС 0 Коллектив авторов, 2019
УДК 616.832-004.2:616.1.019.941
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-31-42

Н. А. Неофидов^{1,2*}, Н. А. Тотолян², М. В. Шумилина^{1,2}, А. А. Скоромец²,
Е. П. Евдошенко^{1,2}

¹ Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31»,
Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (обзор литературы)

Поступила в редакцию 10.05.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.

Резюме

Коморбидность является одним из факторов, определяющих течение рассеянного склероза. Кардиоваскулярная патология является одной из самых распространенных в популяции в целом, особенно в возрастных группах старше 50 лет. В нескольких исследованиях показано, что артериальная гипертензия и дислипидемия оказывают влияние на течение, скорость прогрессирования и нейровизуализационные характеристики пациентов с рассеянным склерозом. Важным вопросом является влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на течение сопутствующих заболеваний у пациентов с рассеянным склерозом и влияние сопутствующих заболеваний на эффективность и безопасность препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Противоречивым остается вопрос о применении статинов при рассеянном склерозе. В настоящем обзоре приведены данные о сосудистой коморбидности при рассеянном склерозе, включающие в себя распространенность факторов риска сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих сосудистых заболеваний в популяции пациентов с рассеянным склерозом. Также проанализированы данные о влиянии сердечно-сосудистой патологии на течение и терапию рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, коморбидность, сосудистая коморбидность, артериальная гипертензия, инсульт, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, дислипидемия, ожирение

Для цитирования: Неофидов Н. А., Тотолян Н. А., Шумилина М. В., Скоромец А. А., Евдошенко Е. П. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение рассеянного склероза (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2019;26(3):31 – 42. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-31-42.

* **Автор для связи:** Николай Александрович Неофидов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: neofidoff@yandex.ru.

Nikolay A. Neofidov^{1,2*}, Natalia A. Totolyan², Maria V. Shumilina^{1,2},
Alexandr A. Skoromets², Evgeniy P. Evdoshenko^{1,2}

¹ City Clinical Hospital № 31, City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

THE EFFECT OF CARDIOVASCULAR DISEASES ON THE COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS (review of literature)

Received 10.05.19; accepted 28.10.19

Summary

Comorbidity is one of the factors determining the course of multiple sclerosis. Cardiovascular pathology is one of the most common in the population as a whole, especially in age groups over 50. Several studies showed that arterial hypotension and dyslipidemia affected the course, progression rate, and neuroimaging characteristics of patients with multiple sclerosis. An important

issue is the effect of disease modifying therapy on the course of concomitant diseases in patients with multiple sclerosis and the effect of concomitant diseases on the effectiveness and safety of disease modifying therapy. The question of the use of statins in multiple sclerosis remains controversial. This review presents data on vascular comorbidity in multiple sclerosis, including the prevalence of risk factors for cardiovascular pathology and concomitant vascular diseases in the population of patients with multiple sclerosis. Data on the effect of cardiovascular pathology on the course and treatment of multiple sclerosis were also analyzed.

Keywords: multiple sclerosis, comorbidity, vascular comorbidity, hypertension, stroke, chronic heart failure, ischemic heart disease, myocardial infarction, dyslipidemia, obesity

For citation: Neofidov N. A., Totolyan N. A., Shumilina M. V., Skoromets A. A., Evdoshenko E. P. The effect of cardiovascular diseases on the course of multiple sclerosis (review of literature). *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):31–42. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-31-42.

* **Corresponding author:** Nikolay A. Neofidov, FSBEI HEI. P. Pavlov SPbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: neofidoff@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) представляет собой заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с аутоиммунными и нейродегенеративными механизмами, которые оказывают значительное влияние друг на друга и приводят к необратимым, инвалидизирующим изменениям в ЦНС [1]. Течение рассеянного склероза значительно индивидуально, различается по степени активности и скорости прогрессирования заболевания. На данный момент определено большое число факторов, влияющих на течение и прогноз РС [2]. Пик первых клинических проявлений приходится на 3-е десятилетие жизни, бремя болезни — на 4-е и 5-е десятилетия [3]. Кардиоваскулярная патология является одной из самых распространенных в популяции в целом, особенно в возрастных группах старше 50 лет. В последние годы изучается влияние на развитие и прогрессирование РС сопутствующих сосудистых заболеваний и факторов риска, включая артериальную гипертензию (АГ), инфаркт миокарда, инсульт, хроническую сердечную недостаточность, дислипидемию, ожирение, сахарный диабет (СД) и др. [4]. В связи с этим изучаются новые аспекты патогенеза РС, а именно — эндотелиальная дисфункция [5] и другие изменения сосудистой стенки [6]. В нескольких исследованиях показано, что АГ и дислипидемия оказывают влияние на течение, скорость прогрессирования и невро-визуализационные характеристики пациентов с РС [4, 7–10]. Отмечено, что у молодых пациентов с РС повышен риск сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт) по сравнению с популяцией в целом [11–15]. Важным вопросом является влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), на течение сопутствующих заболеваний у пациентов с РС [10] и влияние сопутствующих заболеваний на эффективность и безопасность ПИТРС. Противоречивым остается вопрос о применении статинов при РС [16–21]. В настоящем обзоре приведены данные о сосудистой коморбидности при РС, включающие в себя распространенность факторов риска сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих сосудистых заболеваний в популяции пациентов с РС. Также проанализированы данные о влиянии сердечно-сосудистой патологии на течение и терапию РС.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (АГ) И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Распространенность АГ в популяции пациентов с РС

Распространенность АГ у пациентов с РС, по данным разных авторов [12, 22], составляет от 0,42 до 30,1 %. Следует отметить разнонаправленность результатов исследований, как с большей распространенностью АГ в группе РС, так и с меньшей по сравнению с группой сравнения. Однако при увеличении объема выборки наблюдается тенденция к более низким значениям распространенности АГ в группе РС по сравнению с группой сравнения [23–26]. Одно из крупных исследований 2016 г. [27] продемонстрировало, что распространенность АГ не различалась между популяциями для лиц с РС и групп сравнения в возрастных диапазонах 20–44 года и 45–59 лет, а у лиц старше 60 лет частота АГ была ниже в популяции РС. Среди женщин с РС распространенность АГ на 16 % выше по сравнению с общей популяцией, в то время как среди мужчин с РС распространенность АГ на 48 % выше, чем в общей популяции, по данным другого исследования [23].

Влияние АГ на течение РС

Крупное исследование с использованием канадского реестра пациентов с РС, NARCOMS [4], продемонстрировало влияние сосудистой коморбидности на прогрессирование инвалидизации у пациентов с РС. Среди пациентов с РС, сообщивших о наличии АГ, риск необходимости односторонней опоры при ходьбе был выше на 25 % (ОШ 1,25; ДИ 95 %: 1,15–1,36), а двусторонней опоры — на 17 % (ОШ 1,56; ДИ 95 %: 1,05–1,31) по сравнению с пациентами, не сообщавшими о наличии АГ, группы не различались по возрасту, полу, социально-экономическому статусу, возрасту и году дебюта РС. В другом исследовании [28] оценивалось влияние АГ на зрительные расстройства при РС. Развитие АГ в любой момент РС было связано с повышенным риском развития зрительных расстройств разной степени выраженности — на 16–32 %. Недостатком описанных исследований является оценка состояния пациентов с помощью опросников для самостоятельного заполнения пациентами (далее — опросников), использованных для оценки

не только наличия сосудистой коморбидности, но и инвалидизации пациентов. Использование опросников как для определения исхода, так и для определения фактора, влияющего на исход, может не отражать объективное состояние проблемы в популяции в целом. По данным исследования [29], в российской популяции у пациентов с РС при наличии АГ выявлено значительно меньшее время до достижения 3,0 ($p = 0,002$) и 4,0 ($p = 0,02$) балла по шкале EDSS по сравнению с пациентами без АГ. Также для пациентов с РС и сопутствующей АГ выявлен больший риск достижения 3,0, 4,0 и 6,0 балла по шкале EDSS по сравнению с пациентами без АГ [29]. В другом исследовании [10] выявлено, что пациенты с РС и АГ в среднем выполняли тест ходьбы на 25 футов на 0,06 м/с ($p = 0,0003$) медленнее, чем пациенты без АГ. Однако в этой же работе продемонстрировано, что наличие АГ не оказывает значимого влияния на появление новых или увеличивающихся Т2-гиперинтенсивных очагов или контрастных очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с РС. Данное противоречие, вероятнее всего, связано с влиянием сосудистой коморбидности на нейродегенеративные механизмы при РС и, в меньшей степени, на воспалительные, что и отражается в отсутствии влияния АГ на радиологическую активность у пациентов с РС.

Таким образом, имеющиеся в научной литературе данные в целом не подтверждают большую распространенность АГ в популяции пациентов с РС, но вместе с тем свидетельствуют о возможном влиянии АГ на течение и прогноз РС и должны учитываться при назначении и мониторинге терапии пациентов с РС, с учетом возможного повышения артериального давления во время приема некоторых препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (Терифлуномида).

ДРУГИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Распространенность других кардиоваскулярных заболеваний в популяции пациентов с РС

К другим кардиоваскулярным заболеваниям, взаимосвязь которых с РС обсуждается в научных публикациях, относятся хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда, ишемический инсульт. По данным литературы [11 – 15], у пациентов с РС риск кардиоваскулярной патологии выше, чем в популяции в целом. В одном крупном канадском исследовании [27] (группа РС – 44 452, контрольная группа – 220 849) распространенность кардиоваскулярной патологии не различалась между группами (отношение шансов – 1,0), однако в группе пациентов с РС в возрасте 22 – 44 года заболеваемость ишемической болезнью сердца была выше на 59 % по сравнению с группой контроля того же возраста (отношение

шансов – 1,59) и не отличалась у лиц в возрасте старше 60 лет (отношение шансов – 1,01).

Влияние РС на риск других кардиоваскулярных заболеваний

Ряд недавних исследований свидетельствует о более высоком риске при РС инфаркта миокарда [12, 14], ишемического инсульта [11 – 15, 25, 30, 31], хронической сердечной недостаточности [12, 14, 25]. Кроме того, относительный риск инфаркта миокарда выше у молодых пациентов с РС, тогда как риск хронической сердечной недостаточности и инсульта выше у пожилых пациентов с РС [12]. Другое исследование [13] продемонстрировало, что риск инсульта в группе РС в течение 1 года и 2 – 5 лет наблюдения в 12,1 и в 4,69 раза выше, чем в контрольной группе соответственно. При этом наиболее высоким был риск для пациентов моложе 40 лет и снижался с возрастом. Ряд исследований [11, 12] демонстрирует, что риск фибрилляции предсердий и других нарушений сердечного ритма ниже у пациентов с РС, чем в общей популяции. В одном исследовании риск нарушений сердечного ритма был выше у больных РС: отношение рисков между группами РС и контрольной составило 2,5. В исследовании, проведенном в Швеции [11], риск кардиоваскулярных заболеваний рассчитывался для пациентов с разным течением РС. Так, риск кардиоваскулярной патологии в целом наиболее высок для пациентов с РРРС (отношение шансов РРРС – 1,38, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) – 1,30, первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС) – 1,15), риск цереброваскулярной болезни также выше для пациентов с РРРС (отношение шансов РРРС – 1,65, ВПРС – 1,21, ППРС – 1,08). Однако в случае хронической сердечной недостаточности риск оказался наиболее высоким для пациентов с ППРС по сравнению с пациентами с РРРС (отношение шансов ВПРС – 1,4, ППРС – 1,51). 5-летний абсолютный риск сердечно-сосудистой патологии составил 9,8 % в группе РС и 8,6 % в контрольной группе.

Множественные популяционные исследования продемонстрировали более высокий риск развития кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с РС, что, вероятно, связано с общими провоспалительными изменениями в организме и, в частности, с активацией эндотелия.

Влияние других кардиоваскулярных заболеваний на течение РС

У пациентов с РС, у которых имела место ишемическая болезнь сердца, и пациентов с РС без ишемической болезни сердца не было значимой разницы в показателях нарушений функции ходьбы [4]. Наличие ишемической болезни сердца увеличивало риск зрительных расстройств при РС (легких –

на 27 %, умеренных — на 45 %, тяжелых — на 20 %), что, на первый взгляд, не имеет причинно-следственной связи, но в целом согласуется с данными об участии сосудистых факторов (состояние микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции и др.) в патогенезе и формировании семиотики РС [28]. В этой же работе приводятся также данные о том, что наличие поражения периферических артерий при РС связано с более высоким риском зрительных расстройств (легких — на 45 %, умеренных — на 63 %, тяжелых — на 90 %). Авторы использовали оценку функции именно зрительного анализатора в качестве модели для анализа влияния коморбидности, поскольку зрительные функции с высокой частотой нарушены при РС, а также в исследовании возможна самостоятельная их оценка пациентами с помощью валидированного инструмента, применяемого в рамках реестра NARCOMS [28].

Таким образом, на данный момент недостаточно данных, чтобы судить об отрицательном влиянии такого кардиоваскулярного заболевания, как хроническая сердечная недостаточность, на течение РС. В то же время выявлено отрицательное влияние кардиоваскулярных заболеваний на зрительные функции при РС, что может свидетельствовать о вкладе кардиоваскулярных заболеваний в увеличение инвалидизации, однако требуются дополнительные исследования с оценкой других функциональных систем.

ДИСЛИПИДЕМИЯ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Распространенность дислипидемии в популяции пациентов с РС

Дислипидемия является доказанным фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Изучение распространенности при РС и влияния дислипидемии на течение РС является сложной задачей, так как требует проведения специальных лабораторных анализов, а регистрация уровня липидов в рутинной клинической практике не выполняется всем пациентам без клинических сосудистых эпизодов и может не отражать распространенность дислипидемии в популяции в целом. По данным разных авторов [27, 30], распространенность дислипидемии у пациентов с РС составляет от 0,7 до 46,7 %. При этом отношение шансов, т. е. риск дислипидемии у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой, варьируется в разных исследованиях от 0,85 до 2,56 [26, 32]. Во всех исследованиях распространенность дислипидемии была выше в более старших возрастных группах — как при РС, так и в группах сравнения. В одной работе [27] распространенность дислипидемии была на 36 % ниже в популяции РС, чем в сопоставимой группе населения (обследование проводилось в период с 1995 по 2005 г.). В этом же

исследовании частота дислипидемии была на 43 % ниже у женщин, чем у мужчин в группе пациентов с РС. По данным проспективного исследования [7], у пациентов в группе РС выявлено повышенное по сравнению с контрольной группой содержание триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови (медиана — 1,07 и 0,86 ммоль/л соответственно), однако при этом показатели находились в пределах референсных значений для популяции в целом. Уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина (ОХ) в среднем ниже в группе пациентов с РС по сравнению с контрольной группой. Также у пациентов с РС выявлено значительное увеличение уровня окисленных ЛПНП, С-реактивного белка (СРБ), а также повышен уровень адипонектина по сравнению с контрольной группой, возможно, в качестве ответного повышения уровня противовоспалительной активности иммунной системы.

Влияние дислипидемии на течение РС

По данным исследования [4], основанного на методе анкетирования пациентов, у пациентов с РС гиперхолестеринемия связана с увеличением риска нарушений ходьбы. Так, риск легких нарушений ходьбы выше на 35 %, риск использования односторонней опоры при ходьбе выше на 33 %, риск необходимости двусторонней опоры при ходьбе выше на 24 % [4]. Также дислипидемия приводит к более высокому риску зрительных нарушений (легких — на 83 %, умеренных — на 75 %, тяжелых — на 59 %) [28]. Наличие дислипидемии также связано с более высоким риском инвалидизации по шкале EDSS [26].

В одном исследовании [7] выявлена положительная корреляция между значением EDSS и уровнем окисленных ЛПНП. По мнению авторов данного исследования, дислипидемия у пациентов с РС может усиливать воспалительные процессы, связанные с эндотелием. В другом исследовании [8] показано, что более высокий индекс массы тела (ИМТ), коэффициент ОХ, аполипопротеина В, отношения аполипопротеина В/аполипопротеина А-1 в модели, скорректированной по полу, возрасту, статусу курения, связаны с более высокой инвалидизацией пациентов по шкале EDSS и MSSS (Multiple Sclerosis Severity Scale), учитывающей длительность заболевания РС и степень инвалидизации. Однако авторы статьи ставят вопрос об обратной причинности данного явления в группе пациентов с РС, т. е. увеличивают ли ИМТ и неблагоприятный профиль липидов инвалидизацию, или же повышенная инвалидизация приводит к более высокому ИМТ и более неблагоприятному профилю липидов. В их последующем проспективном анализе [8] было обнаружено, что высокое отношение ОХ/ЛПВП связано с более высоким темпом годового увеличения баллов по шкале EDSS. Обратная причинность в данном случае была исключена.

Неблагоприятная связь повышения ЛПНП, ТГ и ОХ с инвалидизацией была также доказана в ряде других исследований [9]. В исследовании, оценивавшем офтальмологические нарушения при РС [33], выявлено, что высокий уровень холестерина приводит к большому истончению слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с РС, перенесших неврит зрительного нерва.

Взаимосвязь дислипидемии с динамикой показателей МРТ неоднозначна. В крупном исследовании [10] отношение шансов увеличения числа гиперинтенсивных Т2-очагов в головном мозге по данным МРТ в группе больных РС с дислипидемией в сравнении с больными РС без дислипидемии составило 1,02, а отношение шансов по числу очагов, накапливающих контрастное вещество, в тех же группах составило 0,96, что не позволяет говорить о влиянии дислипидемии на радиологическую активность при РС. Однако ряд других исследований выявил негативное влияние дислипидемии на радиологические показатели при РС. В исследовании пациентов с клинически изолированным синдромом [34] продемонстрировано, что высокий уровень ТГ и ЛПНП был связан с большим числом новых очагов демиелинизации и увеличением уже существующих очагов за период наблюдения в течение 2 лет и большей скоростью атрофии головного мозга. В другом исследовании [9] продемонстрировано меньшее число очагов в головном мозге, накапливающих контрастное вещество, на фоне высокого содержания ЛПВП в сыворотке крови, обладающих антиоксидантными свойствами. В исследовании пациентов с дебютом РС [35] сообщается о положительной корреляции между средним числом новых очагов демиелинизации по данным МРТ головного мозга и высоким уровнем ОХ, ЛПНП в сыворотке крови.

Возможности замедления ухудшения инвалидизации РС при коррекции дислипидемии

В научной литературе давно обсуждается вопрос о целесообразности назначения статинов пациентам с РС как для коррекции дислипидемии, так и в качестве иммуномодулирующих препаратов, уменьшающих воспалительную активность при РС. В ряде исследований продемонстрировано улучшение течения рассеянного склероза на фоне приема статинов. Высокая доза Симвастатина (80 мг) снижала скорость нарастания атрофии головного мозга по сравнению с плацебо, хорошо переносилась и была безопасна в группе пациентов с ВПРС [16]. Небольшое исследование пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (ППРС), принимавших Аторвастатин 20 мг и Интерферон-бета-1а в течение 24 месяцев, показало снижение числа очагов, накапливающих контрастное вещество в головном мозге, и снижение частоты рецидивов РС. Эти положительные

тенденции в группе, не получавшей Аторвастатин, но получавшей Интерферон-бета-1а, были значительно менее выражены [17]. В то же время в течение 24 месяцев в группе пациентов, не принимавших Аторвастатин, наблюдалось значимое увеличение балла EDSS, которое отсутствовало в группе пациентов с Аторвастатином [17]. Также, по данным исследования [18], выявлено снижение частоты обострений за период 12 месяцев наблюдения в группе пациентов с ППРС, принимавших Симвастатин (40 мг) и Интерферон-бета-1а.

С другой стороны, целый ряд многоцентровых исследований показали отсутствие положительного эффекта статинов на клинико-радиологические проявления РС. Пациенты с ППРС, получавшие Интерферон-бета-1а и Симвастатин (40 мг) в течение 12 месяцев, не продемонстрировали статистически значимой разницы с группой, не принимавшей Симвастатин, по показателям EDSS, числу Т2-очагов в головном мозге, числу контрастирующих очагов [18]. Европейское двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование SIMCOMBIN [36] оценивало терапевтический эффект Симвастатина в дозе 80 мг при добавлении его к терапии Интерфероном-бета-1а. Получены доказательства об отсутствии полезного эффекта добавления Симвастатина к терапии внутримышечным Интерфероном-бета-1а для лечения ППРС. Отмечалась тенденция к более активному течению РС у пациентов, получавших статины, однако различия не были статистически значимыми. В плацебоконтролируемом исследовании пациентов с КИС, получавших Интерферон-бета 1а и Аторвастатин (80 мг) в течение 12 месяцев [19], было показано, что Аторвастатин не уменьшает долю пациентов с переходом в достоверный ППРС как по МРТ, так и по клиническим критериям, через 12 месяцев по сравнению с плацебо. При анализе вторичной конечной точки лечение Аторвастатином сопряжено с меньшим риском развития новых Т2-очагов по данным МРТ в режиме Т2 ВИ. Отсутствие влияния приема Аторвастатина (40 мг) в течение 12 месяцев в группе пациентов с ППРС на число Т2-очагов и объем общего очагового поражения головного мозга, число очагов, накапливающих контрастное вещество, по данным постконтрастных Т1-ВИ, общий объем головного мозга, объем серого вещества, объем белого вещества, EDSS, частоту обострений и долю пациентов без обострений продемонстрировало другое многоцентровое рандомизированное исследование [20]. В небольшом исследовании, включавшем в себя 17 пациентов с ППРС [21], показано увеличение клинической и МРТ-активности РС у пациентов, получавших 40–80 мг Аторвастатина в комбинации с Интерфероном-бета-1а.

Таким образом, данные приведенных исследований в целом свидетельствуют о негативном

влиянии дислипидемии на течение РС и прогноз инвалидизации при РС. Распространенность дислипидемии и ее неблагоприятное влияние на течение рассеянного склероза могут сделать липидный спектр одной из потенциальных мишеней для лечения и мониторинга течения РС. Тем не менее на данный момент вопрос об эффективности и безопасности применения статинов у пациентов с РС остается не до конца решенным. Накапливаются данные не только о неэффективности такой терапии, но и о возможном отрицательном влиянии статинов на течение РРРС. Эффективность и безопасность терапии статинами у пациентов с ВПРС требует дальнейших исследований. Положительные результаты в этой группе пациентов, вероятнее всего, основаны на влиянии дислипидемии на нейродегенеративные механизмы РС, преобладающие на этой стадии заболевания.

ОЖИРЕНИЕ И РАССЕЙАННЫЙ СКЛЕРОЗ

Распространенность ожирения в популяции пациентов с РС

Распространенность ожирения при РС изучена в нескольких исследованиях. В одном из крупных исследований ($n = 8983$) [37] 31,3 % пациентов с РС имели избыточный вес, а 25 % — ожирение. Исследование [38] у 123 женщин с РС показало, что 47,5 % имели избыточный вес, а 25,8 % — ожирение. В другом исследовании [39] 36,3 % из 168 пациентов с РС имели избыточную массу тела, и 32,7 % страдали ожирением. Исследование [40], с использованием реестра NARCOMS, показало, что почти у половины участников был высокий ИМТ при манифестации РС, у 26,4 % — избыточный вес и у 23,8 % — ожирение. Исследование, сравнившее распространенность избыточной массы тела в группе пациентов с РС и в контрольной группе [41], показало, что 4339 участников с РС имели более высокую распространенность избыточного веса, чем участники группы сравнения (42,3 против 39,6 % соответственно), но более низкую распространенность ожирения (20,1 против 33,1 %). Напротив, другие исследования [42–44] не выявили каких-либо различий по показателю ИМТ между пациентами с рассеянным склерозом и контрольной группой, однако размеры выборки в этих исследованиях варьировались от 16 до 68 пациентов, что делает сомнительной обобщаемость данных результатов для популяции в целом. В двух других исследованиях [42, 45] сообщается о более низком ИМТ у больных РС по сравнению с контрольной группой.

Влияние ожирения на течение РС

В трех исследованиях изучалась связь между ИМТ и инвалидизацией при РС. В первом исследовании [46] 269 человек с РРРС наблюдались в течение 24 месяцев. Более высокий ИМТ в начале

исследования был связан с более высоким уровнем инвалидизации через 12 месяцев ($p < 0,05$), но ИМТ через 12 месяцев не был значимо связан с уровнем инвалидизации через 24 месяца ($p > 0,05$). Во втором крупном исследовании [37] степень инвалидизации определялась как легкая ($EDSS \leq 3$; $n = 1318$), умеренная ($EDSS 4,5 - 5,5$; $n = 350$) и тяжелая ($EDSS \geq 6$; $n = 707$). При этом не наблюдалось связи между ИМТ и инвалидизацией у пациентов с разными ее уровнями. Недостатком этого исследования является использование опросников для определения массы тела. В третьем исследовании [47] ИМТ и степень инвалидизации измеряли объективно. Высокий ИМТ был связан с более высоким баллом EDSS ($p = 0,013$) и более высокой инвалидизацией пациентов. У больных РС с ожирением выявлены более выраженные ограничения по ходьбе, меньшие размер шага и скорость передвижения по сравнению с пациентами без ожирения [47]. Показано, что во время лечения Интерфероном- β у пациентов с избыточной массой тела и ожирением статус NEDA-3 [48] в течение 18 месяцев был достигнут в 13 % случаев по сравнению с 26 % у пациентов без избыточного веса и ожирения ($p = 0,05$) [49].

В целом в настоящее время нет доказательств того, что распространенность избыточного веса и ожирения при РС выше, чем в популяции в целом. Возможно, различия в результатах исследований связаны с различиями в особенностях питания в исследуемых популяциях. Полученные в исследованиях данные свидетельствуют об отрицательном влиянии избыточного веса и ожирения на течение РС и на эффективность патогенетической терапии РС.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И РАССЕЙАННЫЙ СКЛЕРОЗ

Распространенность СД в популяции пациентов с РС

Сахарный диабет, с одной стороны, является доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, с другой стороны, относится к аутоиммунным заболеваниям, риск которых повышен при РС. Изучение сахарного диабета при РС важно не только с точки зрения влияния на течение рассеянного склероза, но и с позиций уточнения патогенеза РС [50]. В большинстве публикаций оценивалась распространенность сахарного диабета I типа в популяции пациентов с рассеянным склерозом. В некоторых исследованиях оценивалась распространенность сахарного диабета как I, так и II типов. Распространенность сахарного диабета (неуточненного типа) у больных РС составляет от 0,1 до 39 % по данным разных исследований [51, 52]. Однако в работе, продемонстрировавшей высокую частоту СД (39 %), проанализирована небольшая выборка больных, что не

позволяет сопоставлять ее результаты с популяцией больных РС в целом. Исследование, проведенное в США в 2008 г. [15], включало в себя данные госпитализации 9949 пациентов с рассеянным склерозом и 19 898 пациентов из группы сравнения без рассеянного склероза. По результатам данного исследования, распространенность СД в группе пациентов с РС составила 10,6 %, а в группе сравнения – 19 %. По данным других исследований [25, 52, 53], отношение шансов, т. е. риск СД как сопутствующей патологии при РС, находится в пределах от 0,29 до 18,4 [53, 54]. Распространенность СД II типа варьировала от 8,6 до 11 % [25, 55]. Распространенность СД I типа в популяции РС, по данным литературы, варьируется в широких пределах – от 0,1 до 9,4 % [51]. В части исследований распространенность СД до развития РС составляла от 0,85 до 5,65 % [12, 14, 56–58]. По данным большого канадского исследования (группа РС – 44 452, контрольная группа – 220 849) [27], распространенность СД составила 765,9 случая на 100 000 человек в группе РС, 740,7 случая на 100 000 в контрольной группе. Не выявлено разницы в распространенности СД между группами РС и контроля в зависимости от возраста. По данным другого крупного канадского исследования [23], распространенность СД составила 5,69 % в группе РС, 4,86 % в контрольной группе, отношение шансов – 1,17.

Влияние СД на течение РС

В исследовании [10] продемонстрировано, что в модели, скорректированной по полу, возрасту, материальному статусу, статусу курения, терапии ПИТРС, наличие диабета уменьшало среднюю скорость выполнения теста ходьбы на 25 футов на 0,05 м/с ($p = 0,007$). Также в многофакторной модели продемонстрировано, что наличие СД приводит к более высокому риску нарушений ходьбы, повышая его от 28 до 56 % для разной выраженности нарушений ходьбы [4].

Таким образом, результаты различных исследований носят разнонаправленный характер, свидетельствующий как о более высокой, так и о более низкой распространенности СД у пациентов с РС, что требует дальнейших исследований для уточнения существующей зависимости. Имеются результаты нескольких исследований, свидетельствующие об отрицательном влиянии СД на течение РС. Требуется больше исследований для утверждения об отрицательном влиянии СД на течение РС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных проведенных исследований сосудистой коморбидности при РС показывает отсутствие достаточных доказательств, что распространенность ожирения, АГ, СД2 выше у пациентов с РС по сравнению с общей популяцией, и имеются противоречивые данные о распространенности

дислипидемии. Тем не менее пациенты с РС могут иметь повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Неизвестно время формирования этого риска – до или после манифестации РС. Подобное увеличение риска развития кардиоваскулярных заболеваний при РС можно объяснить общностью этиологических факторов, таких как дисфункция иммунной системы и развитие системного воспаления [59]. У пациентов РС выявлены более высокие уровни гомоцистеина в плазме [60, 61], более высокие уровни тромбогенных факторов [62], маркеры активации эндотелия [63], вегетативная дисфункция сердечно-сосудистой системы [64], что, вероятно, и создает условия для повышения риска кардиоваскулярных событий в популяции пациентов с РС. Своевременное выявление сосудистых факторов риска у пациентов с РС может улучшить прогноз и уменьшить вероятность тяжелых последствий сосудистой коморбидности. Необходимо сохранять высокую настороженность в отношении риска кардиоваскулярных событий у молодых пациентов с РС и проводить соответствующие мероприятия первичной профилактики.

Появляется все больше данных, свидетельствующих о влиянии сосудистой коморбидности на течение РС. Исследование [4] показало, что наличие 1 заболевания сердечно-сосудистой системы было связано с 51 %-м увеличением риска шаткости при ходьбе, тогда как наличие 2 заболеваний было связано с 228 %-м увеличением риска ранних нарушений ходьбы. АГ, ожирение, дислипидемия, сахарный диабет являются факторами, приводящими к усилению патологических процессов в эндотелии, его активации и экспрессии факторов адгезии иммунокомпетентных клеток и синтезу провоспалительных молекул [65]. Активация эндотелия играет важную роль в патогенезе рассеянного склероза и развития интратекального воспаления [66–68], что объясняет ухудшение течения рассеянного склероза у пациентов, имеющих сосудистую коморбидность. Важное значение имеет гипоперфузия, развивающаяся на фоне сосудистой коморбидности и усугубляющая внутриклеточный энергетический дефицит у пациентов с прогрессирующими формами рассеянного склероза [66, 69], что, возможно, усиливает процессы нейродегенерации и ускоряет атрофию мозга и, как следствие, инвалидизацию пациентов с РС. Все это позволяет предположить, что сосудистая коморбидность является одним из факторов, определяющих индивидуальную гетерогенность течения РС. Вторичная профилактика сосудистой коморбидности при РС, возможно, способна замедлять прогрессирование заболевания и улучшать долгосрочный исход, продлевая срок жизни пациентов с удовлетворительным качеством жизни.

Сосудистая коморбидность относится к модифицируемым факторами при РС, что делает

понимание данной проблемы со стороны врачей, осуществляющих лечение пациентов с РС, крайне важным. В проспективном исследовании [70] было продемонстрировано, что лечение метаболического синдрома у пациентов с РС уменьшало не только число новых Т2- и контрастных очагов по сравнению с контрольной группой, но и по сравнению с периодом до начала лечения метаболического синдрома у этой группы пациентов. Статины являются важным компонентом коррекции сосудистых факторов риска, однако данные об их влиянии на РС остаются противоречивыми. Целесообразно проведение крупных контролируемых исследований в этой области.

Необходимы дальнейшие исследования коморбидности при рассеянном склерозе, оценивающие влияние на течение, терапию и прогноз РС. В дальнейших исследованиях важно оценивать влияние коморбидности, развившейся до манифестации РС и после, подвергавшейся терапевтическому воздействию и нет. Целесообразно учитывать влияние возраста на течение сосудистой коморбидности и ее вклад в течение РС. Также необходимы исследования, оценивающие эффективность терапии ПИТРС у пациентов с сосудистой коморбидностью и без нее, и исследования, оценивающие влияние коморбидности на терапию ПИТРС. Исследование вопросов коморбидности позволит улучшить качество медицинской помощи пациентам с РС и расширить спектр доступных медицинских вмешательств для достижения лучших результатов в лечении РС.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment / J. Correale, M. I. Gaitan, M. C. Ysraelit, M. P. Fiol // *Brain*. – 2017. – Vol. 140, № 3. – P. 527–546. Doi: 10.1093/brain/aww258.
2. Langer-Gould A., Popat R. A., Huang S. M. et al. Clinical and Demographic Predictors of Long-term Disability

in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis // *Arch. Neurol.* – 2006. – Vol. 63, № 12. – P. 1686–1691.

3. Weinshenker B. G., Bass B., Rice G. P. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability // *Brain*. – 1989. – Vol. 112, Pt 1. – P. 133–146.

4. Marrie R. A., Rudick R., Horwitz R. et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74, № 13. – P. 1041–1047. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6b125.

5. Multiple sclerosis as a vascular disease / A. Minagar, W. Jy, J. J. Jimenez, J. S. Alexander // *Neurol. Res.* – 2006. – Vol. 28, № 3. – P. 230–235.

6. Sternberg Z., Leung C., Sternberg D. et al. The prevalence of the classical and non-classical cardiovascular risk factors in multiple sclerosis patients // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 104–111.

7. Palavra F., Marado D., Mascarenhas-Melo F. et al. New markers of early cardiovascular risk in multiple sclerosis patients: oxidized-LDL correlates with clinical staging // *Dis. Markers*. – 2013. – Vol. 34, № 5. – P. 341–348. Doi: 10.3233/DMA-130979.

8. Tettey P., Simpson S. Jr., Taylor B. et al. An adverse lipid profile is associated with disability and progression in disability, in people with MS // *Mult. Scler.* – 2014. – Vol. 20, № 13. – P. 1737–1744. Doi: 10.1177/1352458514533162. Epub 2014 May 14.

9. Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Mahfooz N. et al. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis // *J. Neuroinflammation*. – 2011. – Vol. 8. – P. 127. Doi: 10.1186/1742-2094-8-127.

10. Conway D. S., Thompson N. R., Cohen J. A. Influence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and obstructive lung disease on multiple sclerosis disease course // *Mult. Scler.* – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 277–285. Doi: 10.1177/1352458516650512. Epub 2016 Jul 11.

11. Roshanifefat H., Bahmanyar S., Hillert J. et al. Multiple sclerosis clinical course and cardiovascular disease risk – Swedish cohort study // *Eur. J. Neurol.* – 2014. – Vol. 21, № 11. – P. 1353–e88. Doi: 10.1111/ene.12518. Epub 2014 Jul 17.

12. Jadidi E., Mohammadi M., Moradi T. High risk of cardiovascular diseases after diagnosis of multiple sclerosis // *Mult. Scler.* – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1336–1340. Doi: 10.1177/1352458513475833. Epub 2013 Jan 30.

13. Increased risk of ischaemic stroke among patients with multiple sclerosis / C. H. Tseng, W. S. Huang, C. L. Lin, Y. J. Chang // *Eur. J. Neurol.* – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 500–506. Doi: 10.1111/ene.12598. Epub 2014 Nov 29.

14. Christiansen C. F., Christensen S., Farkas D. K. et al. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study // *Neuroepidemiology*. – 2010. – Vol. 35, № 4. – P. 267–274. Doi: 10.1159/000320245. Epub 2010 Sep 24.

15. Allen N. B., Lichtman J. H., Cohen H. W. et al. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients // *Neuroepidemiology*. – 2008. – Vol. 30, № 4. – P. 234–238. Doi: 10.1159/000128103. Epub 2008 Apr 25.

16. Chataway J., Schuerer N., Alsanousi A. et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, № 9936. – P. 2213–2221. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62242-4. Epub 2014 Mar 19.

17. Lanzillo R., Orefice G., Quarantelli M. et al. Atorvastatin combined to interferon to verify the efficacy (ACTIVE) in relapsing-remitting active multiple sclerosis patients: a longitudinal controlled trial of combination therapy // *Mult. Scler.* – 2010. – Vol. 16, № 4. – P. 450–454. Doi: 10.1177/1352458509358909. Epub 2010 Feb 11.

18. Togha M., Karvigh S. A., Nabavi M. et al. Simvastatin treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving interferon beta 1a: a double-blind randomized controlled trial // *Mult. Scler.* – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 848–854. Doi: 10.1177/1352458510369147. Epub 2010 May 20.
19. Kang J. H., Chen Y. H., Lin H. C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17, № 9. – P. 1215–1219. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02971.x. Epub 2010 Feb 23.
20. Kamm C. P., El-Koussy M., Humpert S. et al. Atorvastatin added to interferon β for relapsing multiple sclerosis: a randomized controlled trial // *J. Neurol.* – 2012. – Vol. 259, № 11. – P. 2401–2413. Doi: 10.1007/s00415-012-6513-7. Epub 2012 May 9.
21. Birnbaum G., Cree B., Altafullah I. et al. Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis // *Neurology.* – 2008. – Vol. 71, № 18. – P. 1390–1395. Doi: 10.1212/01.wnl.0000319698.40024.1c. Epub 2008 Jun 4.
21. Birnbaum G., Cree B., Altafullah I. et al. Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis // *Neurology.* – 2008. – Vol. 71, № 18. – P. 1390–1395. Doi: 10.1212/01.wnl.0000319698.40024.1c. Epub 2008 Jun 4.
22. Marrie R., Horwitz R., Cutter G. et al. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis // *Mult. Scler.* – 2008. – Vol. 14, № 8. – P. 1091–1098. Doi: 10.1177/1352458508092263.
23. Marrie R. A., Patten S. B., Tremlett H. et al. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: A population-based study // *Neurology.* – 2016. – Vol. 86, № 14. – P. 1279–1286. Doi: 10.1212/WNL.0000000000002481. Epub 2016 Mar 9.
24. Simpson R. J., McLean G., Guthrie B. et al. Physical and mental health comorbidity is common in people with multiple sclerosis: nationally representative cross-sectional population database analysis // *BMC Neurol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 128. Doi: 10.1186/1471-2377-14-128.
25. Kang J. H., Chen Y. H., Lin H. C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17, № 9. – P. 1215–1219. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02971.x.
26. Tettey P., Siejka D., Simpson S. Jr. et al. Frequency of Comorbidities and Their Association with Clinical Disability and Relapse in Multiple Sclerosis // *Neuroepidemiology.* – 2016. – Vol. 46, № 2. – P. 106–113. Doi: 10.1159/000442203.
27. Marrie R. A., Fisk J., Tremlett H. et al. Differing trends in the incidence of vascular comorbidity in MS and the general population // *Neurol. Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 120–128. Doi: 10.1212/CPJ.0000000000000230.
28. Marrie R. A., Cutter G., Tyry T. Substantial adverse association of visual and vascular comorbidities on visual disability in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1464–1471.
29. Neofidov N., Totolyan N., Shumilina M. et al. Arterial hypertension in patients with multiple sclerosis as a significant risk factor of disability progression // *ECTRIMS Online Library.* – 2018. – Oct 10. – P. 228257.
30. Chronic diseases in male veterans with multiple sclerosis / S. L. Lavela, T. R. Prohaska, S. Furner, F. M. Weaver // *Prev Chronic Dis.* – 2012. – Vol. 9. – P. E55.
31. Krötki O., Bloigu R., Ansakorpi H. et al. Neurological comorbidity and survival in multiple sclerosis // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 72–77. Doi: 10.1016/j.msard.2013.06.006. Epub 2013 Jul 18.
32. Marrie R. A., Yu B. N., Leung S. et al. Rising prevalence of vascular comorbidities in multiple sclerosis: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, and hyperlipidemia // *Mult. Scler.* – 2012. – Vol. 18, № 9. – P. 1310–1319. Epub 2012 Feb 10.
33. Chan D., Binks S., Nicholas J. M. et al. Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16, № 8. – P. 591–600. Doi: 10.1016/S1474-4422(17)30113-8. Epub 2017 Jun 7.
34. Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Horakova D. et al. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon- β treated patients following the first demyelinating event // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 84, № 11. – P. 1186–1191. Doi: 10.1136/jnnp-2012-304740. Epub 2013 Apr 17.
35. Giubilei F., Antonini G., Di Legge S. et al. Blood cholesterol and MRI activity in first clinical episode suggestive of multiple sclerosis // *Acta Neurol. Scand.* – 2002. – Vol. 106, № 2. – P. 109–112.
36. Sorensen P. S., Lycke J., Erälinna J. P. et al. Simvastatin as add-on therapy to interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (SIMCOMBIN study): a placebo-controlled randomised phase 4 trial // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10, № 8. – P. 691–701. Doi: 10.1016/S1474-4422(11)70144-2.
37. Marrie R., Horwitz R., Cutter G. et al. High frequency of adverse health behaviors in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* – 2009. – Vol. 15. – P. 105–113.
38. Slawta J. N., Wilcox A. R., McCubbin J. A. et al. Health behaviors, body composition, and coronary heart disease risk in women with multiple sclerosis // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2003. – Vol. 84. – P. 1823–1830.
39. Weight status in persons with multiple sclerosis: implications for mobility outcomes / L. A. Pilutti, D. Dlugonski, J. H. Pula, R. W. Motl // *J. Obes.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 868256.
40. Marrie R. A., Horwitz R. I., Cutter G. et al. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS // *Acta Neurol Scand.* – 2011. – Vol. 124. – P. 135–141.
41. Khurana S. R., Bamer A. M., Turner A. P. et al. The prevalence of overweight and obesity in veterans with multiple sclerosis // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2009. – Vol. 88, № 2. – P. 83–91.
42. Sioka C., Fotopoulos A., Georgiou A. et al. Body composition in ambulatory patients with multiple sclerosis // *J. Clin. Densitom.* – 2011. – Vol. 14, № 4. – P. 465–470.
43. Mähler A., Steiniger J., Bock M. et al. Is metabolic flexibility altered in multiple sclerosis patients? – *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. e43675.
44. Çomoğlu S., Yardimci S., Okçu Z. Body fat distribution and plasma lipid profiles of patients with multiple sclerosis // *Turk. J. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 34. – P. 43–48.
45. Allen N. B., Lichtman J. H., Cohen H. W. et al. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients // *Neuroepidemiology.* – 2008. – Vol. 30. – P. 234–238.
46. Pilutti L. A., McAuley E., Motl R. W. Weight status and disability in multiple sclerosis: an examination of bi-directional associations over a 24-month period // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 139–144.
47. Kalron A. Relationship of Obesity With Gait and Balance in People With Multiple Sclerosis // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2017. – Vol. 96, № 3. – P. 140–145. Doi: 10.1097/PHM.0000000000000552.
48. Parks N. E. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice // *J. Neurol. Sci.* – 2017. – Vol. 383. – P. 31–34.

49. Kvistad S. S., Myhr K. M., Holmøy T. et al. Body mass index influence interferon-beta treatment response in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* – 2015. – Vol. 288. – P. 92–97. Doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.09.008.
50. Nielsen N. M., Westergaard T., Frisch M. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study // *Arch. Neurol.* – 2006. – Vol. 63, № 7. – P. 1001–1004.
51. Barcellos L. F., Kamdar B. B., Ramsay P. P. et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5, № 11. – P. 924–931.
52. Laroni A., Calabrese M., Perini P. et al. Multiple sclerosis and autoimmune diseases: epidemiology and HLA-DR association in North-east Italy // *J. Neurol.* – 2006. – Vol. 253, № 5. – P. 636–639.
53. Nuyen J., Schellevis F. G., Satariano W. A. et al. Comorbidity was associated with neurologic and psychiatric diseases: a general practice-based controlled study // *J. Clin. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 59, № 12. – P. 1274–1284. Epub 2006 May 30.
54. Edwards L. J., Constantinescu C. S. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic // *Mult. Scler.* – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 575–581.
55. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in multiple sclerosis patients with significant disability / O. Pinhas-Hamiel, M. Livne, G. Harari, A. Achiron // *Eur. J. Neurol.* – 2015. – Vol. 22, № 9. – P. 1275–1279. Doi: 10.1111/ene.12738.
56. Fromont A., Biquet C., Rollot F. et al. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis // *J. Neurol.* – 2013. – Vol. 260, № 10. – P. 2629–2637. Doi: 10.1007/s00415-013-7041-9.
57. Oliveira S. R., Simão A. N., Kallaur A. P. et al. Disability in patients with multiple sclerosis: influence of insulin resistance, adiposity, and oxidative stress // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 268–273. Doi: 10.1016/j.nut.2013.08.001.
58. 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 // *Mult. Scler.* – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 855–861. Doi: 10.1177/1352458510369146.
59. Cheng X., Yu X., Ding Y. J. et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome // *Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 127. – P. 89–97.
60. Ramsaransing G. S., Fokkema M. R., Teelken A. et al. Plasma homocysteine levels in multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 77. – P. 189–192.
61. Aksungar F. B., Topkaya A. E., Yildiz Z. et al. Coagulation status and biochemical and inflammatory markers in multiple sclerosis // *J. Clin. Neurosci.* – 2008. – Vol. 15. – P. 393–397.
62. Horstman L. L., Jy W., Ahn Y. S. et al. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective // *J. Neuroinflammation.* – 2010. – Vol. 7. – P. 10. Published online 2010 Feb 3. Doi: 10.1186/1742-2094-7-10.
63. Minagar A., Jy W., Jimenez J. J. et al. Elevated plasma endothelial microparticles in multiple sclerosis // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56. – P. 1319–1324.
64. Acevedo A. R., Nava C., Arriada N. et al. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis // *Acta Neurol. Scand.* – 2000. – Vol. 101. – P. 85–88.
65. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 956. – P. 511–540. Doi: 10.1007/5584_2016_90.
66. Vascular aspects of multiple sclerosis / M. D'haeseleer, M. Cambron, L. Vanopdenbosch, J. De Keyser // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 657–666.
67. Alexander J. S., Zivadinov R., Maghzi A.-H. et al. Multiple sclerosis and cerebral endothelial dysfunction: Mechanisms // *Pathophysiology.* – 2011. – Vol. 18. – P. 3–12.
68. Спирина Н. Н., Спирин Н. Н., Фадеева О. А. и др. Рассеянный склероз и эндотелиальная дисфункция (обзор) // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуск.* – 2013. – Т. 113, № 10. – С. 32–42.
69. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment / J. Correale, M. I. Gaitan, M. C. Ysraelit, M. P. Fiol // *Brain.* – 2017. – Vol. 140, № 3. – P. 527–546. Doi: 10.1093/brain/aww258.
70. Negroiro L., Farez M. F., Correale J. Immunologic effects of meformin and pioglitazone treatment on metabolic syndrome and multiple sclerosis // *JAMA Neurol.* – 2016. – Vol. 73. – P. 520–528.

REFERENCES

- Correale J., Gaitan M. I., Ysraelit M. C., Fiol M. P. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain.* 2017 Mar 1;140(3):527–546. Doi: 10.1093/brain/aww258.
- Langer-Gould A., Popat R. A., Huang S. M., Cobb K., Fontoura P., Gould M. K., Nelson L. M. Clinical and Demographic Predictors of Long-term Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 2006 Dec;63(12):1686–1691.
- Weinshenker B. G., Bass B., Rice G. P., Noseworthy J., Carriere W., Baskerville J. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* 1989;112(Pt 1):133–146.
- Marrie R. A., Rudick R., Horwitz R., Cutter G., Tyry T., Campagnolo D., Vollmer T. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010 Mar 30;74(13):1041–1047. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6b125.
- Minagar A., Jy W., Jimenez J. J., Alexander J. S. Multiple sclerosis as a vascular disease. *Neurol Res.* 2006 Apr; 28(3):230–235.
- Sternberg Z., Leung C., Sternberg D., Li F., Karmon Y., Chadha K., Levy E. The prevalence of the classical and non-classical cardiovascular risk factors in multiple sclerosis patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013 Feb 1; 12(1):104–111.
- Palavra F., Marado D., Mascarenhas-Melo F., Sereno J., Teixeira-Lemos E., Nunes C. C., Gonçalves G., Teixeira F., Reis F. New markers of early cardiovascular risk in multiple sclerosis patients: oxidized-LDL correlates with clinical staging. *Dis Markers.* 2013;34(5):341–348. Doi: 10.3233/DMA-130979.
- Tettey P., Simpson S. Jr., Taylor B., Blizzard L., Ponsonby A. L., Dwyer T., Kostner K., Mei I. van der. An adverse lipid profile is associated with disability and progression in disability, in people with MS. *Mult Scler.* 2014 Nov;20(13):1737–1744. Doi: 10.1177/1352458514533162. Epub 2014 May 14.
- Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Mahfooz N., Carl E., Drake A., Schneider J., Teter B., Hussein S., Mehta B., Weiskopf M., Durfee J., Bergsland N., Ramanathan M. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2011 Oct 4;8:127. Doi: 10.1186/1742-2094-8-127.
- Conway D. S., Thompson N. R., Cohen J. A. Influence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and obstructive lung disease on multiple sclerosis disease course. *Mult Scler.* 2017 Feb;23(2):277–285. Doi: 10.1177/1352458516650512. Epub 2016 Jul 11.
- Roshanifefat H., Bahmanyar S., Hillert J., Olsson T., Montgomery S. Multiple sclerosis clinical course and cardiovascular disease risk – Swedish cohort study. *Eur J Neurol.*

- 2014 Nov;21(11):1353–e88. Doi: 10.1111/ene.12518. Epub 2014 Jul 17.
12. Jadidi E., Mohammadi M., Moradi T. High risk of cardiovascular diseases after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 Sep;19(10):1336–1340. Doi: 10.1177/1352458513475833. Epub 2013 Jan 30.
13. Tseng C. H., Huang W. S., Lin C. L., Chang Y. J. Increased risk of ischaemic stroke among patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015 Mar;22(3):500–506. Doi: 10.1111/ene.12598. Epub 2014 Nov 29.
14. Christiansen C. F., Christensen S., Farkas D. K., Miret M., Sorensen H. T., Pedersen L. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology.* 2010;35(4):267–274. Doi: 10.1159/000320245. Epub 2010 Sep 24.
15. Allen N. B., Lichtman J. H., Cohen H. W., Fang J., Brass L. M., Alderman M. H. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients. *Neuroepidemiology.* 2008;30(4):234–238. Doi: 10.1159/000128103. Epub 2008 Apr 25.
16. Chataway J., Schuerer N., Alsanousi A., Chan D., MacManus D., Hunter K., Anderson V., Bangham C. R., Clegg S., Nielsen C., Fox N. C., Wilkie D., Nicholas J. M., Calder V. L., Greenwood J., Frost C., Nicholas R. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2014 Jun 28;383(9936):2213–2221. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62242-4. Epub 2014 Mar 19.
17. Lanzillo R., Orefice G., Quarantelli M., Rinaldi C., Prinster A., Ventrella G., Spitaleri D., Lus G., Vacca G., Carotenuto B., Salvatore E., Brunetti A., Tedeschi G., Brescia Morra V. Atorvastatin combined to interferon to verify the efficacy (ACTIVE) in relapsing-remitting active multiple sclerosis patients: a longitudinal controlled trial of combination therapy. *Mult Scler.* 2010 Apr;16(4):450–454. Doi: 10.1177/1352458509358909. Epub 2010 Feb 11.
18. Togha M., Karvigh S. A., Nabavi M., Moghadam N. B., Harirchian M. H., Sahraian M. A., Enzevaei A., Nourian A., Ghanaati H., Firouznia K., Jannati A., Shekiba M. Simvastatin treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving interferon beta 1a: a double-blind randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2010 Jul;16(7):848–854. Doi: 10.1177/1352458510369147. Epub 2010 May 20.
19. Kang J. H., Chen Y. H., Lin H. C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study. *Eur J Neurol.* 2010 Sep;17(9):1215–1219. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02971.x. Epub 2010 Feb 23.
20. Kamm C. P., El-Koussy M., Humpert S., Findling O., von Bredow F., Burren Y., Schwegler G., Schött D., Donati F., Müller M., Goebels N., Müller F., Slotboom J., Tettenborn B., Kappos L., Naegelin Y., Mattle H. P. Atorvastatin added to interferon β for relapsing multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol.* 2012 Nov;259(11):2401–2413. Doi: 10.1007/s00415-012-6513-7. Epub 2012 May 9.
21. Birnbaum G., Cree B., Altafullah I., Zinser M., Reder A. T. Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2008 Oct 28;71(18):1390–1395. Doi: 10.1212/01.wnl.0000319698.40024.1c. Epub 2008 Jun 4.
22. Marrie R., Horwitz R., Cutter G., Tyry T., Campagnolo D., Vollmer T. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008 Sep;14(8):1091–1098. Doi: 10.1177/1352458508092263.
23. Marrie R. A., Patten S. B., Tremlett H., Wolfson C., Warren S., Svenson L. W., Jette N., Fisk J.; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology.* 2016 Apr 5;86(14):1279–1286. Doi: 10.1212/WNL.0000000000002481. Epub 2016 Mar 9.
24. Simpson R. J., McLean G., Guthrie B., Mair F., Mercer S. W. Physical and mental health comorbidity is common in people with multiple sclerosis: nationally representative cross-sectional population database analysis. *BMC Neurol.* 2014 Jun 13;14:128. Doi: 10.1186/1471-2377-14-128.
25. Kang J. H., Chen Y. H., Lin H. C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study. *Eur J Neurol.* 2010 Sep;17(9):1215–1219. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02971.x. Epub 2010 Feb 23.
26. Tettey P., Siejka D., Simpson S. Jr., Taylor B., Blizzard L., Ponsonby A. L., Dwyer T., van der Mei I. Frequency of Comorbidities and Their Association with Clinical Disability and Relapse in Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2016;46(2):106–113. Doi: 10.1159/000442203. Epub 2016 Jan 20.
27. Marrie R. A., Fisk J., Tremlett H., Wolfson C., Warren S., Blanchard J., Patten S. B.; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Differing trends in the incidence of vascular comorbidity in MS and the general population. *Neurol Clin Pract.* 2016 Apr;6(2):120–128. Doi: 10.1212/CPJ.0000000000000230.
28. Marrie R. A., Cutter G., Tyry T. Substantial adverse association of visual and vascular comorbidities on visual disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17:1464–1471.
29. Neofidov N., Totolyan N., Shumilina M., Skoromets A., Evdoshenko E. Arterial hypertension in patients with multiple sclerosis as a significant risk factor of disability progression. *ECTRIMS Online Library.* 2018 Oct 10;228257.
30. Lavela S. L., Prohaska T. R., Furner S., Weaver F. M. Chronic diseases in male veterans with multiple sclerosis. *Prev Chronic Dis.* 2012;9:E55. Epub 2012 Feb 9.
31. Krökki O., Bloigu R., Ansakorpi H., Reunanen M., Remes A. M. Neurological comorbidity and survival in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2014 Jan;3(1):72–77. Doi: 10.1016/j.msard.2013.06.006. Epub 2013 Jul 18.
32. Marrie R. A., Yu B. N., Leung S., Elliott L., Caetano P., Warren S., Wolfson C., Patten S. B., Svenson L. W., Tremlett H., Fisk J., Blanchard J. F.; CIHR Team in Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Rising prevalence of vascular comorbidities in multiple sclerosis: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. *Mult Scler.* 2012 Sep;18(9):1310–1319. Epub 2012 Feb 10.
33. Chan D., Binks S., Nicholas J. M., Frost C., Cardoso M. J., Ourself S., Wilkie D., Nicholas R., Chataway J. Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017 Aug;16(8):591–600. Doi: 10.1016/S1474-4422(17)30113-8. Epub 2017 Jun 7.
34. Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Horakova D., Havrdova E., Qu J., Shyh G., Lakota E., O'Connor K., Badgett D., Tamaño-Blanco M., Tyblova M., Hussein S., Bergsland N., Willis L., Krasensky J., Vaneckova M., Seidl Z., Ramanathan M. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon- β treated patients following the first demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Nov;84(11):1186–1191. Doi: 10.1136/jnnp-2012-304740. Epub 2013 Apr 17.
35. Giubilei F., Antonini G., Di Legge S., Sormani M. P., Pantano P., Antonini R., Sepe-Monti M., Caramia F., Pozzilli C. Blood cholesterol and MRI activity in first clinical episode suggestive of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2002 Aug;106(2):109–112.
36. Sorensen P. S., Lycke J., Erälinna J. P., Edland A., Wu X., Frederiksen J. L., Oturai A., Malmeström C., Stenager E., Sellebjerg F., Sondergaard H. B.; SIMCOMBIN study

- investigators. Simvastatin as add-on therapy to interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (SIMCOMBIN study): a placebo-controlled randomised phase 4 trial. *Lancet Neurol.* 2011 Aug;10(8):691–701. Doi: 10.1016/S1474-4422(11)70144-2.
37. Marrie R., Horwitz R., Cutter G., Tyry T., Campagnolo D., Vollmer T. High frequency of adverse health behaviors in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15:105–113.
38. Slawta J. N., Wilcox A. R., McCubbin J. A., Nalle D. J., Fox S. D., Anderson G. Health behaviors, body composition, and coronary heart disease risk in women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:1823–1830.
39. Pilutti L. A., Dlugonski D., Pula J. H., Motl R. W. Weight status in persons with multiple sclerosis: implications for mobility outcomes. *J Obes.* 2012;2012:868256.
40. Marrie R. A., Horwitz R. I., Cutter G., Tyry T., Vollmer T. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS. *Acta Neurol Scand.* 2011;124:135–141.
41. Khurana S. R., Bamer A. M., Turner A. P., Wadhvani R. V., Bowen J. D., Leipertz S. L. et al. The prevalence of overweight and obesity in veterans with multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009;88(2):83–91.
42. Sioka C., Fotopoulos A., Georgiou A., Papakonstantinou S., Pelidou S.-H., Kyritsis A. P. et al. Body composition in ambulatory patients with multiple sclerosis. *J Clin Densitom.* 2011;14(4):465–470.
43. Mähler A., Steiniger J., Bock M., Brandt A. U., Haas V., Boschmann M. et al. Is metabolic flexibility altered in multiple sclerosis patients? *PLoS ONE.* 2012;7(8):e43675.
44. Çomoğlu S., Yardimci S., Okçu Z. Body fat distribution and plasma lipid profiles of patients with multiple sclerosis. *Turk J Med Sci.* 2004;34:43–48.
45. Allen N. B., Lichtman J. H., Cohen H. W., Fang J., Brass L. M., Alderman M. H. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients. *Neuroepidemiology.* 2008;30:234–238.
46. Pilutti L. A., McAuley E., Motl R. W. Weight status and disability in multiple sclerosis: an examination of bidirectional associations over a 24-month period. *Mult Scler Relat Disord.* 2012;1(3):139–144.
47. Kalron A. Relationship of Obesity With Gait and Balance in People With Multiple Sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017 Mar;96(3):140–145. Doi: 10.1097/PHM.0000000000000552.
48. Parks N. E. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci.* 2017;383:31–34.
49. Kvistad S. S., Myhr K. M., Holmøy T., Šaltytė Benth J., Wergeland S., Beiske A. G., Bjerve K. S., Hovdal H., Lilleås F., Midgard R., Pedersen T., Bakke S. J., Michelsen A. E., Aukrust P., Ueland T., Sagen J. V., Torkildsen O. Body mass index influence interferon-beta treatment response in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2015 Nov 15;288:92–97. Doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.09.008. Epub 2015 Sep 26.
50. Nielsen N. M., Westergaard T., Frisch M. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Arch Neurol.* 2006 Jul;63(7):1001–1004.
51. Barcellos L. F., Kamdar B. B., Ramsay P. P., DeLoa C., Lincoln R. R., Caillier S., Schmidt S., Haines J. L., Pericak-Vance M. A., Oksenberg J. R., Hauser S. L. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006 Nov;5(11):924–931.
52. Laroni A., Calabrese M., Perini P., Albergoni M. P., Ranzato F., Tiberio M., Battistin L., Gallo P. Multiple sclerosis and autoimmune diseases: epidemiology and HLA-DR association in North-east Italy. *J Neurol.* 2006 May;253(5):636–639. Epub 2006 Mar 6.
53. Nuyen J., Schellevis F. G., Satariano W. A., Spreuwenberg P. M., Birkner M. D., van den Bos G. A., Groene-wegen P. P. Comorbidity was associated with neurologic and psychiatric diseases: a general practice-based controlled study. *J Clin Epidemiol.* 2006 Dec;59(12):1274–1284. Epub 2006 May 30.
54. Edwards L. J., Constantinescu C. S. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler.* 2004 Oct;10(5):575–581.
55. Pinhas-Hamiel O., Livne M., Harari G., Achiron A. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in multiple sclerosis patients with significant disability. *Eur J Neurol.* 2015 Sep;22(9):1275–1279. Doi: 10.1111/ene.12738. Epub 2015 May 14.
56. Fromont A., Binquet C., Rollot F., Despalins R., Weill A., Clerc L., Bonithon-Kopp C., Moreau T. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol.* 2013 Oct;260(10):2629–2637. Doi: 10.1007/s00415-013-7041-9. Epub 2013 Aug 2.
57. Oliveira S. R., Simão A. N., Kallaur A. P., de Almeida E. R., Morimoto H. K., Lopes J., Dichi I., Kaimen-Maciel D. R., Reiche E. M. Disability in patients with multiple sclerosis: influence of insulin resistance, adiposity, and oxidative stress. *Nutrition.* 2014 Mar;30(3):268–273. Doi: 10.1016/j.nut.2013.08.001.
58. Langer-Gould A., Albers K. B., Van Den Eeden S. K., Nelson L. M. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Send to Mult Scler.* 2010 Jul;16(7):855–861. Doi: 10.1177/1352458510369146. Epub 2010 May 12.
59. Cheng X., Yu X., Ding Y. J. et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol* 2008;127:89–97.
60. Ramsaransing G. S., Fokkema M. R., Teelken A. et al. Plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:189–192.
61. Aksungar F. B., Topkaya A. E., Yildiz Z. et al. Coagulation status and biochemical and inflammatory markers in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2008;15:393–397.
62. Horstman L. L., Jy W., Ahn Y. S., Zivadinov R., Maghzi A. H., Etemadifar M., Steven Alexander J., Minagar A. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective. *J Neuroinflammation.* 2010;7:10. Published online 2010 Feb 3. Doi: 10.1186/1742-2094-7-10.
63. Minagar A., Jy W., Jimenez J. J. et al. Elevated plasma endothelial microparticles in multiple sclerosis. *Neurology.* 2001;56:1319–1324.
64. Acevedo A. R., Nava C., Arriada N. et al. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2000;101:85–88.
65. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511–540. Doi: 10.1007/5584_2016_90.
66. D'haeseleer M., Cambron M., Vanopdenbosch L., De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2011;10:657–666.
67. Alexander J. S., Zivadinov R., Maghzi A.-H., Ganta V. C., Harris M. K., Minagar A. Multiple sclerosis and cerebral endothelial dysfunction: Mechanisms. *Pathophysiology.* 2011;18:3–12.
68. Spirina N. N., Spirin N. N., Fadeeva O. A., Shipova E. G., Boiko A. N. Rasseyanni skleroz i endotelial'naya disfunktsiya (obzor). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2013;113(10):32–42. (In Russ.).
69. Correale J., Gaita n M. I., Ysraelit M. C., Fiol M. P. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain.* 2017 Mar 1;140(3):527–546. Doi: 10.1093/brain/aww258.
70. Negroio L., Farez M. F., Correale J. Immunologic effects of meformin and pioglitazone treatment on metabolic syndrome and mulVple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2016;73:520–528.