

УДК 616.8

Гендерные и возрастные особенности коморбидности рассеянного склероза с депрессией

А.Е.Саакян

*Ереванский государственный медицинский университет
им.Мхитара Гераци, кафедра неврологии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: рассеянный склероз, фенотипы, депрессия, факторы риска, неврологический дефицит, качество жизни

Современные данные значительно расширили представления о роли иммунологических, воспалительных механизмов коморбидности рассеянного склероза (MS) с депрессий [6,15], однако число публикаций, как и аналитических обзоров, посвященных различным аспектам коморбидности MS с депрессией, прогрессивно нарастает [7,9,28,34]. Одним из приоритетных направлений в области изучения MS является выявление общности патогенетических механизмов, лежащих в основе коморбидности MS с депрессией [25,28]. Становится все более очевидным, что в основе развивающихся при MS депрессивных расстройств [19,26,31] лежат нарастающий процесс демиелинизации и аксональной дегенерации различных структур головного мозга, как и определенное сходство механизмов развития иммунных расстройств и нейровоспаления [10,29,37,38].

Целью исследования являлось изучение гендерных и возрастных особенностей коморбидности рассеянного склероза с депрессией, при различных фенотипах клинического течения MS, а также инфраструктуры взаимосвязей депрессии с неврологическим дефицитом и качеством жизни больных MS.

Материал и методы

В исследование было включено 115 больных с верифицированным диагнозом MS, среди них 43 мужчин (37,4%) – средний возраст $32,4 \pm 1,6$ лет, 72 женщины (62,6%) – средний возраст $32,7 \pm 1,1$ лет. Ремиттирующий-рецидивирующий фенотип MS (*Relapsing-remitting*, RRMS) выявлен у 52 больных, вторично-прогрессирующий (*Secondary progressive*, SPMS) – у 51. При диагностике MS основывались на данных анамнеза, неврологического осмотра и результатах дополнительных клинико-инструменталь-

ных исследований. Оценка уровня неврологического дефицита/инвалидности у больных проводилась с помощью шкалы “Expanded Disability Status Scale” (EDSS) [22]. Уровень качества жизни (КЖ) определяли с помощью опросника “Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument”, предназначенного для оценки КЖ больных MS [5,30]. Использован вариант опросника Physical Health Composite Score MSQOL-54. Для выявления депрессии тестирование пациентов проведено с помощью опросника Beck Depression Inventory (BDI).

Тип исследования. Обсервационное, неинвазивное проспективное.

Этические аспекты. Включение пациентов в исследование осуществлено с их информированного согласия. Этический аспект исследования был рассмотрен Комитетом по биоэтике ЕГМУ им.М.Гераци, который вынес решение о соответствии исследования требованиям этических норм.

Биостатистика. Для статистического анализа использованы следующие методы: корреляционный анализ (по Spearman и Pearson), линейная регрессия (Linear Regression). Показатели риска: Odds ratio (OR) и Relative Risk (RR) определяли с помощью модели множественной регрессии Cox. Оценка значимости различий исследуемых показателей проводилась в соответствии с *t*-критерием Стьюдента. Анализ проведен с помощью пакетов компьютерных программ: STATISTICA 6, GraphPad Prism 4, GraphPad Prism 5.

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что депрессия в большем проценте случаев выявлена у пациентов женского (75,0%), чем мужского пола (65,1%) (рис.1).

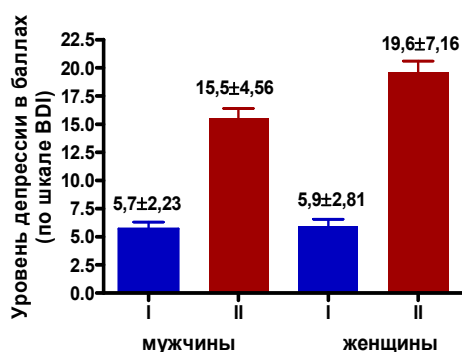


Рис.1. Результаты изучения депрессии у больных MS мужского и женского пола: I – депрессия не выявлена, II – наличие депрессии

Установлено, что среди пациентов женского пола риск развития депрессии при MS значительно выше (OR=1,570, RR=1,122), чем у мужчин (OR=0,719, RR=0,902) (табл.1).

Таблица 1

Гендерные особенности риска депрессии при рассеянном склерозе

ДЕПРЕССИЯ			
Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
мужчины			
0,719 0,340÷1,521	0,902 0,705÷1,154	0,252 0,174÷0,343	0,680 0,528÷0,809
женщины			
1,570 0,769÷3,202	1,112 0,946÷1,308	0,407 0,325÷0,493	0,695 0,542÷0,822

Установлено также, что у пациентов женского пола при RRMS фенотипе частота выявления депрессии значительно выше (74,2%), чем мужского (52,6%), что в меньшей степени проявляется у больных с SPMS (соответственно 70,5% и 64,7%). Выявлено, что риск развития депрессии при RRMS у женщин значительно выше, чем у мужчин. При SPMS риск развития депрессии у мужчин выше, чем у женщин (табл.2).

Таблица 2

Гендерные особенности риска развития депрессии у пациентов с различными типами рассеянного склероза

ДЕПРЕССИЯ			
Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
Ремиттирующий-рецидивирующий тип MS (RRMS)			
мужчины			
0,617 0,176÷1,517	0,758 0,466÷1,235	0,254 0,130÷0,421	0,600 0,386÷0,788
женщины			
1,553 0,554÷4,356	1,104 0,888÷1,371	0,329 0,227÷0,444	0,760 0,548÷0,906
Вторично-прогрессирующий тип MS (SPMS)			
мужчины			
1,681 0,466÷6,062	1,160 0,826÷1,628	0,309 0,176÷0,470	0,789 0,544÷0,939
женщины			
0,860 0,348÷2,127	0,958 0,741÷1,240	0,311 0,210÷0,427	0,655 0,456÷0,820

Интегральная оценка гендерных особенностей взаимосвязи депрессии с показателем неврологического дефицита/инвалидности (EDSS) свидетельствует о почти полной идентичности силы и статистической

значимости связи между изучаемыми клиническими показателями у больных MS мужского и женского пола (рис.2).

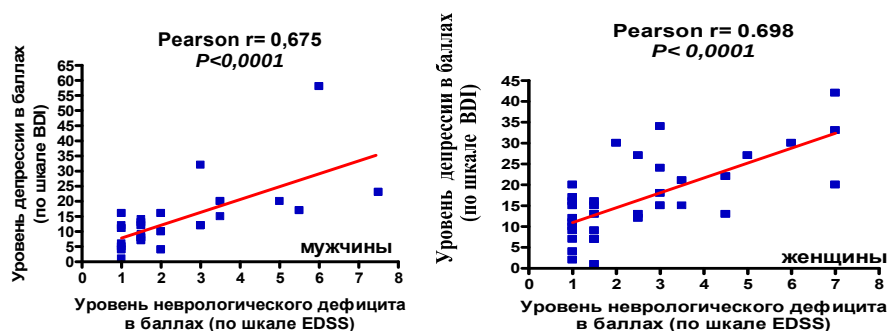


Рис.2. Корреляция показателей депрессии (BDI) и неврологического дефицита/инвалидности (EDSS) у больных MS различного пола

Установлено, что на фоне в целом пониженного уровня КЖ имеются лишь некоторые несущественные количественные различия по отдельным шкалам опросника MSQOL-54. Одновременно выявлено, что при RRMS у мужчин, за исключением показателей “активность/усталость” и “боль”, уровень остальных показателей КЖ существенно ниже, чем у женщин. При SPMS наблюдается иная картина, выражающаяся в том, что у пациентов мужского пола уровень показателей КЖ выше, чем у пациентов женского пола. В частности, это касается показателей “физическая функция”, “восприятие здоровья” и “сексуальная функция”.

При изучении гендерных особенностей взаимосвязи депрессии с различными показателями КЖ больных MS обнаружены как элементы общности, так и количественных различий. Так, в обоих случаях отсутствует статистически значимая отрицательная корреляция депрессии с показателем “истощение здоровья”. Выявлено, что корреляция депрессии с показателем “активность/усталость” более выражена и статистически значима у пациентов женского, чем мужского пола. У мужчин депрессия более выраженно коррелирует с показателем “восприятие здоровья”, чем у женщин (табл.3).

Основываясь на результатах популяционных и клинико-эпидемиологических исследований, свидетельствующих, что MS наиболее часто встречается среди лиц в возрасте 20-40 лет [8,35], и исходя из возрастного состава выборки обследованных больных, считали целесообразным условно выделить следующие возрастные группы: I группа – 18-30 лет (n=49, средний возраст $24,5 \pm 3,5$), II группа – 31-50 лет (n=52, средний возраст $40,1 \pm 7,6$).

Таблица 3

*Гендерные особенности взаимосвязи депрессии
с показателями качества жизни при рассеянном склерозе*

MSQOL-54	ДЕПРЕССИЯ			
	мужчины		женщины	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Физическая функция	-0,510	<0,001	-0,525	<0,0001
Восприятие здоровья	-0,685	<0,0001	-0,324	<0,01
Активность/усталость	-0,340	<0,05	-0,520	<0,0001
Роль физического	-0,449	<0,05	-0,616	<0,0001
Боль	-0,451	<0,01	-0,411	<0,001
Сексуальная функция	-0,370	<0,05	-0,362	<0,05
Социальная активность	-0,576	0,0001	-0,470	<0,001
Истощение здоровья	-0,127	>0,05	-0,214	>0,05

Установлено, что в I возрастной группе доминируют пациенты с RRMS (62%), у 34% больных выявлен SPMS. Во II возрастной в 54% случаев обнаружен SPMS, в 30% – RRMS. Выявлено, что депрессия примерно с одинаковой частотой выявляется у обследованных больных различных возрастных групп (соответственно 73,2% и 69,5%), между тем как уровень депрессии несколько выше у пациентов II группы (рис.3).

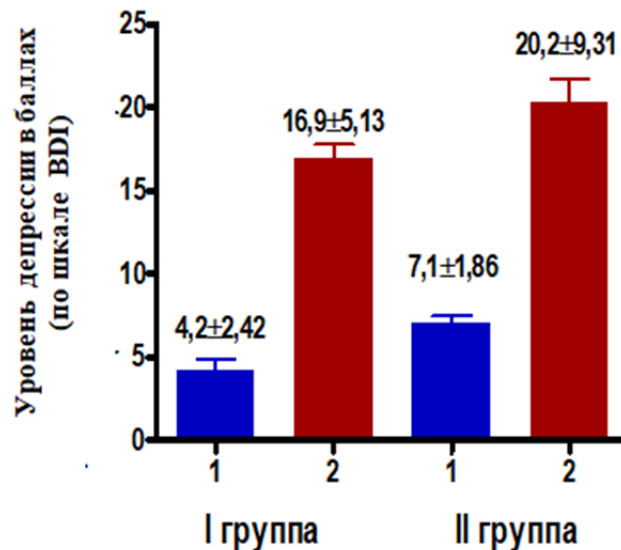


Рис.3. Результаты изучения депрессии у пациентов с MS различных возрастных групп: I – депрессия не выявлена, II – наличие депрессии

Установлено, что у больных MS I возрастной группы риск развития депрессии значительно выше (OR=1,5556, RR=1,145), чем II группы (OR=0,683, RR=0,859) (табл.4).

Таблица 4

Риск развития депрессии у пациентов с рассеянным склерозом различных возрастных групп

ДЕПРЕССИЯ			
Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
I группа (18-30 лет)			
1,556 0,743÷3,254	1,145 0,925÷1,415	0,330 0,244÷0,425	0,759 0,623÷0,865
II группа (31-50 лет)			
0,683 0,339÷1,377	0,859 0,640÷1,153	0,250 0,168÷0,346	0,672 0,540÷0,786

Выявлено, что при RRMS уровень риска развития депрессии у пациентов I возрастной группы значительно выше, чем II, причем при SPMS существенных межгрупповых различий в уровне указанных показателей не выявлено (табл.5).

Обращает на себя внимание то, что в исследуемых возрастных группах депрессия положительно статистически значимо коррелирует с показателем неврологического дефицита/инвалидности (по EDSS), что проявляется несколько более выражено у пациентов II группы (рис.4).

Таблица 5

Риск развития депрессии у пациентов I и II групп с различными типами рассеянного склероза

ДЕПРЕССИЯ			
Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
Ремиттирующий-рецидивирующий тип MS (RRMS)			
I группа (18 -30 лет)			
2,683 0,931÷7,729	1,348 1,003÷1,812	0,434 0,298÷0,577	0,777 0,577÷0,913
II группа (31-50 лет)			
0,471 0,221÷2,356	0,556 0,246÷1,303	0,117 0,033÷0,274	0,724 0,527÷0,872
Вторично-прогрессирующий тип MS (SPMS)			
I группа (18 -30 лет)			
1,167 0,380÷3,575	1,050 0,742÷1,485	0,291 0,169÷0,440	0,739 0,516÷0,897
II группа (31-50 лет)			
0,900 0,341÷2,369	0,964 0,688÷1,351	0,346 0,219÷0,490	0,629 0,423÷0,806

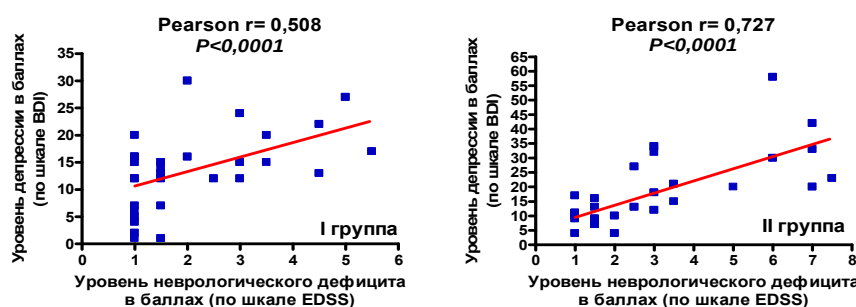


Рис.4. Сравнительная оценка взаимосвязи показателей неврологического дефицита/инвалидности и депрессии у больных MS различных возрастных групп

Установлено, что на фоне в целом пониженного уровня КЖ пациентов обследованных возрастных групп по опроснику MSQOL-54 выявлены лишь некоторые различия в уровне различных показателей, характеризующих физический и психический компоненты КЖ. Обращает на себя внимание, что примерно аналогичная картина показателей физического и психического компонентов выявлена при изучении КЖ пациентов I и II групп, страдающих RRMS и SPMS. Дальнейшие исследования показали, что у больных I группы депрессия отрицательно и статистически значимо выраженно коррелирует с показателем “роль физического”, между тем как у пациентов II группы корреляция между указанными показателями не выявлена. У больных II группы депрессия отрицательно коррелирует с показателем “физическая функция”, что проявляется в значительно меньшей степени, чем у пациентов I группы. Существенно, что у больных I группы показатель “сексуальная функция” выраженно отрицательно коррелирует с депрессией, что не наблюдается у пациентов II группы. Как следует из представленных данных, возрастные особенности взаимосвязи депрессии выявлены и в отношении других показателей качества жизни больных MS (табл.6).

Таблица 6

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи депрессии с показателями физического и психического компонентов качества жизни больных рассеянным склерозом различных возрастных групп

MSQOL-54	ДЕПРЕССИЯ			
	I группа		II группа	
	r	P	r	P
Физическая функция	-0,393	<0,05	-0,745	<0,0001
Восприятие здоровья	-0,509	<0,0001	-0,372	<0,01
Активность/усталость	-0,314	<0,05	-0,573	<0,0001
Роль физического	-0,748	<0,0001	-0,089	>0,05
Боль	-0,335	<0,05	-0,456	<0,001
Сексуальная функция	-0,623	<0,0001	-0,244	>0,05
Социальная активность	-0,480	0,001	-0,539	<0,0001
Истощение здоровья	-0,193	>0,05	-0,249	>0,05

Таким образом, при изучении коморбидности депрессии выявлены следующие гендерные особенности. Депрессия при RRMS в большем проценте случаев выявлена у женщин, чем мужчин, что в меньшей степени проявляется при SPMS. Риск развития депрессии у женщин при RRMS значительно выше, чем у мужчин, между тем как при SPMS выявлена противоположная картина. Установлена идентичность силы и статистической значимости положительной корреляционной связи депрессии с показателем EDSS у больных MS мужского и женского пола. Проведенный анализ не выявил достаточно существенных гендерных различий в уровне и характере инфраструктуры связей показателей КЖ, процентном распределении больных по уровню неврологического дефицита/инвалидности и продолжительности заболевания.

Полученные данные прежде всего представляют определенный интерес, учитывая, что в обследованной выборке больных с MS преобладали пациенты женского пола (62,6%), что созвучно с современными данными, свидетельствующими о том, что MS чаще встречается у женщин [2,20,27], а соотношение частоты заболеваемости MS среди женщин прогрессивно нарастает [4,17,18,21]. Так, согласно данным эпидемиологической оценки MS в Европе, распространенность MS выше среди женщин, а соотношение женщин и мужчин составляет примерно 2,0 [33]. Выявлено, что распространенность MS в шведской популяции в расчете на 100 000 населения составляла 188.9 случаев, при этом число женщин составляло 263.6, мужчин – 113.4 (соотношение 2,35:1) [1]. Ретроспективный анализ пациентов с MS, поступивших в неврологическое отделение в период с 1979 по 2008гг. выявил соотношение женщин к мужчинам равным 1,6:1 [23]. По мнению исследователей, среди факторов риска коморбидности MS с депрессией, наряду с расстройством функций лимбической системы, активацией микроглии в гиппокампе [7,14], существенную роль играет пол – женский [32]. Считают, что инновационные технологии могут способствовать дальнейшему изучению экологических, генетических и иммунологических механизмов, лежащих в основе различных проявлений гендерных особенностей при MS [3,11,12,13].

Результаты изучения коморбидности MS с депрессией у больных MS различных возрастных групп в первую очередь представляют интерес в связи с тем, что, согласно результатам популяционных и клинико-эпидемиологических исследований, MS наиболее часто встречается среди лиц в возрасте 20-40 лет [8,35]. В частности, согласно результатам проведенного исследования, у пациентов возрастной группы 18-30 лет риск развития депрессии значительно выше – OR=1,556, чем в группе 31-50 лет – OR=0,683. Обращает на себя внимание, что у пациентов I группы, страдающих RRMS, риск развития депрессии значительно выше (OR=2,681), чем II группы (OR=0,471). Существенно, что при SPMS межгрупповых различий в уровне риска развития депрессии не выявлено. Интер-

претация причин подобной зависимости степени риска развития депрессии при различных типах течения MS, выявленных и при изучении гендерных особенностей, может быть проведена не только с учетом данных о возрастных особенностях течения клинических типов MS [36], но и, что особенно важно, современных представлений о наличии существенных различий в иммунологических и воспалительных механизмах патогенеза и прогрессирования RRMS и SPMS [16,24].

Поступила 07.08.20

Ղեպրեսիայով ուղեկցվող համակցված ցրված սկլերոզի գենդերային և տարիքային առանձնահատկությունները

Ա. Ե. Սահակյան

Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել ղեպրեսիայով (ընկճախտով) ուղեկցվող համակցված ցրված սկլերոզի (կարծրախտի) գենդերային և տարիքային առանձնահատկությունները: Հետազոտվել է 115 հիվանդ, որոնցից 43-ը տղամարդիկ են, 72-ը՝ կանայք: Պարզվել է, որ ցրված սկլերոզով հիվանդ իգական սեռի պացիենտների շրջանում ղեպրեսիայի զարգացման ռիսկը էականորեն ավելի բարձր է ($OR=1,570$), քան տղամարդկանց մոտ ($OR=0,719$): Հիվանդության ռեմիտվող-ռեցիդիվող (RRMS) տեսակի կլինիկական ընթացքում ղեպրեսիայի զարգացման ռիսկը կանանց մոտ էականորեն ավելի բարձր է, քան տղամարդկանց մոտ, իսկ երկրորդային-պրոգրեսիվող (SPMS) տեսակի դեպքում հաստատվել է տրամագծորեն հակառակ պատկերը: Ցրված սկլերոզով հիվանդների մոտ ղեպրեսիայի փոխկապակցվածությունը «Կյանք/ որակ» առանձին ցուցանիշների հետ՝ կախված գենդերային առանձնահատկություններից, ուսումնասիրությամբ հայտնաբերվել են ինչպես կենսակարգի որակի, այնպես էլ քանակական տարբերություններ: Հաստատվել է, որ RRMS տեսակի դեպքում ղեպրեսիայի զարգացման հավանականությունը 18-30 տարիքային խմբում ակնհայտ գերազանցում է ($OR=2,681$) 31-50 տարիքային խմբին ($OR=0,471$): Հատկանշական է, որ վիճակագրորեն դրական է փոխկապակցվում (կոռելյացվում) ներոլոգիական դեֆիցիտ/հաշմանդամություն ցուցանիշը (ըստ EDSS-ի), որն ի հայտ է գալիս և որոշակիորեն արտահայտվում առավել ավագ տարիքային խմբում (31-50 տարեկան): Ցրված սկլերոզի տարբեր ֆենոտիպերի (RRMS, SPMS) դեպքերում ղեպրեսիայի զարգացման ռիսկի գենդերային և տարիքային առանձնահատկությունների բացահայտումն ընդհանուր առմամբ լայնացնում է ղեպրեսիայով ուղեկցվող համակցված ցրված

սկզբնական ժամանակակից պատկերացումների առանձին ասպեկտները:

Gender and Age Peculiarities in Comorbidity at Diagnosis of Multiple Sclerosis Associated with Depression

A. Ye. Sahakyan

The aim of the research is to study the gender and age peculiarities of comorbidity in multiple sclerosis (MS) associated with depression. The study included 115 patients with confirmed diagnosis of MS; among them, there were 43 men and 72 women. It was found that among female patients, the risk of developing depression of MS was significantly higher ($OR = 1.570$) than in men ($OR = 0.719$). With relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), the risk of developing depression in women is significantly higher than in men, while in the secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) an opposite picture is revealed. When studying the gender characteristics of the relationship between depression and various QOL indicators in MS patients, both elements of commonality and quantitative differences were found. It was found that with RRMS, the risk of developing depression in the age group of 18-30 years old significantly exceeds ($OR = 2.681$) the values identified in the group of patients aged 31-50 years ($OR = 0.471$). It is significant that, according to statistics, depression positively and significantly correlates with the indicator of neurological deficit/disability (according to Expanded Disability Status Scale (EDSS)), which is somewhat more pronounced in patients of the older age group (31-50 years). It was revealed that gender and age peculiarities have an effect on developing depression in different MS phenotypes (RRMS, SPMS).

Литература

1. Ahlgren C., Odén A., Lycke J. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler.*, 2011 Aug., 17(8):901-908. doi: 10.1177/1352458511403794. Epub, 2011 Apr. 1.
2. Alonso A., Hernán M. A. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 2008, 71:129-135.
3. Bashinskaya V. V., Kulakova O. G., Boyko A. N. et al. A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum Genet.*, 2015, 134(11-12):1143-1162.
4. Battaglia M. A., Bezzini D. Estimated prevalence of multiple sclerosis in Italy in 2015. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2017 Mar., 38(3):473-479. DOI: 10.1007/s10072-016-2801-9
5. Baumstarck K., Pelletier J., Boucekine M. et al. Predictors of quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study. *Rev Neurol., Paris*, 2015, 171(2):173-180.

6. Boeschoten R. E., Braamse A. M., Beekman A. T. et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.*, 2017, 372:331-341.
7. Colasanti A., Guo Q., Giannetti P. et al. Hippocampal Neuroinflammation, Functional Connectivity and Depressive Symptoms in Multiple Sclerosis. *Biol Psychiatry*, 2016 Jul, 1;80(1):62-72. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.022. Epub, 2015 Dec. 5.
8. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*, 2008, 372:1502-1517.
9. Corallo F., Lo Buono V., Genovese R. et al. A complex relation between depression and multiple sclerosis: a descriptive review. *Neurol Sci.*, 2019 Aug., 40(8):1551-1558. doi: 10.1007/s10072-019-03889-
10. Gold S. M., Irwin M. R. Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Immunol. Allergy Clin., North Am.*, 2009, vol. 29, p. 309-320.
11. Greer J. M., Mc Combe P. A. Role of gender in multiple sclerosis: clinical effects and potential molecular mechanisms. *J Neuroimmunol*, 2011 May, 234(1-2):7-18. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.03.003. Epub, 2011 Apr. 7.
12. Handel A. E., Handunnetthi L., Giovannoni G. et al. Genetic and environmental factors and the distribution of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.*, 2010 Sep, 17(9):1210-1214. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03003.x
13. Harbo H. F., Gold R., Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.*, 2013 Jul., 6(4): 237–248. doi: 10.1177/1756285613488434
14. Hickman S., Izzy S., Sen P. et al. Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci.*, 2018, 21(10):1359-1369.
15. Hurley L. L., Tizabi Y. Neuroinflammation, neurodegeneration, and depression. *Neurotoxicity Research*, 2013 Feb., 23(2):131-144. DOI: 10.1007/s12640-012-9348-1
16. Iwanowski P., Losy J. Immunological differences between classical phenotypes of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.*, 2015, 349:10-14.
17. Jalkanen A., Alanen A. and Airas, Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler.*, 2010, 16: 950–955.
18. Jobin C., Larochelle C., Parpal H., Coyle P. and Duquette P. Gender issues in multiple sclerosis: an update. *Womens Health, Lond. Engl.*, 2010, 6: 797–820.
19. Johansson S., Gottberg K., Kierkegaard M. Variations in and predictors of the occurrence of depressive symptoms and mood symptoms in multiple sclerosis: a longitudinal two-year study. *BMC Neurol.*, 2016, 16:32-41.
20. Kalincik T., Vivek V., Jokubaitis V. et al. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain.*, 2013, 136:3609-3617.
21. Koch-Henriksen N. and Sorensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.*, 2010, 9: 520–532.
22. Kurtzke J. F. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology*, 1961, 11:686-694.
23. Koutsouraki E., Fotakidou A., Kalatha T., Baloyannis S. Epidemiologic Data of Multiple Sclerosis in Northern Greece during the Last Thirty Years (1979-2008). *American Journal of Epidemiology and Infectious Disease*, 2013, 1(1):1-7. doi: 10.12691/ajeid-1-1-1
24. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol.*, 2018, 9: 3116. Published online, 2019 Jan., 10. doi: 10.3389/fimmu.2018.03116
25. Lebrun C., Cohen M. Depression in multiple sclerosis. *Rev Neurol.*, 2009, 165 (Suppl 4): p.156-162.
26. Leonavicius R., Adomaitiene A., Leskauskas D. The relationships between depression and life activities and well-being of multiple sclerosis patients. *Cent Eur J Med.*, 2011, 6:652-661.
27. Marie R. A., Patten S. B., Tremlett H. et al. 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.
28. Moore P., Hirst C., Harding K. E. et al. Multiple sclerosis relapses and depression. *J Psychosom Res.*, 2012, 73 (4): 272-276.

-
29. Nigro S., Passamonti L., Riccelli R., Toschi N., Rocca F., Valentino P., Nisticò R., Fera F., Quattrone A. Structural ‘connectomic’ alterations in the limbic system of multiple sclerosis patients with major depression. *Mult Scler J.*, 2015, 21(8):1003–1012.
 30. Opava J. A., Jaracz K., Broła W. Quality of life in multiple sclerosis *J Med Life*, 2010, 3(4):352-358.
 31. Patten S. B., Beck C. A., Williams J. V., Barbui C., Metz L. M. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*, 2003 Dec 9, 61(11):1524-7.
 32. Patten S. B., Marrie R. A., Carta M. G. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*, 2017 Oct., 29(5):463-472. doi: 10.1080/09540261.2017.1322555
 33. Pugliatti M., Rosati G., Carton H. et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.*, 2006 Jul., 13(7):700-722.
 34. Riccelli R., Passamonti L., Cerasa A., Nigro S., Cavalli S. M., Chiriaco C. et al. Individual differences in depression are associated with abnormal function of the limbic system in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*, 2016, 22(8):1094–1105.
 35. Storm van's Gravesande K. Besonderheiten der multiplen Sklerose im Kindes- und Jugendalter. *Pädiatrie & Pädologie*, 2015, 50:74-77.
 36. Scafari A., Lederer C., Daumer M. et al. The relationship of age with the clinical phenotype in multiple sclerosis. *Mult Scler.*, 2016 Nov., 22(13):1750-1758.
 37. Tarrants M., Oleen-Burkey M., Castelli-Haley J., Lage M. J. The Impact of Comorbid Depression on Adherence to Therapy for Multiple Sclerosis. *Mult Scler International*, 2011, 2011:271321. doi:10.1155/2011/271321
 38. Vattakatuchery J. J., Rickards H., Cavanna A. E. Pathogenic mechanisms of depression in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry ClinNeurosci*, 2011, 23 (3): 261-276.