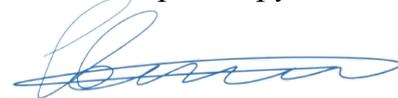


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Светличная Анастасия Владимировна

**Распространение идиопатических воспалительных демиелинизирующих  
заболеваний центральной нервной системы в Российской Федерации и их  
профилактика**

3.2.2. Эпидемиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Вязовиченко Юрий Евгеньевич

Москва – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Исторический аспект изучения рассеянного склероза и демиелинизирующих заболеваний .....	16
1.2 Виды демиелинизирующих заболеваний с неустановленной этиологией.....	19
1.3 Факторы риска возникновения демиелинизирующих заболеваний .....	25
1.3.1 Генетические факторы риска .....	25
1.3.2 Женский пол, как фактор риска .....	28
1.4 Инфекционные заболевания.....	29
1.4.1 Географический фактор риска. Как место проживания может влиять на риск возникновения рассеянного склероза.....	32
1.4.2 Влияние профессиональных факторов риска на риск возникновения рассеянного склероза .....	33
1.4.3 Другие факторы риска .....	34
1.5 Ранняя диагностика заболевания как профилактика частых обострений и ранней инвалидности у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями .....	37
1.6 Важность дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний и назначение адекватной терапии в качестве профилактики инвалидности .....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	41
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.....	52

3.1 Заболеваемость	идиопатическими	воспалительными	
демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы и			
рассеянным склерозом в Российской Федерации среди совокупного, взрослого			
населения и детей от 0 до 14 и от 15 до 17 лет.....			
			52
3.2 Распространенность	идиопатическими	воспалительными	
демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы и			
рассеянным склерозом в Российской Федерации среди совокупного, взрослого			
населения и детей от 0 до 14 и от 15 до 17 лет.....			
			67
3.3 Смертность от рассеянного склероза в Российской Федерации среди			
совокупного, взрослого населения и детей от 0 до 14 и от 15 до 17 лет .....			
			81
3.4 Тенденции формирования инвалидности вследствие рассеянного склероза			
в Москве .....			
			91
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ НА			
ВОЗНИКНОВЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА .....			
			99
4.1 Корреляционный анализ по данным официальной статистической			
отчетности о связи заболеваемости корью, краснухой, эпидемическим			
паротитом и инфекционным мононуклеозом с заболеваемостью рассеянным			
склерозом.....			
			99
4.2 Оценка значимости возможных факторов риска, определяющих			
заболеваемость рассеянным склерозом в Российской Федерации в			
исследовании «случай-контроль» .....			
			106
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ			
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕР ПРОФИЛАКТИКИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ			
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ			
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В			
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ .....			
			115
5.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза и			
оптиконейромиелита Девика.....			
			115

5.2 Оценка и основные направления совершенствования мер профилактики идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы.....	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	138
ВЫВОДЫ .....	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	148
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	149
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	152
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	174

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания (ИВДЗ) – обширная и неоднородная группа заболеваний, объединенная общими механизмами патоморфологии в виде мультифокального поражения миелиновой оболочки, вследствие аутоиммунной реакции без однозначно установленной этиологии [77].

Несмотря на большое количество нозологических единиц в группе ИВДЗ, на рассеянный склероз (РС) приходится большинство случаев заболеваний, что и делает его изучение особенно актуальным. В мире насчитывается около 3 миллионов больных РС, в России более 100 тысяч больных с демиелинизирующими заболеваниями и около 90 с рассеянным склерозом и за последние десятилетия отмечен рост заболеваемости [10]. РС поражает в основном молодых людей трудоспособного возраста, ведет к ранней инвалидизации и смерти, в связи с чем является важной медико – социальной проблемой. Лечебно-профилактическая помощь таким больным требует серьезных финансовых затрат со стороны государства, так как социальные издержки при РС выше, чем у пациентов с инсультом или болезнью Альцгеймера из – за высокой продолжительности болезни, высокой стоимостью терапии и реабилитации таких пациентов [28, 71, 121].

В настоящее время предполагается мультифакториальная этиология, к которой относят: генетические факторы, инфекционные агенты, иммунные нарушения, регион проживания. Активно изучается влияние микробиоты на этиологию и течение РС [141]. Ряд исследований подтверждает связь распространенности РС на территории с неблагоприятной экологией. Предположительно, в этиологии РС участвуют три типа этиологических факторов: классические генетические факторы, эпигенетические и спонтанные генетические изменения, а также внешние факторы [131]. Корректировке

подлежат только внешние факторы риска и мероприятия, направленные на их устранение, которые могут способствовать снижению заболеваемости и предотвращению появления новых случаев. Сложность в изучении РС заключается в наличии большого количества факторов, взаимодействующих между собой, и не позволяющие предугадать возникновение заболевания.

В настоящее время ведется активный поиск новых методов лечения: от разработки новых лекарственных препаратов до трансплантации костного мозга [151]. Часто заболевание диагностируется поздно, нет специфических клинических признаков, которые позволят диагностировать РС на ранних стадиях симптоматики. Неврологи отмечают, что на современном этапе изучения этиологии и патогенеза профилактика РС практически невозможна.

Всемирная организация здравоохранения и Международная Федерация РС уделяет большое внимание описательной эпидемиологии рассеянного склероза во всем мире. Сгруппированные ими данные о заболеваемости и распространенности РС нашли отражение в следующих документах: Atlas multiple sclerosis resources in the world (2008) [98], Atlas of MS (2013) [97] и Atlas of MS – Epidemiology report (2020) [140]. Где ВОЗ выделяет три географических зоны, которые отличаются распространенностью случаев РС на 100 тысяч населения. Согласно этой классификации РФ, относится к стране со средним риском возникновения данного заболевания, где распространенность РС в различных субъектах неоднородна: одни относятся к зоне высокого риска (Новосибирская область, город Санкт-Петербург), другие к зоне низкого (Якутия, Северо-Кавказский и южные регионы страны).

По данным литературы, около 20 лет назад на долю РС приходилось около 90% всех ИВДЗ [68], на данный момент это уже около 75% [63], что показывает необходимость детального изучения более редких форм ИВДЗ, таких как оптикомиелит Девика, концентрический склероз Бало, острый поперечный миелит и других заболеваний.

Таким образом, решение проблемы по изучению РС и других ИВДЗ, и их профилактики актуально в рамках научного направления, как эпидемиология неинфекционных заболеваний.

### **Степень разработанности темы исследования**

Рассеянному склерозу уделяется значительное внимание в структуре заболеваний нервной системы во всем мире и в России. В частности, за последние годы было опубликовано множество кандидатских научных работ и публикаций по специальности; неврология, посвященных эпидемиологии РС в различных регионах страны. В частности, на данный момент с 1997 по настоящее время проводится проспективное исследование по изучению тенденций эпидемиологии и клиники РС в регионах РФ. В исследовании использовалась анкета, созданная в Норвежской академии наук и письменности в 1997 г. [130], переведенная на русский язык и дополненная сотрудниками кафедры неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Были выявлены общие закономерности в распространении заболеваемости и факторах риска. Так, соотношение женщин и мужчин среди больных составило примерно 2:1. Большинство заболевших принадлежали к возрастной группе 30 – 39 лет. Была выявлена взаимосвязь между перенесенными инфекциями (хронический тонзиллит, вирус герпеса, корь и краснуха), характером питания (преобладание в рационе животных жиров) и экологически неблагоприятной обстановкой в месте проживания. Были проведены обзоры мировой литературы за последние несколько лет, посвященные проблеме этиологии и патогенеза РС и участия в нем герпес-вирусов [125, 196].

При этом в отечественной литературе сведения о эпидемиологии РС и других ИВДЗ в масштабах Российской Федерации предоставлены в недостаточном объеме для оценки уровня распространенности, прогнозирования заболеваемости, оптимизации оказания лечебной помощи и прогнозирования

возможных мер профилактики. В доступной литературе мы не нашли исследований, направленных на выявление факторов риска ИВДЗ, помимо РС.

В данной работе впервые будет описана эпидемиология ИВДЗ на примере РС, а также даны характеристики групп риска для разработки мероприятий, направленных на профилактику данных заболеваний. Для оценки прогноза заболеваемости РС и других ИВДЗ будет создана математическая модель и впервые использованы методы математической эпидемиологии для определения структуры эпидемического процесса РС и других ИВДЗ для определения прироста заболеваемости, возможной сезонности и других показателей.

### **Цель и задачи исследования**

Изучить распространение идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы в Российской Федерации и предложить совершенствование мер их профилактики.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Провести анализ заболеваемости, распространённости и смертности от идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы среди различных групп населения в Российской Федерации и в ее субъектах.

2. Провести сравнительный анализ заболеваемости рассеянным склерозом и некоторыми инфекционными заболеваниями среди различных групп населения в Российской Федерации.

3. Оценить значимость возможных факторов риска возникновения рассеянного склероза, определяющих заболеваемость в Российской Федерации.

4. Выявить клинико-эпидемиологические особенности идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы по результатам выборочного исследования.

5. Предложить и обосновать основные направления по совершенствованию мер профилактики идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы.

### **Научная новизна**

Дана комплексная характеристика эпидемиологических проявлений идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы в Российской Федерации, в федеральных округах и субъектах федерации. Показано, что для демиелинизирующих заболеваний характерно повышение заболеваемости и распространенности, при одновременном снижении смертности в субъектах федерации.

Дана медико-социальная характеристика больных с инвалидностью вследствие рассеянного склероза. Наблюдается снижение впервые и повторно установленной инвалидности. Среди них преобладают инвалиды третьей группы, с тенденцией дальнейшего роста, при одновременном снижении показателя для первой и второй групп. Наибольшее количество инвалидности регистрируется у трудоспособного населения.

Выявлено влияние ряда инфекционных агентов на риск возникновения рассеянного склероза. Наибольшее значение, по результатам исследований, имеют случаи коревой инфекции, инфекционного мононуклеоза, герпетической инфекцией 1 типа и хронического тонзиллита. Наряду с инфекционными заболеваниями, значимое воздействие оказывало курение, травмы головы и отравления вредными веществами.

Обоснованы три уровня профилактики идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы с целью снижения показателя заболеваемости, инвалидности и смертности от демиелинизирующих заболеваний. Показана необходимость создания регистра пациентов с идиопатическими воспалительными демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты изучения заболеваемости, распространённости и смертности от идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы в федеральных округах и субъектах федерации позволят планировать распределение необходимых средств на терапию в зависимости от уровня показателей в регионе.

Проведенный анализ инвалидности показывает важность проведения полного спектра необходимого патогенетического лечения, для поддержания трудоспособности населения, так как абсолютное большинство инвалидов с рассеянным склерозом регистрируется среди лиц молодого возраста.

Установлено, что инфекционные заболевания играют одну из главных ролей в формировании внешнего фактора риска возникновения рассеянного склероза. Это подчеркивает важность их вакцинопрофилактики.

Разработана многоэтапная программа профилактики идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы в рамках трех уровней профилактики. Обосновано проведение мероприятий на каждом уровне, что позволит снизить бремя демиелинизирующих заболеваний в Российской Федерации.

Показана необходимость создания регистра демиелинизирующих заболеваний и пациентов с радиологически изолированным синдромом, в виде отдельной группы. В такой ситуации пациентам также рекомендованы профилактическая МРТ-диагностика в целях своевременного выявления демиелинизирующего заболевания.

Обоснована необходимость проведения дополнительного обучения врачей всех специальностей с целью их ориентации на направление пациентов с признаками демиелинизирующего заболевания к специалистам в профильные организации.

## **Методология и методы исследования**

Структура диссертационного исследования кандидатской диссертации построена с учетом предварительного анализа литературных данных, как российских, так и зарубежных. Для достижения цели исследования был проведен комплекс исследований по выявлению направления тенденции заболеваемости и другими показателями в Российской Федерации. Было проведено корреляционное исследование по выявлению связи между некоторыми инфекционными заболеваниями и рассеянным склерозом. Для оценки индивидуального риска, было проведено выборочное исследование с использованием расширенной анкеты по выявлению внешних факторов риска возникновения рассеянного склероза. Было проведено сравнительное исследование по выявлению клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с демиелинизирующим заболеванием.

Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Для достижения поставленной цели была разработана программа исследования, включающая эпидемиологические (описательные, аналитические) и статистические методы исследования. Полученные данные проанализированы, систематизированы и изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, предложены практические рекомендации.

### **Личный вклад автора**

Анализ представленных эпидемиологических данных, анкет, формирование компьютерных баз, и их статистическая обработка выполнена лично автором. Ведение компьютерной базы данных о заболеваемости инфекционными и неинфекционными заболеваниями нервной осуществлялось лично Светличной Анастасией Владимировной в соответствии с фактическими данными, датой проведенного исследования. Автор провел статистический анализ полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки

данных. Первичная документация содержит блок информации о проведении обработки цифрового материала методами описательной статистики.

Автором лично разработаны рекомендации по оптимизации системы установления диагноза демиелинизирующего заболевания и необходимой лабораторной диагностики.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В Российской Федерации наблюдается рост заболеваемости и распространённости рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний у совокупного населения, взрослых и детей подросткового возраста. При этом за двадцатилетний период значительно снизилась смертность от рассеянного склероза.

2. При анализе инвалидизации пациентов с рассеянным склерозом, отмечается снижение впервые и повторно установленной инвалидности. Наблюдается преобладание инвалидов III группы с тенденцией увеличения их удельного веса и снижение доли инвалидов I–II групп, что в значительной степени объясняется уменьшением времени от начала симптомов до регистрации заболевания и широким распространением патогенетической терапии. Также отмечается преобладание среди пациентов лиц трудоспособного возраста и лиц женского пола.

3. Некоторые вирусные заболевания повышают риск возникновения рассеянного склероза. Наибольшее влияние оказывало перенесение инфекционного мононуклеоза, герпетической инфекции 1 типа и кори. Среди факторов неинфекционной природы выделялось курение.

Для снижения бремени заболевания и профилактики ранней инвалидности рассеянного склероза и оптиконейромиелита Девика необходима своевременная диагностика, а также адекватная дифференциальной диагностика. Пациентам с радиологически изолированным синдромом рекомендовано проведение МРТ-

диагностики для раннего выявления очагов склероза в рамках периодических осмотров.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения работы соответствуют паспорту научной специальности 3.2.2. Эпидемиология. Результаты исследования соответствуют направлениям исследования научной специальности, а именно пунктам 3 и 6 паспорта специальности.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты диссертации были доложены на следующих конференциях:

III Всероссийская научно – практическая конференция молодых ученых «Научно – практические аспекты эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний» (Москва, 16 мая, 2019 год).

Всероссийская научно – практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (Москва, 20—22 октября 2021 год).

Всероссийская научно – практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний» (Москва, 21 – 23 октября, 2020 год).

IV Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (Москва, 26 мая, 2021 год).

VI Всероссийская научно – практическая конференция молодых ученых «Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здоровья» (Москва, 18 мая, 2022 год).

Всероссийская научно – практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы исследования и лечения рассеянного склероза» (Москва, 20 – 21 мая, 2022 год).

XII Съезд Общероссийской общественной организации «Всероссийское научно – практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов» (Москва, 26 – 28 октября 2022 год).

Всероссийская научно – практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (Москва, 16–18 ноября, 2022 год).

Всероссийская научно – практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты», которая состоится (Москва, 25 – 27 октября 2023 год).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования нашли отражение в лечебном процессе Межклубного отделения рассеянного склероза Городской клинической больницы №24 Департамента здравоохранения г. Москвы

Результаты внедрены в учебно-педагогический процесс на кафедре эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций

на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 175 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Работа иллюстрирована 52 рисунками и 30 таблицами (из них 1 в Приложении). Библиографический указатель содержит 212 источников, из которых 79 отечественных и 133 зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Исторический аспект изучения рассеянного склероза и демиелинизирующих заболеваний

Группа заболеваний, известная как идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания (ИВДЗ), включая такие серьезные состояния, как рассеянный склероз (РС), вызывает значительное снижение качества жизни за счет разрушения миелиновой оболочки нервных волокон в центральной нервной системе. Эти патологии обычно затрагивают людей в молодом возрасте, в результате чего через несколько лет может наступить тяжелая инвалидность или даже смерть. Большое количество различных симптомов этих заболеваний значительно усложняет жизнь не только самим больным, но и их близким, особенно в случаях, когда приводит к необходимости постоянного ухода. Важность изучения ИВДЗ для общества не может быть недооценена, учитывая их способность вызывать серьезные и долгосрочные последствия [15, 21, 29, 34, 54, 63, 78, 88, 122, 124, 139, 150].

В 1835 году французские патологоанатомы Карсвелл и Крювелье стали первооткрывателями в области исследований РС, описав его морфологические черты. Однако более детальный анализ заболевания был представлен в 1856 году Жаном Мартеном Шарко, выдающимся невропатологом и психиатром из Франции. Шарко выделил такие ключевые проявления РС, как скандированная речь, нистагм и интенционное дрожание, что значительно продвинуло понимание этой патологии [24, 201].

Исследования особенностей течения ИВДЗ на протяжении времени привели к возникновению разнообразных гипотез относительно причин и механизмов развития. В конце 19 – го века, Х. Оппенгейм представил теорию, утверждающую, что токсичные вещества, в особенности в работе некоторых профессий, могут способствовать повышению риска заболеваемости. В то время как Э.А.Г. Штрюмпель предложил идею о том, что люди могут быть врожденно склонны к

болезни, что в дальнейшем привело к пониманию о том, что генетические факторы могут играть значительную роль. В последующие годы, развитие теории, связывающей возникновение заболевания с инфекционно – аллергическими реакциями, положило начало современным исследованиям аутоиммунного характера болезни. Исследование аллергического энцефаломиелита у животных через экспериментальный подход, обеспечило основу для создания живой классической модели РС, что стало значительным достижением в этой области [198].

В начале 20 – го века публикации, посвященные РС, в основном заключались в детальных описаниях клинических случаев и их форм, основанных на спорадических наблюдениях, что определяло эту эпоху как период преимущественно описательного характера. Следующий этап в изучении РС отмечен углубленными исследованиями механизмов его развития, что привело к значительному увеличению количества научных данных, требующих анализа и толкования. Этот период исследований, длившийся вплоть до середины 90 – х годов XX века, открыл дорогу для синтеза собранных знаний, разработки общепринятых международных методик изучения заболевания и подходов к его лечению [18, 59, 77].

В настоящее время продолжается эра, которую иногда называют «интеграционной», характеризующаяся активным развитием и внедрением первых по – настоящему результативных методов. Исследования в области морфологии, причин развития РС приводят к созданию новых методов его терапии. Это, в свою очередь, позволяет предполагать, что в обозримом будущем появятся эффективные стратегии для вторичной профилактики и коренного патогенетического лечения всех ИВДЗ [49, 87, 127, 172, 181, 189, 200, 206, 211].

Из-за недостаточного понимания причин и развития РС, медицина сталкивается с серьезными препятствиями в области его эффективного лечения и последующей реабилитации. Проблема поиска действенных методов лечения этого заболевания продолжает быть на переднем крае исследований в области неврологии. Раньше возможности для медикаментозной терапии РС были сильно

ограничены, преимущественно фокусируясь на кратковременных курсах лечения во время обострений с помощью гормональных препаратов глюкокортикостероидов [4].

В конце 20 – го века, точнее в 90 – х годах, медицина сделала значительный шаг вперед в борьбе с РС благодаря введению новых препаратов в клиническую практику. Эти лекарственные средства демонстрировали способность замедлять прогрессирование болезни, значительно уменьшать количество рецидивов и замедлять процесс ухудшения функций тела, что было весомым прогрессом по сравнению с ранее доступными методами лечения. Ранее применяемые методы, такие как пульс – терапия, хоть и способствовали скорейшему восстановлению после нарушений неврологических функций, не влияли на долгосрочное течение заболевания, не предотвращая обострения и прогрессирование болезни в будущем [7, 17, 50, 55].

Лекарства, воздействующие на иммунную систему и классифицируемые как средства, способные модифицировать болезнь или влиять на прогрессирование мультиплексного склероза, были успешно разработаны в последующем, что представляет собой значительный прогресс в патогенетической терапии. Эти инновации в медицине позволили значительно уменьшить тяжесть и частоту приступов болезни, замедлить развитие неврологических нарушений. Эффективность этих медицинских препаратов подтверждается улучшением пациентов, что видно из результатов МРТ головного и спинного мозга [153, 208]. В современной медицинской практике стандартным подходом к лечению РС является использование медикаментов, влияющих на прогрессирование болезни.

В конце 20 века начали распространяться первые отчеты об эффективности использования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для борьбы с аутоиммунными заболеваниями, включая РС. Исследования в этой области проводятся многочисленными научными группами по всему миру. Несмотря на это, использование такого рода трансплантации в лечении РС до сих пор не получило статуса общепринятой практики, и вокруг этого метода все еще существует ряд нерешенных вопросов. В ближайшем будущем планируется

проведение исследований, направленных на сравнение эффективности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с другими современными методами терапии РС и ИВДЗ, что может модифицировать текущее понимание лучших подходов к профилактике осложнений [66, 107, 143, 147].

Результаты текущих исследований подчеркивают важность исследования новаторских и более эффективных путей патогенетической терапии, а также необходимость учитывать индивидуальный подход в лечении. В контексте РС, следующий шаг в его исследовании обуславливается активным проведением клинических испытаний. Это включает в себя систематизацию и применение существующих знаний и опыта, создание алгоритмов оказания медицинской и социальной поддержки, и, возможно, разработку методов профилактики заболевания [154, 164, 190].

## **1.2 Виды демиелинизирующих заболеваний с неустановленной этиологией**

Существует несколько форм ИВДЗ, но наиболее значимые представлены далее.

1. РС стоит на первых местах среди причин, по которым молодое население сталкивается с серьезными неврологическими проблемами, уступая лишь последствиям травм головы. Это заболевание чаще всего затрагивает людей в молодом возрасте, приводя их к долгосрочной нетрудоспособности, и является одной из основных причин инвалидности среди молодежи, следуя за черепно-мозговыми травмами. По статистике, среди недугов, атакующих центральную нервную систему (ЦНС), РС замыкает четверку самых распространенных заболеваний в более зрелом и пожилом возрасте, стоя за такими состояниями, как нарушения мозгового кровообращения, эпилепсия и паркинсонизм, но среди молодых людей он поднимается на второе место, пропуская вперед только эпилепсию [1, 35, 60].

РС, представляющий собой хроническую аутоиммунную нейродегенеративную болезнь, влияющую на ЦНС, чаще всего затрагивает людей

в возрасте, когда они наиболее трудоспособны. Это заболевание становится причиной длительного неврологического дефицита, ведущего к инвалидности. Из-за его прогрессирующего характера РС выделяется как одна из самых значительных причин утраты работоспособности среди неврологических патологий. Особенно обременительным является финансовый аспект, поскольку лечение одного пациента с РС может обходиться до 65 000 евро в год, что делает его одним из наиболее затратных в сфере неврологии [36].

РС, аутоиммунная патология, которая стоит во главе причин, вызывающих инвалидность у молодежи без предшествующих травм. Причем, проявления заболевания, его прогрессирование и итоги сильно разнятся, что обусловлено спецификой повреждения нервных волокон. Отличительная черта РС заключается в наличии участков с потерей миелина, сопровождающихся воспалением, попытками восстановления миелиновой оболочки, а также астроглиозом и ухудшением функции нейронов [56, 72, 124, 212].

РС представляет собой заболевание с разнообразием проявлений и результатов, которые сильно зависят от локации и степени повреждения нервных волокон. Отличительной чертой РС является наличие очагового ущерба нервной ткани, сопровождающееся разной степенью демиелинизации, воспаления, ремиелинизации, астроглиоза и угасания нервных клеток. Заболевание прогрессирует хронически, периоды ухудшения сменяются временами улучшения, однако даже во время ремиссии могут появляться новые симптомы или усугубляться старые, что приводит к постепенному нарастанию инвалидности у больных [168].

В процессе старения при РС, сложной патологии, в которой присутствуют, как воспалительные, так и нейродегенеративные процессы, наблюдается сдвиг в балансе между этими двумя составляющими. В юности реактивность и особенности работы иммунной системы приводят к тому, что преобладающим является воспалительный процесс. Однако с возрастом, вследствие естественных изменений, на передний план выходят нейродегенеративные изменения. Эта динамика особенно выражена при РС. Чтобы приблизиться к старшему возрасту с

наименьшими неврологическими повреждениями, критически важно применять адекватную и своевременную терапию [108, 126, 136, 170, 171, 174, 202].

РС отличается длительным течением, включающим времена ухудшений и времена улучшений. Обычно, после периода усиления болезни следует улучшение состояния, хотя даже в такие моменты могут присутствовать последствия, которые со временем усугубляются и ведут к значительному ухудшению здоровья пациента. В юности, благодаря определенным особенностям иммунной системы, чаще проявляются воспалительные симптомы, однако с возрастом из-за естественных процессов начинает преобладать разрушение нервных клеток. Этот переход особенно заметен в случае РС. Поэтому критически важно встретить этот этап заболевания с минимальными неврологическими последствиями, достигаемыми благодаря адекватной и своевременной терапии.

РС представляет собой заболевание с комплексной природой, где в его развитии играют роль и воспалительные процессы, и нейродегенеративные изменения, причем вклад этих аспектов меняется на разных этапах прогрессирования болезни. В начале заболевания чаще всего наблюдаются нарушения чувствительности, проблемы с движением глаз и зрением, а также мозжечковые и пирамидные симптомы. Среди других распространенных признаков – проблемы со зрением и движением глаз, чувство онемения, слабость, спастичность, нарушения мочеиспускания и легкие когнитивные расстройства, отражающие многообразие клинических проявлений, связанных с РС [150, 160, 193, 197].

В России, лидирующими факторами, приводящими к инвалидности, становятся параличи и проблемы с координацией. Наряду с ними, но в меньшей степени, на состояние здоровья влияют нарушения зрения, восприятия, эмоционального состояния, функции тазовых органов и ухудшение когнитивных способностей [35].

В то время как распространено мнение, что РС и другие демиелинизирующие заболевания чаще всего начинаются в возрасте между 18 и 30 годами, не следует забывать о детях, которые также подвергаются этим

патологиям. Во всемирном масштабе отмечено, что доля случаев РС, диагностированных у детей и подростков, составляет от 2 до 4 процентов от общего числа диагнозов. Несмотря на значительное внимание к клиническому и диагностическому изучению демиелинизирующих заболеваний в России, эпидемиологические аспекты этих заболеваний еще недостаточно изучены. Аналогично, исследования, направленные на понимание эпидемиологии РС среди детей, также сталкиваются с недостатком внимания. В развитии центральной нервной системы и нейронных сетей, процессы демиелинизации могут серьезно подорвать функциональность, приводя к когнитивным нарушениям у 30 – 50% пациентов. Среди первых признаков таких нарушений выделяется замедленная способность обработки информации, особенно заметная в сравнении с типичными показателями взрослых. Дети и подростки, страдающие РС, особенно уязвимы в плане речевых навыков и умственных способностей [42, 48, 49].

В педиатрической практике выделить РС среди других неврологических расстройств, включая острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM) и нейромиеелит оптический (NMOSD), представляет собой серьезную проблему. Это становится еще более сложным процессом из – за того, что РС у детей часто начинается с одного симптома и демонстрирует нетипичные для взрослых пациентов проявления [44, 96, 99, 109, 137, 155, 167, 210].

2. Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОМ). Специфический биомаркер, обнаруженный в наше время, отличает оптиконевромиелит (ОМ) как уникальное заболевание, разрушающее миелиновую оболочку зрительного нерва. Ранее, оптикомиелит Девика (ОД) вместе с "азиатским" оптикоспинальным вариантом РС рассматривались как одни из наиболее жестоких форм РС. Однако в 2004 году, после идентификации антител к аквапорину – 4 (AQP4-IgG), которые высокоспецифичны для ОД, это заболевание начали классифицировать как отдельную категорию. Последующие годы (2006 и 2008) принесли уточненные критерии для диагностики ОМ, что позволило обозначить его как самостоятельное заболевание с четкими диагностическими параметрами [48, 157].

В 2015 году были введены новые принципы для диагностики заболевания, связанного с ОД, которые применяются к пациентам с разным статусом антител к AQP-4 (белок – аквапорин, образующий водопроводящие каналы в клеточных мембранах), включая как положительный, так и отрицательный или неопределенный. Создание концепции этого заболевания было мотивировано нахождением антител к AQP-4 не только в традиционном случае ОД, но и при его частичных проявлениях (таких как самостоятельный неврит и миелит), а также в ряде других аутоиммунных заболеваний с неврологическими симптомами и наличием антител к AQP-4, включая азиатский оптикоспинальный вариант РС. Новейшая корректировка критериев, по которым ставится диагноз РС, была осуществлена в 2016 и 2017 годах [36].

На текущий момент, точные биомаркеры, специфичные для РС, остаются невыявленными. В то же время, в 2015 году был представлен обновленный набор диагностических критериев для заболевания систем органов миелопатии (ЗСОМ). Несмотря на достигнутый прогресс, задача точного различения между РС и ЗСОМ продолжает быть весьма важной [82, 117, 119, 120, 156, 175].

Аутоиммунные заболевания, известные как ЗСОНМ, представляют собой группу редких хронических воспалений, атакующих ЦНС и вызывающих ее демиелинизацию. Наиболее часто они обусловлены атаками на аквапорин-4, ключевой белок водных каналов, особенно важный для зрительных нервов и спинного мозга. В отличие от более общего РС, ЗСОНМ характеризуется наличием специфического биомаркера в крови, антител к AQP4 (AQP4-IgG), которые обнаруживаются у большинства пациентов (70 – 80%). Болезнь чаще всего проявляется рецидивирующими эпизодами, а не однократным обострением, приводя к серьезным последствиям, таким как слепота и парезы. В худшем случае, тяжелое обострение может быть смертельным [46].

Одним из основных факторов, влияющих на высокий уровень летальности при данной патологии, является сложность отличия ОМ от РС, что может привести к ошибкам в диагностике. Это, в свою очередь, может ухудшить прогрессирование заболевания и ухудшение общего состояния пациента. Болезнь

имеет серьезный прогноз, включая риск инвалидности или смерти. Однако, если лечение начато своевременно и проводится адекватно, вероятность длительной ремиссии значительно возрастает, а показатель пятилетней выживаемости при ОМ увеличивается с 68% до 91%. В ситуации, когда средняя длительность болезни составляет около 99 месяцев, около 9% пациентов скончались после перенесения 4,5 приступов [19].

Исследования, проведенные в Кувейте в период с 2013 по 2018 годы, указывают на постоянный рост случаев заболевания, особенно среди женских представителей населения. Кроме того, было установлено, что ОМ, известный также как болезнь Девика, чаще всего встречается среди китайского населения [31].

3. Концентрический склероз Бало. Патология обычно рассматривается как уникальное заболевание, хотя некоторые специалисты утверждают, что оно является одним из подтипов РС. Отличительной чертой является его быстрое и тяжелое протекание, при котором происходит разрушение миелина, что делает его монофазным. Этот редкий вид демиелинизации особенно часто диагностируется у людей азиатского происхождения, в отличие от РС, который чаще всего встречается у лиц европеоидной расы.

Клиника концентрического склероза Бало охватывает разнообразие симптомов, аналогичных тем, что наблюдаются у пациентов с РС. Среди наиболее частых жалоб – головная боль, проблемы с речью (афазия), ухудшение когнитивных функций, изменения в поведении, судороги и другие нарушения, возникающие в острой или субакутной форме, включая двигательные и сенсорные расстройства [116].

Прогноз для заболевания крайне пессимистичен, поскольку даже применение лечебных мер лишь временно замедляет развитие болезни, не предотвращая при этом усиления симптомов со временем. Это состояние ведет к образованию серьезных неврологических нарушений, которые обуславливают инвалидность у пациентов, снижают их трудоспособность и существенно ограничивают физическую активность, а также влияют на психо – эмоциональное

состояние. На данный момент зафиксировано не более ста случаев этого редкого заболевания, преимущественно на территории Китая и Филиппин, и все они завершились летальным исходом в первый год после диагностирования [38, 39].

### **1.3 Факторы риска возникновения демиелинизирующих заболеваний**

#### **1.3.1 Генетические факторы риска**

Причины демиелинизации до сих пор не до конца выявлены. Современная медицина дает возможность выявить основные факторы, увеличивающие риск развития нарушений [51]. РС представляет собой заболевание с полигенным характером, влияющее на предрасположенность человека к болезни через взаимодействие более чем 200 генов, которые распределяются по 14 различным хромосомам (включая 1–7, 10–11, 14, 17–19, и X-хромосому). В основе развития лежит взаимодействие генетических факторов и экологических триггеров, которые у генетически предрасположенного к РС человека вызывают воспалительный процесс против компонентов собственного организма, например, против миелина или пептидов и белков нервной системы. Таким образом, сложность этиологии хронических заболеваний, в том числе и РС, обусловлена как генетическими, так и экологическими факторами, играющими ключевую роль в развитии патогенеза [6, 73, 142, 148].

Некоторые исследователи уверены в наличии уникальных генетических мутаций, способствующих повышению вероятности развития заболеваний. Открытие генома человека в 2003 году знаменует собой переход к новому периоду в области биомедицины. Этот прорыв способствовал развитию инновационных технологий в биологических науках, особенно в методах выявления генетических особенностей и анализе генной активности. Ключевым моментом на пути к этому достижению оказалась выявление тысяч SNP (однонуклеотидных полиморфизмов), которые показали надежную корреляцию с множеством болезней и характеристик организма [152].

Интернациональным консорциумом по генетике РС (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, IMSGC) было предложено вовлечь в исследования 233 независимые генетические ассоциации, связанные с предрасположенностью к этому заболеванию. Из этого числа, 32 ассоциации находятся в зоне, известной как главный комплекс гистосовместимости (Major histocompatibility complex, МНС), еще одна обнаружена на X хромосоме, относящейся к половым хромосомам, в то время как оставшиеся 200 ассоциаций идентифицированы в аутосомных геномах, не включая МНС. Первый генетический фактор риска был установлен более 40 лет назад в локусе 2 человеческого лейкоцитарного антигена (Human leukocyte antigens, HLA), который кодирует молекулы, участвующие в ключевых иммунных функциях [158].

Важно подчеркнуть, что эпигенетические процессы играют ключевую роль в регуляции активности генов, влияя на их функционирование без изменения самой ДНК. Эти процессы могут наследоваться, формироваться во время внутриутробного развития или развиваться в течение жизни. Особенностью эпигенетики является ее чувствительность к воздействиям из внешней среды, что создает потенциальный мост между внешними факторами и наследственной информацией в генах [169].

В области молекулярной биологии и генетики большое внимание уделяется изучению эпигенетических процессов, регулирующих активность генов без изменения их последовательности ДНК. Одним из важнейших эпигенетических процессов, оказывающих значительное влияние на активность генов, является метилирование ДНК. Этот процесс не только играет ключевую роль в нормальном развитии и функционировании организма, но и связан с различными патологическими состояниями, включая аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания, среди которых особо выделяется РС. Метилирование ДНК влияет на экспрессию генов, изменяя доступность ДНК для факторов транскрипции и, следовательно, регулируя процессы, необходимые для правильного развития и поддержания здоровья клеток и тканей. Нарушение этих механизмов может привести к развитию множества болезней, подчеркивая важность понимания

эпигенетических изменений в контексте заболеваний человека. В дополнение к тому, что метилирование ДНК является центральным элементом в регуляции генной активности, оно также выступает в качестве потенциального мишени для терапевтического вмешательства. Разработка методов, способных корректировать эпигенетические изменения, может открыть новые подходы в лечении аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний, в том числе РС, предлагая надежду многим пациентам [12].

В области изучения РС значительное внимание уделяется роли иммунной системы, в частности, влиянию цитокинов на развитие и регуляцию аутоиммунных воспалительных процессов. Цитокины, к которым относятся интерлейкины и хемокины, играют критическую роль в модуляции иммунных ответов. Особенно примечательно в этом контексте влияние полиморфизмов генов, кодирующих интерлейкины, на предрасположенность к РС. Например, интерлейкин – 18, известный своим влиянием на иммунные реакции, был особенно выделен в исследованиях как потенциальный маркер предрасположенности к данному заболеванию [70]. Это подтверждается результатами научных работ, демонстрирующие увеличение выработки цитокинов, включая как интерлейкин – 18 и фактор некроза опухоли альфа, так и противовоспалительные агенты, что указывает на сложность иммунного ответа в контексте РС. Следует отметить, что изменения в полиморфизмах генов цитокинов могут играть важную роль в модуляции этих иммунных ответов, что в свою очередь может способствовать развитию РС [163].

В целом, понимание механизма взаимодействия интерлейкинов и других цитокинов в контексте РС открывает новые перспективы для разработки целенаправленных терапевтических подходов. Исследования в этой области продолжаются, стремясь к разгадке сложной сети иммунной регуляции и ее влиянию на развитие аутоиммунных заболеваний, таких как РС. Углубленное изучение генетических аспектов, в том числе полиморфизмов генов интерлейкинов, может предложить новые подходы к профилактике и лечению РС, предоставив дополнительные средства для борьбы с этим заболеванием.

В рамках понимания механизмов заболевания особое внимание ученые уделили белку (Kinesin-like protein, KIF1B), принадлежащему к семейству кинезинов. Он играет ключевую роль в росте аксонов и синтезе миелина у позвоночных, что делает его значимым объектом для изучения в контексте РС. Процесс дегенерации, вызванный нарушениями, связанными с действием белка KIF1B, является фундаментальным для развития стойких повреждений аксонов. Эти повреждения, в свою очередь, приводят к необратимой утрате трудоспособности, что подчеркивает необходимость глубокого изучения белка KIF1B в контексте борьбы с РС [30, 106, 159].

### **1.3.2 Женский пол, как фактор риска**

Исследования указывают на явную связь между женским полом и повышенным риском развития РС, где женщины заболевают гораздо чаще, чем мужчины, с отношением от 1,4 до 4 к одному и наблюдаемым ростом этого показателя в последнее время. Особое внимание уделено влиянию беременности на вероятность появления болезни и взаимосвязи уровня половых гормонов, таких как эстрогены и андрогены, с интенсивностью демиелинизации. Эстрогены, в свою очередь, имея нормальную концентрацию, способствуют защите и выживаемости нервных клеток, противодействуя негативным внешним воздействиям благодаря своим нейропротективным свойствам. Также обнаружено, что менопауза может ухудшить состояние женщин, страдающих РС, ускоряя прогрессирование болезни и повышая степень инвалидности [9, 26].

Исследования различных авторов выявили ключевые различия между мужчинами и женщинами в контексте воспалительных реакций и динамики развития заболеваний у взрослых. Оказалось, что женщины, страдающие от рецидивирующих форм заболеваний, испытывают их обострения гораздо чаще по сравнению с мужчинами. В свою очередь, мужчины не только реже сталкиваются с обострениями, но и проявляют медленное восстановление после эпизодов

заболеваний, начиная с их первых проявлений, и чаще сталкиваются с ускоренным прогрессированием болезни [100, 149, 166, 178, 183].

Нижеприведенное исследование выявило ключевые различия между мужчинами и женщинами в отношении воспалительных реакций и динамики развития заболевания у взрослых. Оказалось, что женщины, страдающие рецидивирующе-ремитирующей формой заболевания, чаще сталкиваются с обострениями. В то же время мужчины, несмотря на реже встречающиеся обострения, испытывают большие трудности в процессе восстановления после каждого рецидива, а также болезнь у них прогрессирует с более высокой скоростью [42].

#### **1.4 Инфекционные заболевания**

Инфекционные болезни, особенно те, что вызваны вирусами, играют значимую роль среди внешних факторов, влияющих на здоровье. Исследования, проведенные российским неврологом И. А. Завалишиным, показывают тесную связь между вирусными инфекциями и критическими моментами в развитии РС, такими как начало болезни или обострения. Существует консенсус относительно роли инфекций в ухудшении РС, хотя конкретный инфекционный агент, способный вызвать РС, до сих пор не определен. В прошлом, было предположено, что вирус кори может играть важную роль в возникновении РС, учитывая обнаружение у пациентов повышенных уровней антител к этому вирусу. Однако последующие исследования опровергли эту теорию, обнаружив, что вакцинация против кори не предотвращает РС, а в странах с высокой заболеваемостью корью наблюдается низкий уровень РС. Существуют доказательства, подтверждающие возможность развития РС после инфекционного заболевания, что укрепляет предположение о влиянии вируса кори на его возникновение [25, 61, 91].

Вирус ветряной оспы, относящийся к герпес-вирусам 3 типа, также относится к предполагаемым факторам риска возникновения рассеянного склероза. В исследовании Gaizhi Z. была обнаружена связь вируса Varicella Zoster

и последующей демиелинизацией, значение отношения шансов составило 35,27, 95% ДИ 22,97-54,17,  $p = 1,46E-59$ . Также в пользу таких инфекций риска корь, краснуха и ветряная оспа и их вклад в риск возникновения рассеянного склероза говорит также и то и, что существует диагностический метод, который с высокой долей вероятности говорит о наличии аутоимунной демиелинизации – а именно MRZ-реакция. Метод представляет собой комплексный лабораторный показатель, характеризующий интратекальный синтез антител к антигенам вируса кори (M-measles), краснухи (R-rubella) и вируса ветряной оспы (Z-varicella zoster). При этом стоит отметить это не антитела, выработанные в ходе вакцинации, а иммуноглобулины, появившиеся при естественной инфекции [23].

По данным ряда исследователей больные РС чаще, чем им не страдающие, болели в детстве коклюшем и скарлатиной. По данным литературы, вирусы, вызывающие эти заболевания, описываются как возможные факторы риска РС. Однако не все авторы разделяют это мнение [29].

Обнаружение инфекций, вызванных герпесвирусом, среди пациентов с РС не редкость, однако их точная роль в развитии этого заболевания остается не до конца понятной. Исследование влияния этих вирусов на прогрессирование РС особенно актуально в случае раннего начала болезни у детей, что дает уникальный шанс для анализа взаимодействия между вирусными инфекциями и конкретными генетическими особенностями, такими как HLA – генотип [92, 123].

В исследовании E. Waubant и ее коллег был проведен анализ риска развития раннего РС у детей до 17 лет, где они сравнили частоту обнаружения антител к вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу простого герпеса-1 (ВПГ-1) и наличие генотипа HLA – DRB1\*1501/1503 среди 189 детей [111].

Более того, исследование обнаружило, что вирус простого герпеса ВПГ-1 не влияет на риск развития РС в общей группе детей. Однако существует значительное взаимодействие между наличием этого вируса и определенным генотипом HLA, а именно наличием или отсутствием аллеля DRB1\*15. Для детей, у которых отсутствует аллель DRB1\*15 в их HLA – генотипе, инфекция HSV – 1

связана с повышенным риском РС. В то же время, присутствие аллеля DRB1\*15 может изменить этот риск, что указывает на сложную взаимосвязь между генетическими факторами и инфекционными агентами в развитии РС у детей [14].

В свете современных научных исследований, особое внимание уделяется изучению влияния герпес-вирусов, в частности ВЭБ и вируса герпеса человека 6 типа, поскольку они демонстрируют наиболее значимую связь с развитием раннего РС. Важно отметить, что контакт с обычными вирусами в детстве имеет двойное воздействие на вероятность возникновения РС, которое может меняться под влиянием определенных HLA-генотипов. В некоторых случаях, встреча с этими вирусами в юном возрасте может не только увеличить, но и уменьшить риски заболевания, что подчеркивает сложность и многогранность исследуемой проблематики [162].

Очевидно, что история перенесенного инфекционного мононуклеоза и повышенные уровни антител против вируса ВЭБ в крови связаны с увеличением шансов на развитие РС. Недавний обширный анализ, объединяющий результаты 18 различных исследований, в том числе исследования типа «случай-контроль» и когортные, выявил, что люди, пережившие инфекционный мононуклеоз, подвергаются в два раза большему риску заболевания РС, с относительным риском в 2,17 (95% ДИ 1,97–2,39). Аналогично, продолжительное увеличение уровней антител против ядерных антигенов ВЭБ, особенно (Epstein Barr nuclear antigen, EBNA) и EBNA-1, зачастую наблюдается за несколько лет до появления первых признаков РС [80, 89, 90, 133, 132, 134, 203, 204, 209].

Исследование показало, что дети с диагнозом РС имеют различные показатели риска развития заболевания в зависимости от наличия определенных инфекций и генетических факторов, по сравнению с группой из 66 здоровых детей. Особенно интересны результаты, касающиеся антител к ВЭБ, конкретно EBNA-1. Наличие этих антител значительно увеличивает вероятность развития раннего РС, в то время как длительная инфекция ЦМВ может действовать противоположным образом, снижая этот риск [93, 128, 184].

В исследовании, использующем разные методы диагностики, включая (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) и иммунофлюоресценцию, было выявлено, что люди без антител ВЭБ имеют практически нулевой относительный риск развития РС, согласно данным (95% ДИ 0–0,43). В контексте мононуклеоза, антитела, которые появляются во время восстановления и остаются на одном уровне годами, указывают на пережитую инфекцию. Однако интересно отметить, что у некоторых людей, подверженных риску развития РС, можно наблюдать повторное увеличение титров EBNA – 1 – антител в возрастной группе 17 – 29 лет, что не связано с первоначальной ВЭБ-инфекцией [11].

В рамках отдельного исследования было выявлено, что до появления РС, все участники без антител к ВЭБ в их первичных анализах крови показали полный переход к серопозитивному статусу, в отличие от лишь 35,7% участников из группы сравнения за аналогичный временной промежуток, что статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) [105].

#### **1.4.1 Географический фактор риска. Как место проживания может влиять на риск возникновения рассеянного склероза**

Общепризнано, что распространенность РС тесно связана с условиями окружающей среды, особенно в регионах с холодным и влажным климатом. Важную роль играют такие факторы, как качество воды и почвы, в частности, их обеднение важными микроэлементами, включая кобальт, медь, марганец, цинк и йод, а также пищевые привычки, например, высокое потребление жиров животного происхождения. Не стоит также упускать из вида влияние солнечного света. Показательно, что с ухудшением экологической обстановки, выраженной в повышении уровней загрязнения воздуха, воды и почвы, количество заболеваний РС растет [75, 94, 186].

Аналогичные наблюдения были зафиксированы в разных уголках мира, включая Германию, Швецию и США, подтверждая, что это явление не уникально для России [31, 129].

Исследования в области эпидемиологии выявили, что перемещение людей из областей с высокой вероятностью возникновения заболеваний в регионы с меньшим риском способствует уменьшению рисков заболеваемости. Однако уровень заболеваемости среди переселившихся все еще превышает аналогичные показатели среди местного населения [35, 47, 180].

#### **1.4.2 Влияние профессиональных факторов риска на риск возникновения рассеянного склероза**

Исследователи указывают на то, что причинами увеличения случаев РС в городах с населением свыше миллиона человек служат не только интенсивные социальные контакты, характерные для некоторых профессий, но и непосредственная близость к химическим производствам, таким как нефтеперерабатывающие заводы. Это усугубляется плохим экологическим состоянием, связанным с загрязнением воздуха, а также радиоактивным и электромагнитным воздействиями. Особенно заметно, что в промышленно развитых регионах с загрязненным окружением не только учащаются случаи заболевания, но и наблюдается его более тяжелое протекание [101, 177].

Множество пациентов связывают начало своих заболеваний и последующие ухудшения состояния с пережитыми эмоциональными потрясениями. Эту связь подтверждают исследования, указывая на влияние стресса как значимого фактора риска. Когда человек испытывает стресс, в его организме вырабатываются определенные нейропептиды, например, кортикотропин-рилизинг – гормон и нейротензин, которые стимулируют микроглиальные и мастоцитарные клетки. В ответ эти клетки начинают выделять воспалительные цитокины, что, в свою очередь, способствует созреванию и активации аутоиммунных Т-лимфоцитов. Этот процесс нарушает защитные функции гематоэнцефалического барьера и позволяет Т-клеткам проникать в ЦНС, способствуя развитию воспаления и, как следствие, патологических изменений при РС [63].

Несмотря на отсутствие доказательств, связи между развитием РС и пережитыми психологическими травмами, в некоторых исследованиях, было выявлено, что эмоциональный стресс может играть роль в возникновении рецидивов этого заболевания. Кроме того, установлено, что люди, страдающие РС, более склонны к депрессии и тревожным расстройствам, что негативно сказывается на их общем самочувствии и может спровоцировать возникновение дополнительных психических проблем [95, 138, 182, 192].

### **1.4.3 Другие факторы риска**

Исследователи сходятся во мнении, что место, где человек живет, оказывает воздействие на его здоровье, в том числе повышает риск развития аутоиммунных заболеваний, таких как РС. Наблюдения указывают на то, что особенно уязвимыми к таким заболеваниям являются лица, рожденные в весенние месяцы. Это может быть обусловлено дефицитом витамина D, который играет роль в подавлении аутоиммунных реакций в организме [69].

Курение, действующее как фактор риска, инициирует целую серию реакций, способствующих воспалению. И не только это, но и присутствие цианатов, свободных радикалов, а также окиси углерода в табачном дыме могут напрямую токсически воздействовать на клетки мозга. Показательно, что связь между риском развития РС и употреблением сигарет была подтверждена множеством исследований, как ретроспективных, так и проспективных. К примеру, одно из первых изучений, направленных на анализ этого фактора риска, было случай – контрольное исследование, выполненное в Израиле в 1965 году. Оно выявило, что среди больных РС доля курильщиков значительно выше, чем среди участников из контрольной группы без данного заболевания [41].

Исследования показывают, что в отличие от курения, умеренное потребление алкоголя может не только не увеличивать риск развития РС, но и, по некоторым данным, даже снижать его. Это вывод подтверждается анализом состояния 351 пациента с диагностированным РС, в ходе которого не обнаружено

значимых статистических различий между теми, кто регулярно пьет алкоголь, и теми, кто его избегает. Однако исследование также подчеркивает, что курение является недвусмысленным фактором риска. Важно при этом отметить, что речь идет о контролируемом потреблении алкогольных напитков, поскольку его злоупотребление может обострить течение болезни или спровоцировать появление РС, особенно среди мужчин, у которых риски оказываются более высокими [85, 86, 110, 113, 115, 199, 205].

В настоящий момент не существует методов первичной профилактики, целью которых было бы изначальное предупреждение возникновения болезни. Основной фокус на данный момент лежит на вторичной профилактике для тех, кто уже столкнулся с диагнозом, стремясь улучшить их общее состояние здоровья, снизить количество приступов болезни, а также повысить их способность к работе и общее качество жизни. Это подчеркивает важность изучения ИВДЗ в контексте влияния на заболеваемость различных рисков факторов и подходов к управлению прогрессированием течения [81, 102, 188].

В текущее время собраны исследования, демонстрирующие, что жители городов страдают от болезней чаще, чем их жители пригорода, и это явление наблюдается и в России. К примеру, взглянув на ситуацию в Алтайском крае, можно заметить, что заболеваемость РС среди жителей сельских районов составляет 5,2 на 100 тыс. человек, в то время как среди городских жителей этот показатель взлетает до 75,4. Также было организовано исследование, нацеленное на изучение возрастных особенностей РС и его клинических проявлений. Результаты показали, что у лиц старше 40 лет чаще наблюдаются двигательные нарушения, и для большинства из них характерна более длительная история болезни по сравнению с пациентами моложе 40 лет.

Обнаружено, что вероятность возникновения РС увеличивается среди жителей крупных городов и особенно высока у тех, кто в силу своей профессии постоянно находится в центре многочисленных социальных контактов [84].

Загрязнение воздуха, вместе с радиоактивными и электромагнитными излучениями, создает опасную экологическую ситуацию на территориях, где

активно развивается промышленность. Это не только приводит к увеличению числа заболеваний среди населения, но и усугубляет их протекание. За последние три года наблюдается постоянное повышение количества случаев заболевания, что вызывает особую тревогу среди специалистов. Особенно тревожным является увеличение смертности среди пациентов, страдающих данным заболеванием: если в 2017 году этот показатель составлял всего 0,5%, то к 2019 году он возрос до 0,61%. Кроме того, нельзя игнорировать возрастающее число заболевших среди детского населения, среди которого уже зафиксировано более семисот случаев [10, 13, 37, 103].

Прогрессирование РС порождает широкий спектр неврологических симптомов, независимо от места жительства пациента и разнообразия влияющих факторов. Эти проявления могут привести к значительным трудностям в социальной интеграции и повседневной жизни людей, страдающих этим заболеванием. Оценка влияния РС на качество жизни больных включает анализ различных аспектов, таких как форма заболевания, наличие психических и когнитивных нарушений, эффективность применяемого лечения, уровень социальной поддержки и прочие важные элементы. В исследовании степени неврологического дефицита и степени ограничений, вызванных заболеванием, широко используются такие инструменты, как шкала неврологического дефицита J.F. Kurtzke и расширенная шкала инвалидизации EDSS [27].

В последнее время, наблюдается значительный рост случаев РС на Северо-Западе России, и особенно в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Этот регион выделяется как территория с высоким риском появления этого демиелинизирующего заболевания. Особенно заметен всплеск в Санкт-Петербурге, где количество пациентов достигает до 40 тысяч, ставя город в лидирующие позиции по количеству заболевших в России [101, 102].

Если оценивать зоны по степеням риска, то к территориям с более высоким риском возникновения изучаемого заболевания стоит отнести в основном северные регионы страны и такие районы Центрального федерального округа, как Курская, Рязанская, Смоленская и Ярославская области. Установлена тенденция к

резкому росту показателей в некоторых районах юга России, особенно в Ростовской области [35].

### **1.5 Ранняя диагностика заболевания как профилактика частых обострений и ранней инвалидности у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями**

Центральная роль в раннем обнаружении и лечении РС принадлежит неврологам районных медицинских учреждений, которые первыми сталкиваются с пациентами, потенциально страдающими от этого заболевания. Они отвечают за начальное диагностирование, направляют на необходимое обследование и координируют дальнейшую терапию, включая иммуномодулирующее лечение. Главными аспектами являются не только раннее выявление и диагностика заболевания благодаря МРТ в случаях, когда анамнез указывает на возможное наличие РС, но и предварительное определение траектории болезни с целью своевременного вмешательства. Эффективное управление РС начинается с акцента на необходимость быстрого доступа к специализированным обследованиям и консультациям, особенно в областных центрах РС, для тех, кто подозревается в наличии патологии [22, 32, 43, 53].

Во многом успех лечения и профилактики заболеваний в городских медицинских учреждениях связан с профессионализмом неврологов. Эффективность их работы значительно увеличивается благодаря коллаборации с медиками различных направлений, включая окулистов, терапевтов и прочих специалистов, особенно важно это при проведении профилактических проверок [76, 97, 118, 191].

Современные подходы к диагностике РС активно опираются на критерии, разработанные командой МакДональда в 2001 году. Эти критерии интегрируют клинические наблюдения и результаты дополнительных исследований, таких как МРТ, для подтверждения распространения заболевания. Особенное значение имеет идентификация новых поражений при повторных МРТ анализах. В 2005 году была представлена обновленная версия критериев Мак Дональда, которая

стала основой для широкого применения в медицинской практике. Эта версия подчеркивает важность обнаружения распространения патологического процесса, как по местоположению, так и во времени [5, 112].

Чтобы подтвердить "распространение во времени", рекомендуется идентифицировать новые участки патологии с помощью последовательных МРТ-сканирований, проводимых с трехмесячным перерывом, без ожидания повторения обострений. Это особенно важно в случаях, когда болезнь начинается с одного симптома, используя данные, полученные от клинических наблюдений и/или МРТ [176, 179, 185, 194, 207].

### **1.6 Важность дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний и назначение адекватной терапии в качестве профилактики инвалидности**

Важно учесть, что определенные болезни могут на первый взгляд напоминать РС как с точки зрения клинических проявлений, так и данных полученных с помощью МРТ. Однако наблюдение за определенными симптомами может вызвать сомнения относительно диагноза РС и потребовать более детального исследования пациента. К таким особенностям относятся:

1. Начало заболевания до достижения 16 лет или после 50.
2. Наличие в истории болезни семьи двух и более случаев демиелинизации в ЦНС.
3. Патология протекает без ухудшений на протяжении длительного времени.
4. Наиболее выраженной жалобой является боль в любой области тела.
5. Головные боли, связаны с повышенным артериальным давлением [20].

Таким образом, хотя эти факторы не позволяют полностью отвергнуть возможность РС, они указывают на необходимость проведения более глубокого анализа состояния здоровья пациента.

При диагностике, основной фактор – это клинические наблюдения, и если иные патологии исключены, то ставится диагноз. Встречается ментальное

расстройство в качестве сопутствующего состояния. Больные часто жалуются на усталость и слабость, хотя неврологические показатели это не подтверждают, указывая на наличие цереброастенического синдрома. Наблюдается системное поражение ЦНС, однако оно не распространяется на множество очагов одновременно. Анализы показывают повышенное содержание клеток в спинномозговой жидкости (более 50/микролитр) и увеличение уровня белка. Магнитно-резонансная томография может показывать нормальные результаты или изменения, которые исключают РС. Также, могут присутствовать системные проявления, такие как высыпания, поражения суставов, воспаление радужки глаза, воспаления серозных оболочек и другие симптомы [161].

В процессе различения РС и инфекций ЦНС, критически значимым является тщательный сбор анамнеза и обращение внимания на эпидемиологические данные. Особое внимание следует уделить выявлению уникальных индикаторов инфекций, например, наличию специфических антител в цереброспинальной жидкости и крови, или изменениям в реакции зрачков, которые могут указывать на сифилис, и признакам поражения как центральной, так и периферической нервной системы при нейроборрелиозе. Важно подчеркнуть, что системные воспалительные заболевания иногда влияют на ЦНС, проявляясь симптомами, которые могут не быть ведущими по степени тяжести в общей клинической картине. Также стоит учитывать вероятность одновременного присутствия нескольких заболеваний у пациента и возможное неправильное толкование результатов лабораторных анализов [57, 104, 165].

В случае нейросаркоидоза, где присутствует долгосрочное и ухудшающееся состояние поражения зрительного нерва, лечение кортикостероидами оказывается эффективным. Доказательством наличия саркоидоза могут служить характерные признаки: специфичные изменения в лимфатических узлах средостения, увеиты, а также поражение периферической нервной системы и мышечной ткани. В контексте диагностики системной красной волчанки (СКВ), применяется комплекс критериев, разработанных Американской коллегией ревматологов, и

наличие у пациента повышенного уровня антинуклеарных антител может указывать на РС [104].

Для установления диагноза СКВ требуется обнаружение четырех или более характерных признаков из списка из одиннадцати. Среди типичных симптомов, связанных с этим состоянием, выделяются такие явления, как асимптоматическое острое воспаление зрительного нерва, поперечный миелит, разнообразные психические расстройства включая психозы и хорею. В случае успешного применения иммунотерапии наблюдается исчезновение олигоклональных полос иммуноглобулинов, в то время как выполнение кожной биопсии может обнаружить осадки комплемента. Синдром Бехчета, подобно РС, проявляется периодами ремиссий и обострений, на что благоприятно влияют кортикостероиды. Отличительной чертой является поражение мозговых оболочек, нарушения сознания и симптомы, указывающие на повышенное внутричерепное давление [8, 34, 52, 165]. Среди системных проявлений синдрома, гипертензия выступает как один из факторов, позволяющих осуществлять клиническое различение между этими состояниями [97].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, а также кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Сбор данных проводился в клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, в межклубных отделениях рассеянного склероза ГБУ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы» и ГБУ «Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы».

Исследование носило комплексный многоэтапный характер с использованием описательных и аналитических эпидемиологических приемов, ретроспективного эпидемиологического анализа и личного анкетирования пациентов. Этапы исследования, объем проанализированных материалов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Этапы исследования, объем проанализированных материалов

Номер этапа	Этапы исследования	Содержание исследования
1	Поиск и анализ литературных источников	Основные направления научного поиска: вопросы об эпидемиологических особенностях проявлений идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, включая рассеянный склероз и такие редкие формы как оптиконевромиелит Девика в России и в мире; возможная этиология и факторы риска идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, диагностика и лечение идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний; Распространение в группах населения в зависимости от возраста, пола, места проживания и т.п. Результаты других исследований, посвященных эпидемиологии демиелинизирующих заболеваний. Методы исследования: поиск в научных электронных библиотеках PubMed, E – library, Web of Science, Scopus; анализ, обобщение, систематизация.

## Продолжение Таблицы 1

2	<p>Оценка динамики заболеваемости, распространенности и смертности от ИВДЗ в России в различных группах населения</p> <p>Оценка показателя инвалидности вследствие РС в Москве</p>	<p>Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ с использованием данных о заболеваемости и распространенности в РФ и в субъектах за период с 2009 по 2022 гг. с использованием формы №12 "Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации", формы статистической отчетности ФСН С-51, по следующим нозологическим формам, кодирующиеся следующими рубриками МКБ – 10: рассеянный склероз (G35), демиелинизирующие заболевания (G35 – G37), в федеральных округах, в субъектах и в РФ в 2009-2022 гг. Для оценки показателя инвалидности вследствие РС в Москве использовались данные ФКУ «Главное бюро МСЭ по г. Москве».</p> <p>Методы исследования: ретроспективный эпидемиологический анализ: описание многолетней динамики, определение максимальных, минимальных уровней, расчет среднегодовых уровней и среднегодового темпа прироста показателей, метод простой пропорциональной экстраполяции данных. Расчеты производились в программе Microsoft Office Excel 2016.</p>
3	<p>Оценка связи показателя заболеваемости рассеянным склерозом и некоторыми инфекционными заболеваниями среди различных групп населения</p>	<p>Проведен корреляционный анализ по связи заболеваемости рассеянным склерозом и таких инфекционных заболеваний как корь, краснуха, паротит, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз в рамках данных официальной статистической отчетности с использованием формы №12 "Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации" и формы N 2 (годовая) "Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях" (годовая).</p> <p>Расчеты производились в программе Microsoft Office Excel 2016, RStudio Desktop 1.2.5033.</p>
4	<p>Оценка значимости возможных факторов риска возникновения рассеянного склероза, определяющих заболеваемость в Российской Федерации</p>	<p>Проведен опрос пациентов с рассеянным склерозом с помощью анкеты и онлайн сервиса (Google Форма) среди пациентов Клиники нервных болезней Сеченовского Университета, ГКБ 24, ГКБ №15 им. О.М. Филатова, ГКБ имени В.М. Буянова. Анкета основана на материалах исследования Бойко А.Н. с соавторами. Анкета содержит вопросы по выявлению возможных факторов риска возникновения РС место рождения и проживание, соматические заболевания у родителей и пациентов, случаи инфекционных заболеваний, травмы аллергии, гинекологические, урологические заболевания, гинекологический анамнез у женщин,</p>

## Продолжение Таблицы 1

		курение алкоголь психоактивные вещества. Методы исследования: разработка, составление анкет, проведение очного опроса с пациентами, сбор, введение, группировка и систематизация информации, анализ информации. Расчеты производились в программе Microsoft Office Excel 2016, RStudio Desktop 1.2.5033.
5	Оценка клинико-эпидемиологических особенностей пациентов с РС и оптикомиелитом Девика по результатам выборочного исследования	Проведен сбор информации данных историй болезни пациентов с рассеянным склерозом, оптикомиелитом Девика и МОГ – ассоциированным заболеванием в ГКБ 24, ГКБ №15 им. О.М. Филатова, ГКБ имени В.М. Буянова. Оценивались такие характеристики, влияющие на тяжесть заболевания и раннюю инвалидизацию, как время начала первых симптомов, возраст начала первых симптомов, симптомы дебюта, предварительный диагноз, время постановки диагноза оптикомиелит, время, прошедшее от начала симптомов до постановки диагноза. Методы исследования: поиск информации, анализ, систематизация, обобщение полученной информации. Расчеты производились в программе Microsoft Office Excel 2016, RStudio Desktop 1.2.5033.
6	Обоснование основных направления мероприятий по вторичной профилактике данных заболеваний	На последнем этапе была проведена оценка и определены основные направления вторичной профилактики ИВДЗ и РС. На основании предыдущих этапов исследования (анализа литературных данных, ретроспективного эпидемиологического анализа, определения эпидемиологических особенностей распространения ИВДЗ и РС предложены направления первичной, вторичной и третичной профилактики для снижения заболеваемости и бремени заболеваний.

**На первом этапе** выполнения работы был произведен поиск и анализ российских и зарубежных литературных источников, посвященных проблеме эпидемиологии идиопатических демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. Были изучены вопросы об эпидемиологических особенностях проявлений идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, включая рассеянный склероз и такие редкие формы как оптикомиелит Девика в Российской Федерации и в мире. Проведен анализ литературы о возможной этиологии и факторах риска

идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, диагностики и лечения идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний. Оценено распределение случаев заболевания от рассеянного склероза и оптиконевромиелита Девика в группах населения в зависимости от возраста, пола, места проживания и т.п. Результаты других исследований, посвященных эпидемиологии демиелинизирующих заболеваний.

Методы исследования: поиск в научных электронных библиотеках PubMed, E – library, Web of Science, Scopus; анализ, обобщение, систематизация.

**На втором этапе** был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости, распространенности и смертности от идиопатических демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы и рассеянного склероза, в частности, среди различных групп населения: совокупное и взрослое население, дети от 0 до 14 лет и дети от 15 до 17 лет.

Использованы данные о заболеваемости и распространенности в РФ и в субъектах за период с 2009 по 2022 гг. с использованием формы государственной статистической отчетности №12 "Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации", по следующим нозологическим формам, кодирующиеся следующими рубриками МКБ-10: рассеянный склероз (G35), демиелинизирующие заболевания (G35-G37) рассеянный склероз (G35). Для описания заболеваемости, распространенности и смертности используются «грубые» показатели.

Проведен анализ данных по заболеваемости и распространенности демиелинизирующих заболеваний в федеральных округах, в субъектах и в РФ в 2009-2022 гг., при расчете показателя смертности использовался период с 2000 до 2020 год. При расчете прироста/убыли производилось предварительное выравнивание динамического ряда за рассматриваемый период методом наименьших квадратов.

Расчет числа впервые выявленных случаев демиелинизирующих заболеваний в России и в субъектах осуществляли путем расчета по формуле:

$$I = A/N \cdot R (100000), \quad (1)$$

где  $I$  – заболеваемость демиелинизирующими заболеваниями;  $A$  – абсолютное число впервые выявленных случаев демиелинизирующих заболеваний,  $N$  – численность той же группы населения, среди которого выявлены случаи демиелинизирующих заболеваний,  $R$  – размерность показателя (на 100 000 человек).

Расчет числа случаев заболеваний демиелинизирующих заболеваний в России и в субъектах осуществляли путем расчета по формуле:

$$P = A/N \cdot R (100000), \quad (2)$$

где  $P$  – распространенность демиелинизирующими заболеваниями;  $A$  – абсолютное число случаев демиелинизирующих заболеваний,  $N$  – численность той же группы населения, среди которого выявлены случаи демиелинизирующих заболеваний,  $R$  – размерность показателя (на 100 000 человек).

Расчет смертности от РС в России и в субъектах осуществляли путем расчета по формуле:

$$D = A/N \cdot R (100000), \quad (3)$$

где  $D$  – смертность от РС;  $A$  – абсолютное число смертей от РС;  $N$  – численность той же группы населения, среди которого выявлены случаи демиелинизирующих заболеваний,  $R$  – размерность показателя (на 100 000 человек).

При проведении анализа инвалидности вследствие рассеянного склероза использовались данные электронной базы данных ЕАВИИАС МСЭ (Единая автоматизированная вертикально-интегрированная информационно-аналитическая система по проведению медико-социальной экспертизы) ФКУ «Главное бюро МСЭ по г. Москве» по освидетельствованию в бюро медико-социальной экспертизы лиц старше 18 лет. Для получения абсолютных значений использовалась форма официальной статистической отчетности – ф-088/06 по переосвидетельствованию в бюро медико-социальной экспертизы лиц старше 18 лет вследствие РС.

Расчет инвалидности вследствие РС в России и в субъектах осуществляли путем расчета по формуле:

$$D = A/N \cdot R (100000), \quad (4)$$

где  $D$  – disability (инвалидность),  $A$  – абсолютное число пациентов с инвалидностью вследствие РС,  $N$  – численность той же группы населения, среди которого выявлены случаи инвалидности,  $R$  – размерность показателя (на 10 000 человек).

Использовались методы дескриптивной статистики с расчетом относительных величин (заболеваемость, распространенность, смертность на 100 тыс. населения, удельный вес отдельной группы населения в общей структуре заболеваемости). Для изучения тенденции использовалось выравнивание кривой методом наименьших квадратов, был рассчитан темп прироста. Относительные величины представлены как показатель  $\pm m$  ( $m$  – стандартная ошибка). Доверительные интервалы на графиках представлены как  $1,96 * m$ . Для оценки значимости различий показателей использовался  $Z$ -тест для пропорций. Различия считались статистически значимыми при  $p=0,05$ .

Методы исследования: ретроспективный эпидемиологический анализ: описание многолетней динамики, определение максимальных, минимальных уровней, расчет среднемноголетних уровней и среднегодового темпа прироста показателей, метод простой пропорциональной экстраполяции данных. Анализ и статистическая обработка данных производилась с помощью программы IBM SPSS Statistics версии 20.0. и Microsoft Office Excel 2016.

**На третьем этапе** был проведен корреляционный анализ по связи заболеваемости рассеянным склерозом и таких инфекционных заболеваний как корь, краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз в рамках данных официальной статистической отчетности с использованием формы №12 "Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации" и формы №2 "Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях" (годовая).

Корреляционный анализ был по методу Кендела с расчетом достоверности различий ( $p<0,05$ ) для выявления связи между ростом показателя заболеваемости рассеянным склерозом и следующих инфекционных патологий: корь, краснуха,

эпидемический паротит, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз. Оценка значения коэффициента корреляции производилась по нижеуказанным данным (Таблица 2).

Таблица 2 – Классификация уровней значений коэффициента корреляции

Сила связи	Значение коэффициента корреляции
Сильная	от 0,70 до 1
Средняя	от 0,50 до 0,69
Умеренная	от 0,30 до 0,49
Слабая	от 0,20 до 0,29
Очень слабая	меньше 0,19

Расчеты производились в программе Microsoft Office Excel 2016, RStudio Desktop 1.2.5033.

**На четвертом этапе** было проведено исследование типа «случай-контроль» для изучения взаимосвязи некоторых предполагаемых причинно-следственных факторов и риска возникновения рассеянного склероза. Основой исследования являлось проведение анонимного анкетирования в группе пациентов, имевших (основная группа) и не имевших рассеянный склероз (контрольная группа). Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, сохраненные когнитивные функции. Пары составлялись методом метчинга, когда участники основной и контрольной группы схожи по полу, возрасту, месту проживания и национальности. Общее количество респондентов, участвующих в опросе, составило 245 человек. В основную группу вошло 110 человек, в контрольную 135 человек, соответственно.

Данные были собраны путем личного опроса пациентов Клиники нервных болезней Сеченовского Университета, ГКБ 24, ГКБ №15 им. О.М. Филатова, ГКБ имени В.М. Буянова. Анонимная анкета основана на материалах исследования Бойко А.Н. с соавторами и была одобрена локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 31-20 от 11.11.2020. Анкета, содержала следующие вопросы: возраст, дата рождения, место рождения, возраст начала

первых симптомов, перенесенные инфекционные заболевания до начала симптомов (корь, краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа, коклюш, дифтерия, хронический тонзиллит, скарлатина, число ОРВИ более 4 в год, хронический тонзиллит, ревматизм, инфекционный мононуклеоз, оральная герпес, опоясывающий лишай, энцефалит, менингит, абсцессы (гнойники), остеомиелит, пневмония в анамнезе, пиелонефрит, цистит, гепатит А, Е, гепатит В, С, D. Аллергические реакции до начала заболевания (пищевые аллергии, лекарственные аллергии, аллергии на укусы насекомых, аллергия на шерсть животных, аллергия на домашнюю пыль (пылевой клещ), поллиноз, атопический дерматит, анафилактический шок, отек Квинке, крапивница). Поскольку в ходе проведения анализа литературы было выявлено, что токсические вещества могут играть определенную роль в развитии заболевания, то в анкету были включены вопросы о наличии длительного контакта с вредными веществами и материалами, случаи отравления вредными веществами, а также проживание в зоне промышленных предприятий в районе проживания (5 км). Повреждения и травмы так же были учтены при проведении исследования (травмы головы без потери сознания, травмы головы с потерей сознания > 5 минут, тяжелая травма головы, сильное переохлаждение, инсоляции (тепловой удар). Пациенты были опрошены на предмет, перенесенных острых и хронических стрессовых ситуаций, также вопросы, связанные с субъективной причиной, начала заболевания (с чем вы связываете начало заболевания?), гинекологический анамнез у женщин и наличие вредных привычек.

Методы исследования: разработка, составление анкет, проведение очного опроса с пациентами, проведение личного опроса, сбор, введение, группировка и систематизация информации, анализ информации. В основной и контрольной группах было проведено создание таблиц сопряженности и использовался метод Хи-квадрат Пирсона и расчет показателя отношения шансов (OR) с 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Расчеты производились в программе Microsoft Office Excel 2016, RStudio Desktop 1.2.5033.

**На пятом этапе** было проведено сравнительное выборочное исследование по изучению клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с оптиконеуромиелиитом Девика и рассеянным склерозом для оценки влияния сроков установления диагноза и других показателей на тяжесть протекания заболеваний. Данные были получены путем выкопировки необходимых данных из историй болезней пациентов ГКБ 24, ГКБ №15 им. О.М. Филатова, ГКБ имени В.М. Буянова. Общее количество пациентов, участвующих в исследовании, составило 91 человек, в группу с РС вошло 61 человек, в группу с оптиконеуромиелиитом Девика 30 человек. Для обобщения полученных данных из первичной документации была разработана обобщающая таблица, содержащая необходимые данные. Оценивались такие характеристики, влияющие на тяжесть заболевания и раннюю инвалидизацию, как время начала первых симптомов, возраст начала первых симптомов, симптомы дебюта, предварительный диагноз, время постановки диагноза оптикомиелит, время, прошедшее от начала симптомов до постановки диагноза, время, прошедшее с момента первых симптомов и повторных.

В исследовании использовались количественные переменные, которые оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3), показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% ДИ. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для оценки силы клинических проявлений была использована расширенная шкала оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). По материалам этой шкалы была создана таблица по вкладу отдельных клинических проявлений заболевания у пациентов с рассеянным склерозом и оптикомиелитом в общую симптоматику (Таблица 3). Для показателей усталости, мышечной силы и ходьбы был рассчитан удельный вес с доверительными интервалами.

Доверительные интервалы были рассчитаны по методу Sison and Glaz (1995), используемый для мультиномиальных распределений. Было также выполнено сравнение по тесту Вилкоксона (ранговый), при полученном значении  $p < 0,05$  различия между группами будут считаться достоверными. В качестве рангов использовались клинические характеристики в категориях усталость, мышечная сила и ходьба от самого легкого проявления до самого тяжелого. Степени клинических проявлений в виде усталости, мышечной силы и ходьбы при РС и оптиконеуромиелиитом Девика выражены в виде порядковой шкалы, где единица это наиболее слабое проявление и последующие числа – наиболее сильные клинические характеристики. Далее был применен двувыворочный метод Вилкоксона (ранговый, непарный).

Таблица 3 – Значение рангов клинических симптомов в зависимости от состояния пациентов

<b>Ранг</b>	<b>Усталость</b>
1	Небольшая слабость
2	Относительно выраженная слабость, до 12 часов в день можете находиться в вертикальном положении
3	Умеренно выраженная слабость
4	Сильно выраженная усталость
	<b>Мышечная сила</b>
1	Снижение силы мышц наблюдается в двух и более конечностях
2	Снижение силы мышц наблюдается только в одной конечности
3	Снижение силы мышц не наблюдается
	<b>Ходьба</b>
1	Самостоятельная ходьба не ограничена
2	Больше 100 метров, но меньше 200 метров, без помощи и поддержки
3	Больше 200 метров, но меньше 300 метров, без помощи и поддержки
4	Больше 300 метров, но меньше 500 метров, без помощи и поддержки
5	Двусторонняя поддержка, более 120 метров
6	Двусторонняя поддержка, более 5 метров, но менее 50 метров
7	Менее 100 метров без поддержки
8	Односторонняя поддержка, более 50 метров
9	Односторонняя поддержка, менее 50 метров
10	Передвигается только в инвалидной коляске; требуется помощь в передвижении
11	Прикован к инвалидной коляске, в которой передвигается самостоятельно

Расчет размера эффекта для показателей усталости, мышечной силы и ходьбы для теста также проводился по методу Вилкоксона. Величина размера эффекта ( $r$ ) рассчитывается как статистика  $Z$ , деленная на квадратный корень размера выборки ( $N$ ).

$$r = Z / \sqrt{N}, \quad (5)$$

где  $r$  – величина размера эффекта,  $Z$  – оценка результата по Вилкоксону,  $N$  – размер выборки.

Расчет удельного веса в  $Z$  производилась через интеграл функции Гаусса-Лапласа. Значение размера эффекта варьируется от 0 до 1. Сила эффекта определяется по значению  $r$ , 0,10 – <0,3 (небольшой эффект), 0,30 – <0,5 (умеренный эффект) и  $\geq 0,5$  (большой эффект).

Для оценки связи времени, прошедшего от начала симптомов до регистрации заболевания и степенью ухудшения показателей усталости, мышечной силы и ходьбы (где 1 – самое легкое проявление и последующие значения показывают степень ухудшения). был проведен корреляционный анализ по методу Кендела с расчетом достоверности различий ( $p < 0,05$ ). Методы исследования: поиск информации, анализ, систематизация, обобщение полученной информации. Расчеты производились в программе Microsoft Office Excel 2016, RStudio Desktop 1.2.5033.

**На последнем** этапе была проведена оценка и определены основные направления вторичной профилактики ИВДЗ и РС. На основании предыдущих этапов исследования (анализа литературных данных, ретроспективного эпидемиологического анализа, определения эпидемиологических особенностей распространения ИВДЗ и РС предложены направления первичной, вторичной и третичной профилактики для снижения заболеваемости и бремени заболеваний.

### **ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

#### **3.1 Заболеваемость идиопатическими воспалительными демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы и рассеянным склерозом в Российской Федерации среди совокупного, взрослого населения и детей от 0 до 14 и от 15 до 17 лет**

Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания представляют собой группу патологий, характеризующихся разрушением миелина нервных волокон центральной нервной системы. Важность ИВДЗ центральной нервной системы, включая РС для современного общества переоценить сложно. Поражая человека в молодом возрасте, ИВДЗ способны в течение нескольких лет привести к глубокой инвалидности и смерти. Вызывая большое разнообразие клинических проявлений, демиелинизирующие заболевания осложняют жизнь не только пациентов, но и родных и близких, ухаживающих за ними в случае утраты способности к самообслуживанию.

К сожалению, четкой причины начала демиелинизирующего процесса, нет, что так же осложняет его изучение и лечение пациентов. Так, существующая патогенетическая терапия РС способна уменьшить количество обострений, но не способна избавить пациента от заболевания.

Сейчас в мире примерно 3 миллиона больных и в России около 100 тысяч человек имеют диагноз «Рассеянный склероз», и с каждым годом отмечается рост заболеваемости, особенно среди женщин. На данный момент сложно сказать, сколько человек России имеют диагноз из группы ИВДЗ, но результаты недавнего исследования по заболеваемости оптиконевромиелитом Девика, позволяют предположить, что около 0,5 на 100 тыс. населения.

И хотя ИВДЗ чаще дебютирует в возрасте от 18 до 30 лет, дети так же болеют. Так, по данным исследований, распространенность начала РС в детском/подростковом возрасте колеблется от 2,0% до 4,0% от всех случаев РС. В России изучению клиники и диагностики ИВДЗ и, в частности, РС придается большое значение, при этом эпидемиологические особенности заболеваний остаются недостаточно выясненными. К сожалению, вопросам изучения эпидемиологии детского РС также уделяется недостаточно внимания.

Проведенное сплошное исследование показало, что в последнее десятилетие в Российской Федерации имеется рост заболеваемости ИВДЗ (Рисунок 1), включая рассеянный склероз (Рисунок 2).

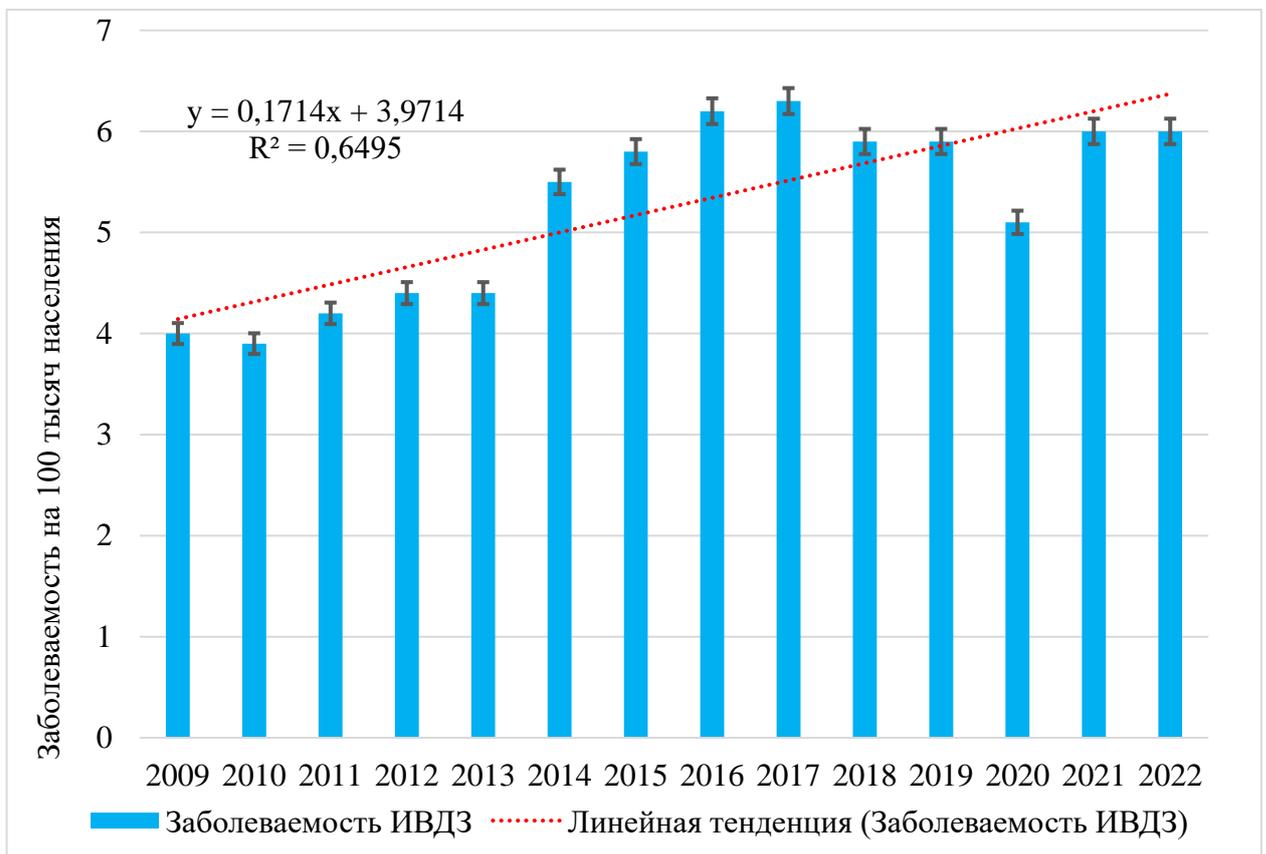


Рисунок 1 – Заболеваемость населения ИВДЗ в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч населения

За год в среднем регистрируется около  $5121,79 \pm 438$  случаев РС и  $6864,86 \pm 580$  случаев ИВДЗ среди населения России, удельный вес РС от всех ИВДЗ  $74\% \pm 0,5\%$ , что подтверждает мировые данные о том, что РС является самым

распространенным среди ИВДЗ. В 2009-2022 гг. абсолютное число всех заболевших РС возросло на 37% (4295 до 6796 человек), а демиелинизирующими заболеваниями в целом на 36% (5691 до 8792 человек). Среднегодовой темп прироста ИВДЗ – 3,2% ( $p=0,05$ ), РС – 3% ( $p=0,05$ ). Конфигурация кривых заболеваемости ИВДЗ и РС практически совпадает. В 2020 г. наблюдалось резкое снижение регистрации как ИВДЗ, так и РС, что вероятнее всего связано с тем, что при карантинных ограничениях в пандемии пациенты с клинически мягким дебютом не обращались за помощью к терапевту или неврологу, а также с увеличением госпитализации пациентов с COVID-19 и нехваткой коечных мест для пациентов с подозрением на РС. Повышение заболеваемости, возможно, обусловлено повышением настороженности врачей неврологов в отношении РС, увеличением доступности пациентам обследования методом МРТ, совершенствованием критериев диагностики, а также, возможно, изменением роли отдельных факторов риска возникновения РС. РС в большой степени можно считать болезнью цивилизации, так как чаще болеют жители стран с развитой экономикой, высоким темпом жизни и уровнем физического и эмоционального стресса. Доказано, что в крупных городах РС болеют чаще.

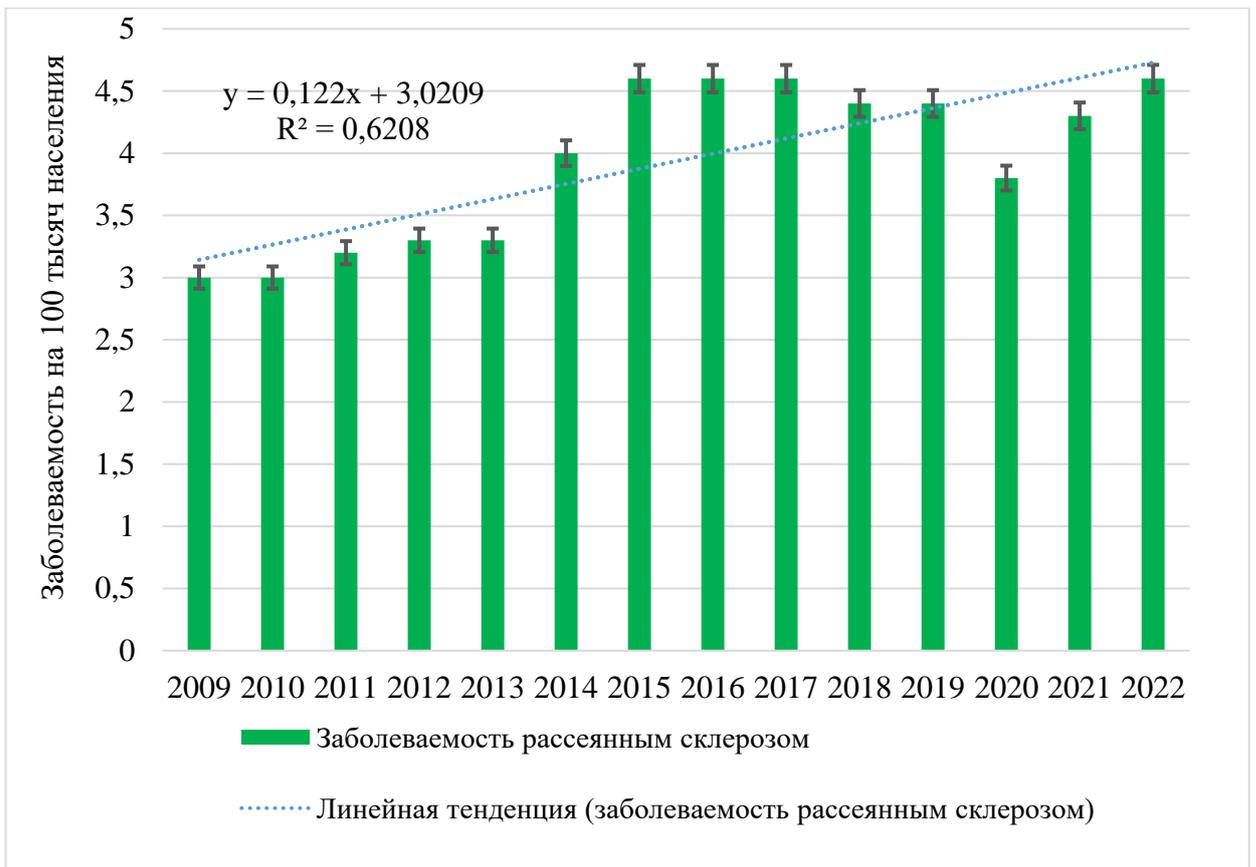


Рисунок 2 – Заболеваемость населения рассеянным склерозом в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч населения

Лидером по абсолютным значениям РС и ИВДЗ, является ЦФО. По среднемноголетнему показателю заболеваемости РС среди совокупного групп населения наибольшие значения отмечаются в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) –  $4,53 \pm 0,36$  на 100 тыс. контингента и в Центральном федеральном округе (ЦФО) –  $4,45 \pm 0,18$ , наименьшие в ДФО  $2,00 \pm 0,10$ . Демиелинизирующие заболевания суммарно наиболее часто встречались по значению среднемноголетнего показателя в Уральском федеральном округе (УФО) –  $5,89 \pm 0,37$  на 100 тыс. контингента, а наименьшие в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) –  $2,80 \pm 0,17$  на 100 тыс. населения. Стоит отметить, что у взрослого населения среднее значения показателя заболеваемости РС и ИВДЗ за 2009-2022 гг. выше в УФО ( $5,45 \pm 0,38$  и  $7,38 \pm 0,47$  на 100 тыс. контингента соответственно).

Низкая заболеваемость в ДФО вероятнее всего связана с удаленностью от ведущих медицинских центров и низкой доступностью к ним, по сравнению с

другими регионами, у населения. В крупных городах, являющихся центром региона, гораздо выше вероятность выявления заболевания вследствие большей доступности к современным методам диагностики. В УФО высокая заболеваемость возможно определяется сложной экологической обстановкой, как одним из факторов риска возникновения РС. В ЦФО наибольшее число случаев РС зарегистрировано в Московской области и Москве (Таблица 4).

Таблица 4 – Среднегодовалый показатель заболеваемости ИВДЗ и РС по ФО РФ среди совокупного и взрослого населения в 2009-2022 гг.,  $\pm m$

Федеральные округа	Совокупное население				Взрослое население			
	Абсолютное число		Заболеваемость на 100 тысяч контингента $\pm m$		Абсолютное число		Заболеваемость на 100 тысяч контингента $\pm m$	
	РС	ИВДЗ	РС	ИВДЗ	РС	ИВДЗ	РС	ИВДЗ
ЦФО	1731,79	2136,86	4,45 $\pm$ 0,18	5,31 $\pm$ 0,19	1691,86	1996,57	5,25 $\pm$ 0,22	6,19 $\pm$ 0,25
СЗФО	625,43	794,21	4,53 $\pm$ 0,36	5,67 $\pm$ 0,45	614,14	755,57	5,39 $\pm$ 0,45	6,64 $\pm$ 0,56
ЮФО	610,21	904,07	3,90 $\pm$ 0,32	5,21 $\pm$ 0,61	600,79	878,29	4,76 $\pm$ 0,40	6,66 $\pm$ 0,73
СКФО	312,57	503,71	3,29 $\pm$ 0,28	5,18 $\pm$ 0,36	306,79	485,29	4,36 $\pm$ 0,38	6,80 $\pm$ 0,49
ПФО	1104,79	1453,14	3,74 $\pm$ 0,17	4,68 $\pm$ 0,25	1072,79	1397,21	4,52 $\pm$ 0,22	5,87 $\pm$ 0,32
УФО	554,57	761,93	4,39 $\pm$ 0,29	5,89 $\pm$ 0,37	541,57	731,57	5,45 $\pm$ 0,38	7,38 $\pm$ 0,47
СФО	652,14	866,36	3,69 $\pm$ 0,16	4,68 $\pm$ 0,19	635,00	833,79	4,57 $\pm$ 0,22	5,99 $\pm$ 0,28
ДФО	170,36	233,07	2,00 $\pm$ 0,10	2,80 $\pm$ 0,17	165,21	221,43	2,46 $\pm$ 0,14	3,30 $\pm$ 0,18
РФ	5761,86	7653,36	3,94 $\pm$ 0,17	5,26 $\pm$ 0,24	5628,14	7299,71	4,81 $\pm$ 0,22	6,24 $\pm$ 0,29

Наибольшая среднегодовая заболеваемость ИВДЗ отмечается в Тверской области ( $12,8 \pm 0,20$  на 100 тыс. контингента) и в Чеченской Республике ( $11,6 \pm 0,25$  на 100 тыс. контингента). Большинство регионов относятся к средней зоне риска возникновения ИВДЗ ( $4,7 \pm 0,19$  на 100 тыс. контингента), это и Чукотский автономный округ, Республика Саха (Якутия), Красноярский край,

Ямало-ненецкий автономный округ, Республика Коми, Пермский край, а также большинство областей в ЦФО (Рисунок 3).

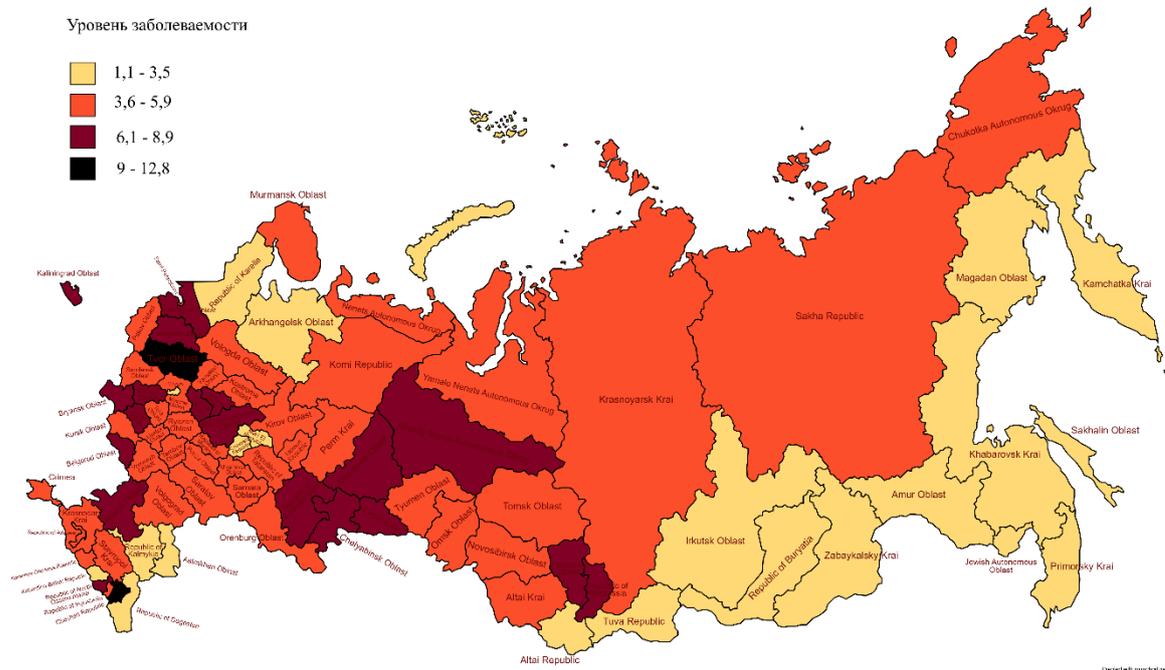


Рисунок 3 – Заболеваемость среди всего населения ИВДЗ в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч соответствующего населения

По регионам распределение заболеваемости РС несколько отличается от всех демиелинизирующих (Рисунок 4). Центральная Россия также является зоной среднего и высокого риска возникновения рассеянного склероза. В данном случае высокая и средняя заболеваемость концентрируется в регионах ЦФО. Среднегодовалый показатель заболеваемости РС в Тверской области – 6,02 на 100 тыс. контингента, почти в два раза меньше, чем заболеваемость всеми ИВДЗ ( $12,8 \pm 0,20$  на 100 тыс. контингента). В этом случае мы можем сказать, что в Тверской области отмечается высокая заболеваемость другими демиелинизирующими заболеваниями. В ЮФО есть регионы и с высокой и средней заболеваемостью (Волгоградская область –  $2,5 \pm 0,15$  на 100 тыс. контингента), Ростовская область ( $6,02 \pm 0,19$  на 100 тыс. контингента), Краснодарский край ( $3,57 \pm 0,18$  на 100 тыс. контингента). Среднегодовалая заболеваемость РС в Чеченской Республике составила  $4,60 \pm 0,20$  на 100 тыс.

контингента, почти в два раза меньше по сравнению с заболеваемостью ИВДЗ, так же, как и в Тверской области.

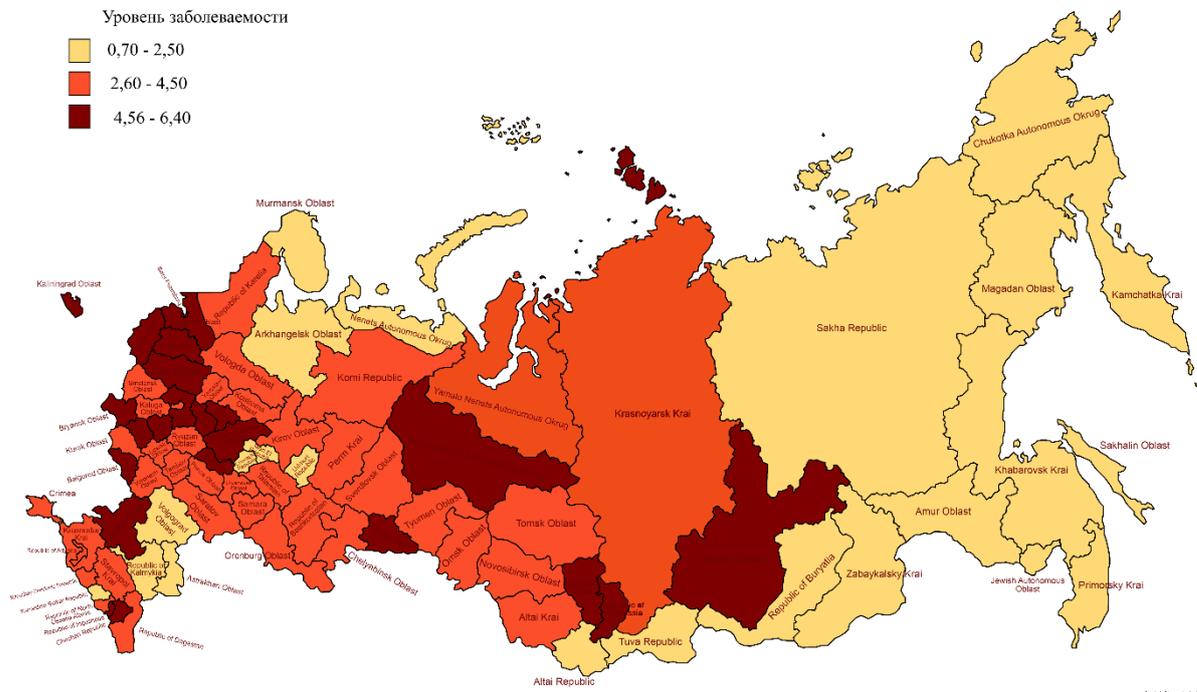


Рисунок 4 – Заболеваемость среди всего населения РС в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч соответствующего населения

Изучая заболеваемость ИВДЗ и РС среди взрослого населения (от 18 и старше) в РФ в 2009-2022 гг., можно сказать, что она, также как и среди всего населения, имеет тенденцию к росту (темп ежегодного прироста РС составил 3,7% ( $p=0,05$ ), при ИВДЗ – 3,5% ( $p=0,05$ )) и повторяет динамику совокупного населения. В 2009 г. демиелинизирующее заболевание ЦНС было поставлено 5411 людям старше 18 лет, в 2022 г. – 8419, из них «РС» – 4192 людям в 2009 г., в 2022 г. – 6619, рост составил соответственно 36% и 37%. В среднем за год диагноз «РС» взрослым был поставлен  $5002,07 \pm 429$ , «ИВДЗ» –  $6540,4 \pm 545$  раза (Рисунок 5)

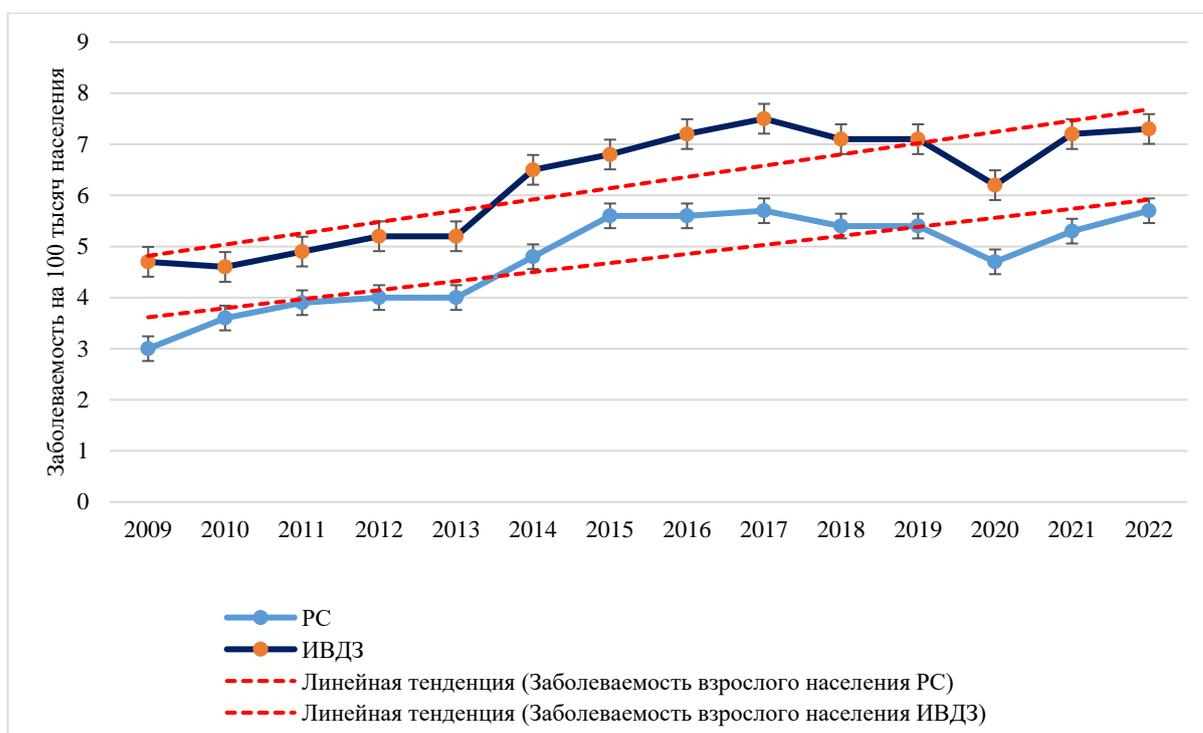


Рисунок 5 – Заболеваемость взрослого населения РС и ИВДЗ в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч населения

В изучаемый период (2009-2022 гг.) заболеваемость РС во всех федеральных округах характеризуется только подъемами, и в большинстве округов имеет умеренную тенденцию к росту. Выраженная тенденция к росту заболеваемости ИВДЗ отмечается в: ЮФО 7,89% ( $p=0,05$ ), СЗФО – 5,38% ( $p=0,05$ ), СКФО 4,21% ( $p=0,05$ ), умеренная в ЦФО – 1,63% ( $p=0,05$ ), в ПФО 1,10% ( $p=0,05$ ), в УФО 3,93% ( $p=0,05$ ), в СФО 2,72% ( $p=0,05$ ), в ДФО 2,50% ( $p=0,05$ ). Среди показателя заболеваемости РС значительная тенденция к росту отмечается также в ЮФО – 5,67% ( $p=0,05$ ), в СЗФО – 5,24% ( $p=0,05$ ), СКФО – 4,97% ( $p=0,05$ ), невыраженная в УФО – 4,79% ( $p=0,05$ ), в УФО – 4,79% ( $p=0,05$ ), в ПФО – 2,38% ( $p=0,05$ ), в ДФО – 2,05% ( $p=0,05$ ), в ЦФО 1,75% ( $p=0,05$ ), в СФО – 1,73% ( $p=0,05$ ) (Рисунки 6–9).

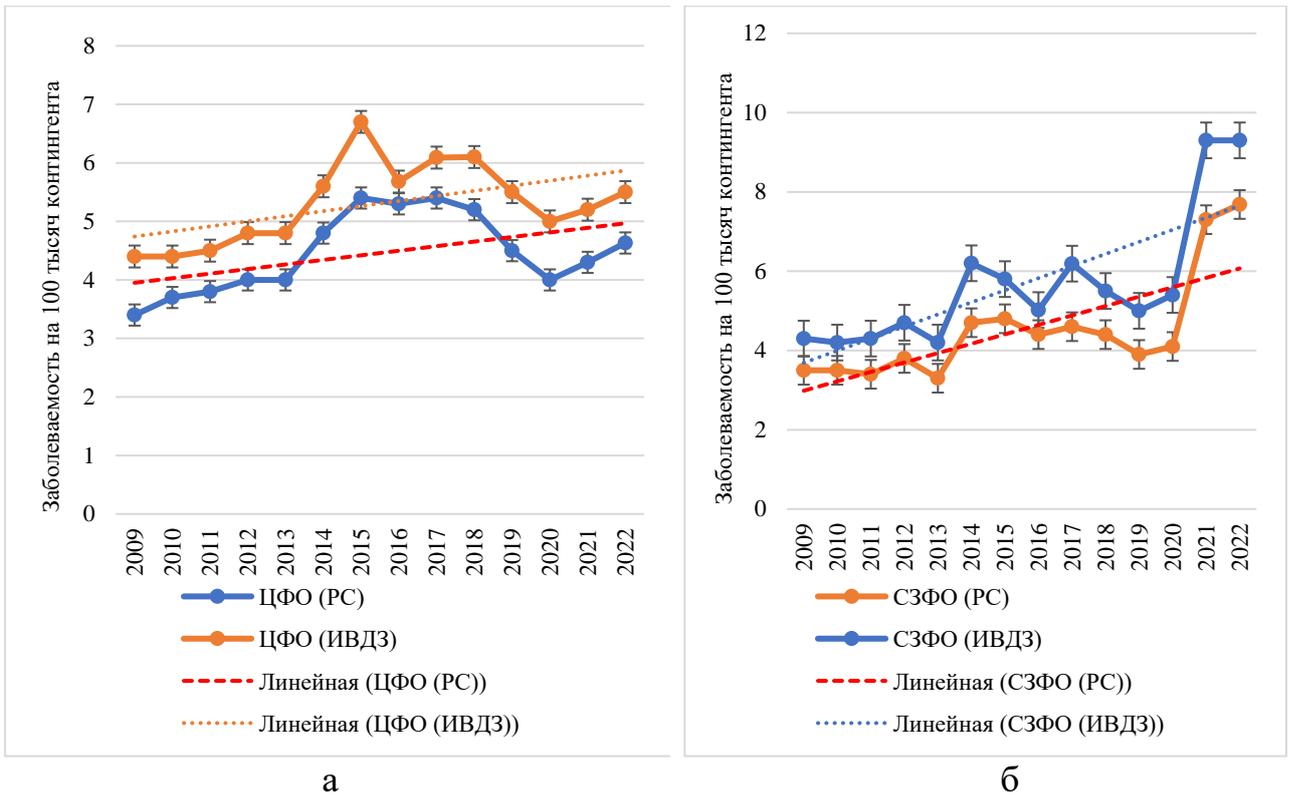


Рисунок 6 – Заболеваемость среди совокупного населения РС и ИВДЗ в ЦФО (а) и СЗФО (б) РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч контингента

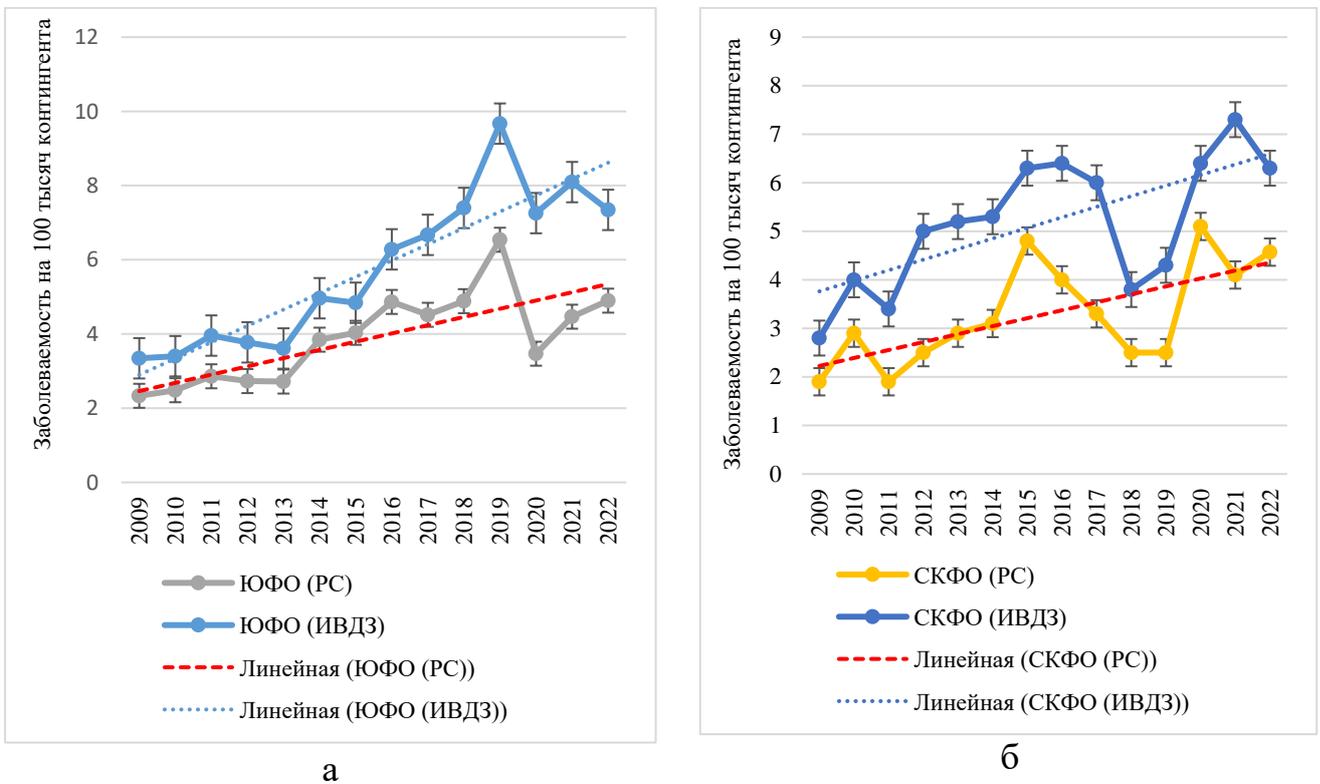
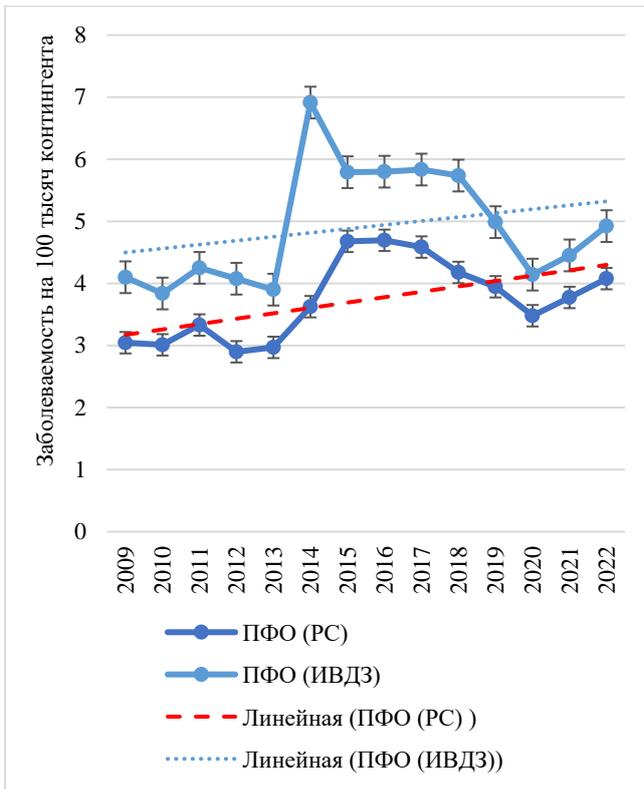
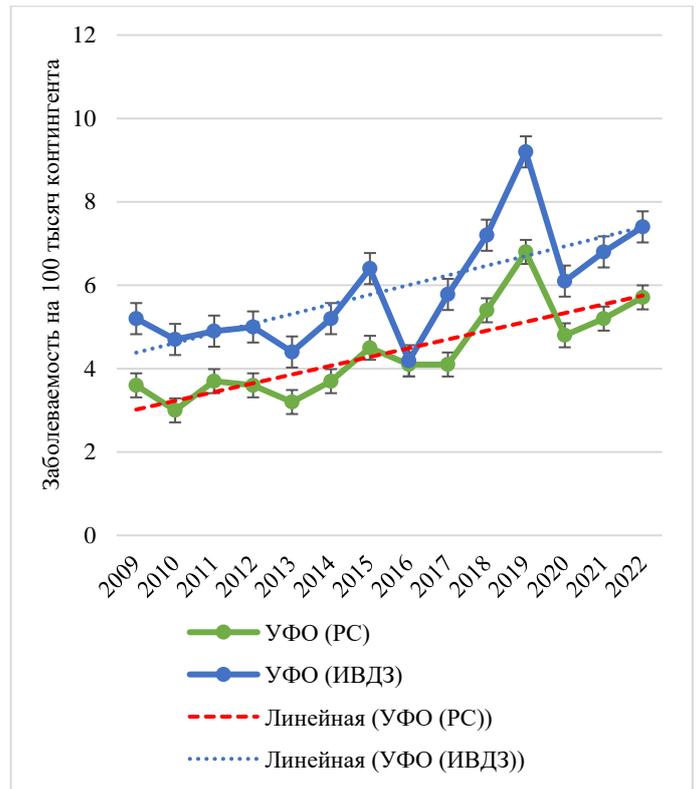


Рисунок 7 – Заболеваемость среди совокупного населения РС и ИВДЗ в ЮФО (а) и СКФО (б) РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч контингента

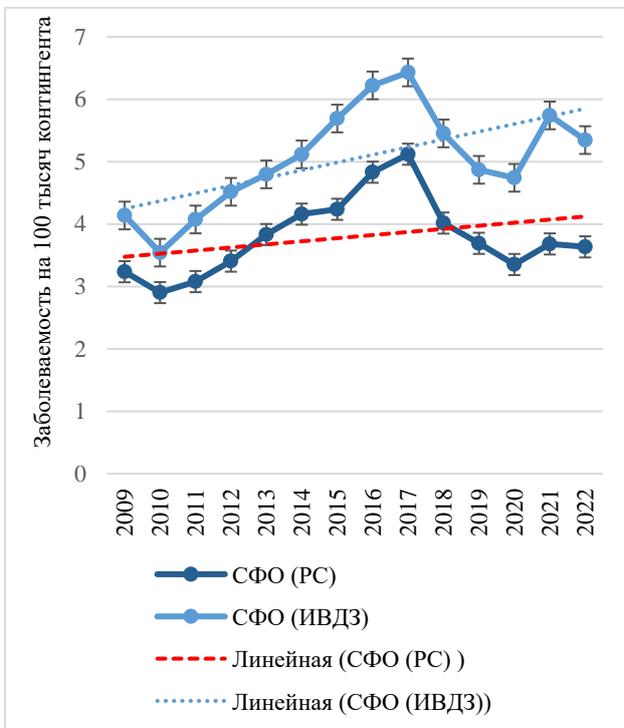


а

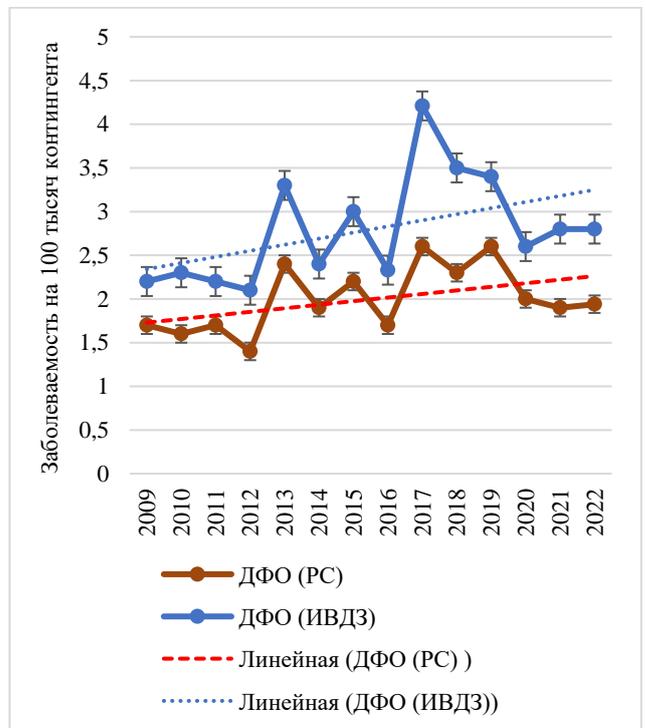


б

Рисунок 8 – Заболееваемость среди совокупного населения РС и ИВДЗ в ПФО (а) и УФО (б) РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч контингента



а



б

Рисунок 9 – Заболееваемость среди совокупного населения РС и ИВДЗ в СФО (а) и ДФО (б) РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч контингента

Во всех округах отмечается скачкообразное повышение или снижение заболеваемости. В ЦФО и ПФО наблюдается резкое повышение заболеваемости ИВДЗ и РС в 2014 году, как и по всей России в целом. В этих округах в период с 2014 по 2018 год отмечается резкий рост, но в последствии показатель снижается до значений 2014 и потом начинает постепенно расти далее. Стоит сказать, что в ПФО резкий рост инцидентности именно другими демиелинизирующими заболеваниями (G36-G37 по МКБ-10).

В других регионах такой ситуации не наблюдается. В СЗФО, как в регионе с высоким среднемноголетним показателем, также выраженная тенденция к росту, но значительное повышение заболеваемости произошло в 2021 году, показатель заболеваемости и ИВДЗ и РС вырос в два раза. Высокая заболеваемость в Центральном и Северо-Западном округах, помимо действия факторов риска можно объяснить и наличием федеральных неврологических центров, которые посвящены только проблеме демиелинизирующих заболеваний, и позволяющие поставить диагноз в кратчайшие сроки. В ЮФО, как в округе с самым высоким темпом прироста, заболеваемость находится на среднем уровне по России, пик инцидентности приходится на 2018. В УФО также максимум значений приходится на 2019. Увеличивающийся рост показателя после 2017 года, вероятно, связан с изменением критериев установления диагноза. В 2017 были приняты новые критерии McDonald, на которые ориентируется врачи при проведении диагностики. В ДФО, как в регионе с самой низкой заболеваемостью и сложностью с доступом к центрам рассеянного склероза, отмечается выраженный разброс значений показателя. И по всех округах наблюдается резкое падение в период пандемии COVID-19 и последующий рост, кроме СКФО.

В исследовании так же была рассмотрена заболеваемость ИВДЗ и РС в детских возрастных группах в динамике. В среднем за изучаемый период в России на долю детей приходилось около 1,1% от всех случаев РС, в мире, по оценкам экспертов, – от 1% до 5%. Понимание масштабов заболеваемости детей необходимо для возможного прогнозирования расходов на патогенетическую терапию и уменьшению срока от постановки диагноза до начала лечения. Это

очень важно, так как процессы демиелинизации в детском возрасте отрицательно влияют на развивающуюся ЦНС и нейронную сеть, приводя к когнитивным нарушениям у 30-50% и в отличие от взрослых, у которых снижение интеллекта проявляется в последнюю очередь.

В период с 2009 по 2022 год в РФ наблюдается повышение заболеваемости РС у детей старшего возраста – ювенильный РС (Рисунок 10), а также другими ИВДЗ (Рисунок 11). Среднегодовой темп прироста составил при РС – 5,6%, при ИВДЗ – 4,1% ( $p=0,05$ ). За период изучения диагноз был поставлен 1615 подросткам от 15 до 17 лет с ИВДЗ, из них 1092 с РС. В среднем за год регистрировалось  $115,3 \pm 9,7$  случаев ИВДЗ и  $78,6 \pm 7,3$  случаев РС, удельный вес РС от всех ИВДЗ –  $64\% \pm 2,3\%$ . Среднемноголетний показатель заболеваемости РС по России составил  $1,9 \pm 0,13$  на 100 тыс. контингента, ИВДЗ –  $2,9 \pm 0,17$  на 100 тыс. контингента.

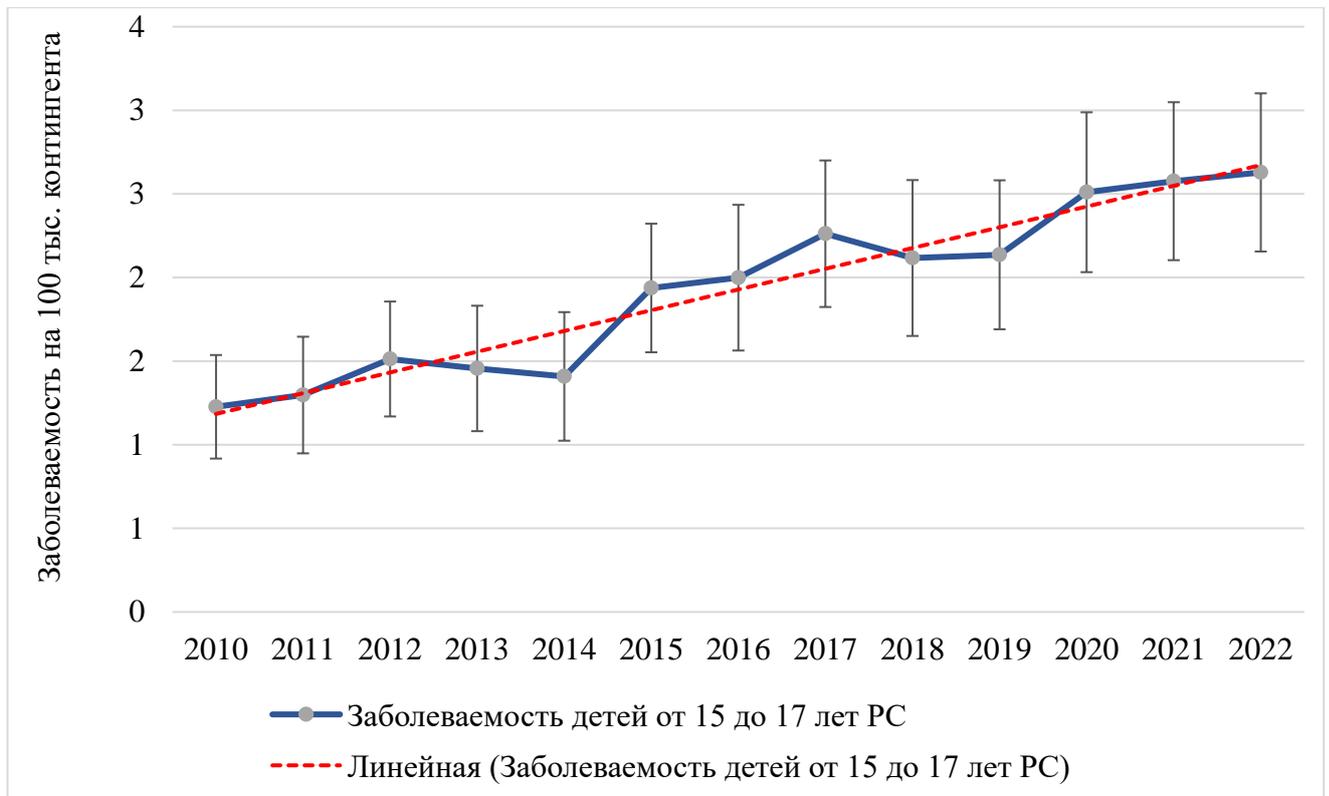


Рисунок 10 – Заболеваемость детей от 15 до 17 лет РС в РФ в 2009-2022 гг.

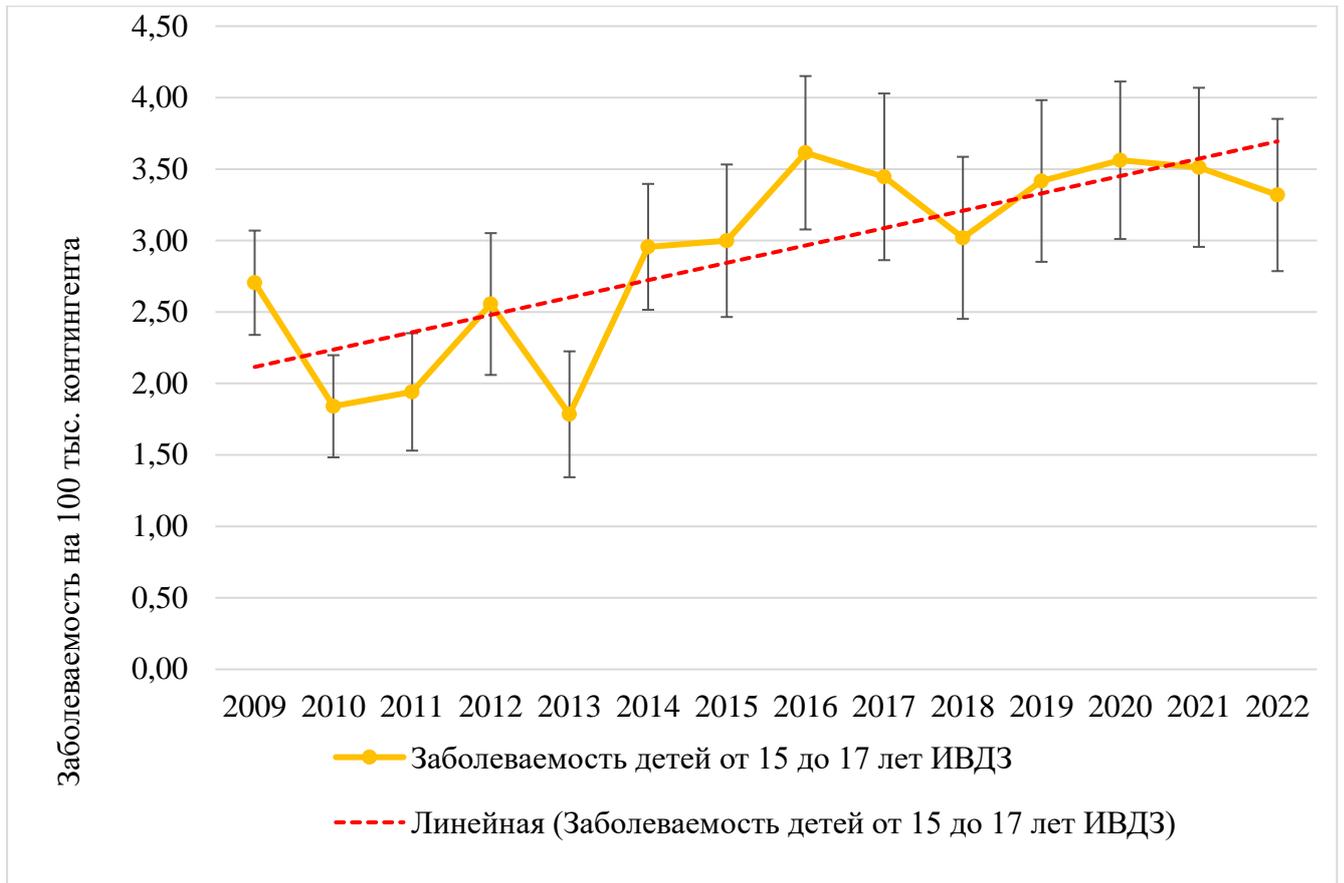


Рисунок 11 – Заболеваемость детей от 15 до 17 лет ИВДЗ в РФ в 2009-2022 гг.

У детей до 14 лет РС встречается редко, так как обычно заболеваемость начинает проявляться после полового созревания и характер ее распределения неравномерный ввиду того, что для развития РС и других ИВДЗ необходимо несколько лет, а иногда несколько десятков лет от начала воздействия факторов риска до появления симптомов заболевания. Маленькие дети в силу своего возраста еще находятся в латентном периоде, и при этом для развития РС воздействие факторов риска на них должно быть очень сильным и сочетаться с выраженной генетической предрасположенностью.

При анализе заболеваемости ИВДЗ детей до 14 лет наблюдался незначительный рост по сравнению с подростками, исключением стали 2014-2017 гг., в этот период отмечен резкий подъем выявления случаев ИВДЗ: в 2016 г. – 596 случаев, в 2013 г. – 112. Основной вклад в рост заболеваемости ИВДЗ в РФ внес ЦФО. Лидером в ЦФО стала Тверская область, где в 2013 г. было зарегистрировано 3 случая ИВДЗ, в 2014 г. – 83, в 2015 г. – 238, в 2016 г. – 348, в

2017 г. произошло снижение – 135 случаев. При этом в Ленинградской области (Северо-Западный федеральный округ, СЗФО) взрывной рост заболеваемости ИВДЗ в рассматриваемый период наблюдался только в 2014 году (61 человек), до этого и после абсолютное число заболевших колебались от 1 до 3 человек. В Ростовской области (Южный федеральный округ, ЮФО) в 2014 г. было 18 случаев ИВДЗ, в 2013 г. – только один. В Пермском крае (Приволжский федеральный округ, ПФО) зарегистрировано 109 случаев ИВДЗ в 2015 г., в 2014 г. – 6 случаев. В других федеральных округах таких резких подъемов заболеваемости ИВДЗ не отмечалось.

Оценка многолетней динамики заболеваемости детей от 0 до 14 лет РС в РФ в период 2009-2022 гг. выявило наличие тенденции к росту – 2,4% ( $p = 0,01$ ) (Рисунок 12).

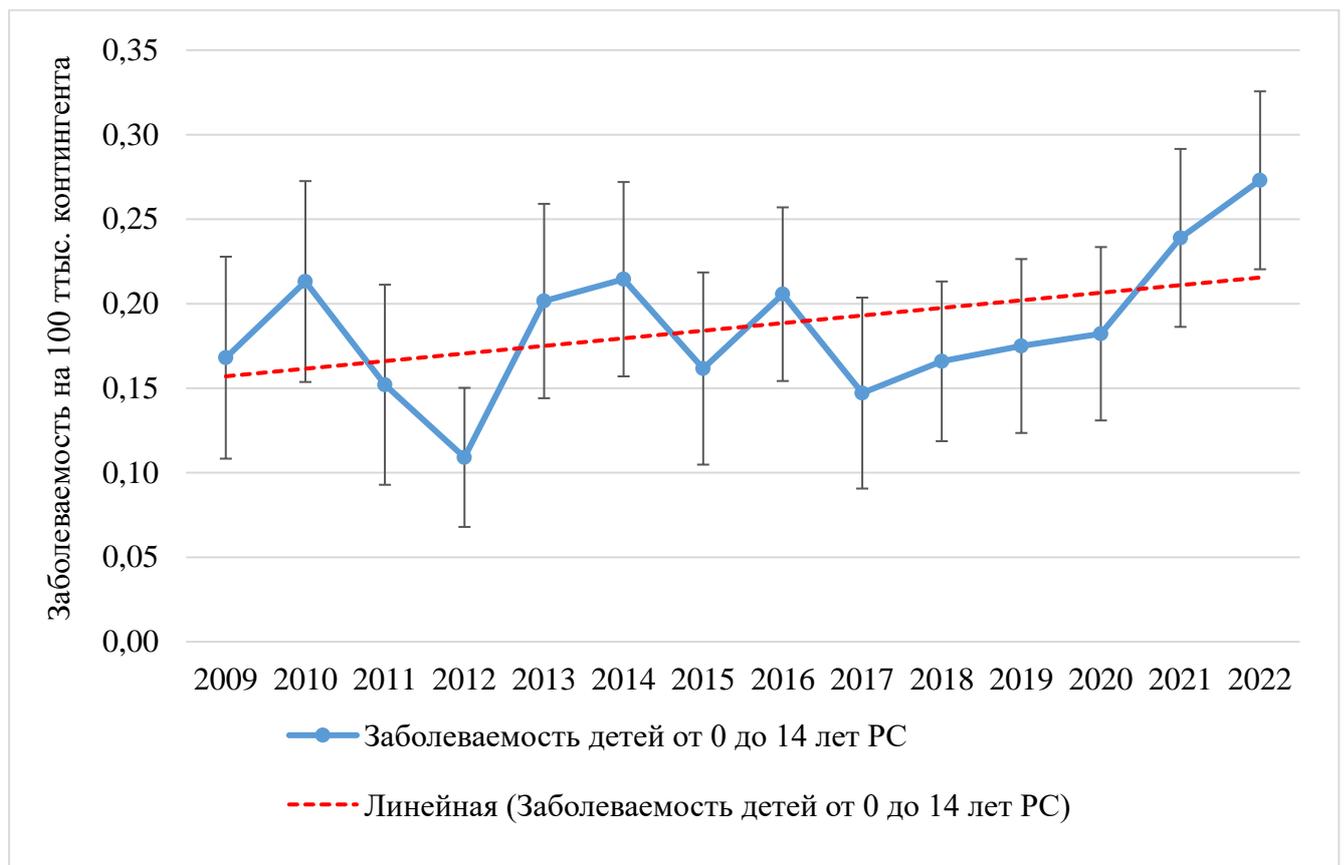


Рисунок 12 – Заболеваемость детей от 0 до 14 лет РС в РФ в 2009-2022 гг.

Итого суммарно за период наблюдения было зарегистрировано 2927 случаев ИВДЗ среди детей в возрасте от 0 до 14, из них 584 случаев РС, в среднем за год

регистрировалось  $209 \pm 39,6$  и  $41,2 \pm 3,9$  случаев соответственно. Удельный вес РС среди детей от 0 до 14 лет от всех ИВДЗ составил в среднем за весь период изучения около  $19,5 \% \pm 3$ . Темп среднегодового прироста показателя заболеваемости составил  $1,15\%$  ( $p = 0,09$ ) при ИВДЗ. Среднегодулетная заболеваемость РС и ИВДЗ по всей России составили  $0,18 \pm 0,01$  и  $0,90 \pm 0,1$  на 100 тыс. контингента. Среди детей от 0 до 14 наибольший среднегодулетный показатель распространенности ИВДЗ отмечен в ЦФО ( $1,82 \pm 0,58$  на 100 тыс. контингента), РС – в ЦФО и ПФО ( $0,23 \pm 0,02$  и  $0,23 \pm 0,03$  на 100 тыс. контингента). Наименьший уровень заболеваемости ИВДЗ имел место в ДФО ( $0,49 \pm 0,08$  на 100 тыс. контингента) и РС – в СКФО ( $0,10 \pm 0,02$  на 100 тыс. контингента). Среди подростков РФ самая большая среднегодулетная заболеваемость ИВДЗ отмечена в СЗФО ( $4,41 \pm 0,68$  на 100 тыс. контингента), РС – в ЦФО ( $2,66 \pm 0,20$  на 100 тыс. контингента). В СКФО наблюдается минимальная заболеваемость как РС, так и ИВДЗ ( $0,85 \pm 0,21$  и  $1,40 \pm 0,26$ ). Следующим округом с минимальной заболеваемостью – ДФО ( $1,18 \pm 0,27$  и  $1,75 \pm 0,28$ ), учитывая то, что интервалы стандартной ошибки значения показателя заболеваемости в этих округах пересекаются, можно сказать, что заболеваемость в этих округах примерно на одном уровне (Таблица 5).

Таблица 5 – Среднегодулетные показатели заболеваемости ИВДЗ и РС по ФО РФ среди детского населения от 0 до 14 и от 15 до 17 в 2009–2022 гг.

Федеральный округ	Дети от 0 до 14 лет				Дети от 15 до 17 лет			
	Абсолютное число		Заболеваемость на 100 тысяч контингента $\pm m$		Абсолютное число		Заболеваемость на 100 тысяч контингента $\pm m$	
	РС	ИВДЗ	РС	ИВДЗ	РС	ИВДЗ	РС	ИВДЗ
ЦФО	12,79	103,57	$0,23 \pm 0,02$	$1,82 \pm 0,58$	27,14	36,71	$2,66 \pm 0,20$	$3,62 \pm 0,24$
СЗФО	3,79	22,86	$0,18 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,20$	7,50	15,79	$2,09 \pm 0,29$	$4,41 \pm 0,68$
ЮФО	3,21	17,14	$0,12 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,10$	6,21	8,64	$1,34 \pm 0,18$	$1,83 \pm 0,23$

Продолжение Таблицы 5

СКФО	2,29	12,71	0,10± 0,02	0,58± 0,11	3,50	5,71	0,85± 0,21	1,40± 0,26
ПФО	11,36	29,07	0,23± 0,03	0,60± 0,10	20,64	26,86	2,13± 0,22	3,05± 0,19
УФО	4,43	13,79	0,19± 0,02	0,59± 0,09	8,57	16,57	2,26± 0,32	4,26± 0,68
СФО	6,50	17,71	0,20± 0,03	0,55± 0,06	10,64	14,86	1,88± 0,18	2,62± 0,24
ДФО	1,64	7,29	0,13± 0,07	0,49± 0,08	3,50	4,36	1,18± 0,27	1,75± 0,28
РФ	46,00	224,14	0,19± 0,01	0,92± 0,15	87,71	129,50	2,03± 0,12	2,98± 0,16

Таким образом ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ИВДЗ и РС в РФ с 2009-2022 гг. среди совокупного, взрослого населения и детей от 0 до 14 и от 15 до 17 лет показал тенденции к росту среди всех групп населения. Наибольший рост линии тренда заболеваемости РС и ИВДЗ отмечается среди детей от 15 до 17 лет и обгоняет группу взрослого населения с традиционно высокой заболеваемостью, что показывает важность изучения заболевания у данной возрастной категории и их уязвимость. Наибольшие значения показателя заболеваемости отмечаются в ЦФО, СЗФО и УФО, минимальные в ДФО и СКФО [63].

### **3.2 Распространенность идиопатическими воспалительными демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы и рассеянным склерозом в Российской Федерации среди совокупного, взрослого населения и детей от 0 до 14 и от 15 до 17 лет**

Показатель распространенности объединяет в себе и вновь зарегистрированные случаи и уже имеющиеся, в отличие от заболеваемости, и является важным показателем для хронических заболеваний и оценки необходимой оказываемой помощи населению при хронических заболеваниях, к которым относятся и аутоиммунные демиелинизирующие заболевания.

Распространенность и ИВДЗ, и РС равномерно повышается, длительных периодов снижения нет. В 2009 году всего на учете состояло 52573 человека с РС и 64319 с демиелинизирующим заболеванием в целом, в 2022 – 89778 и 104754, увеличение составило 57% и 60% соответственно. Темп прироста составил 4% ( $p=0,04$ ) при РС (Рисунок 13) и 3,9% ( $p=0,05$ ) при ИВДЗ (Рисунок 14).

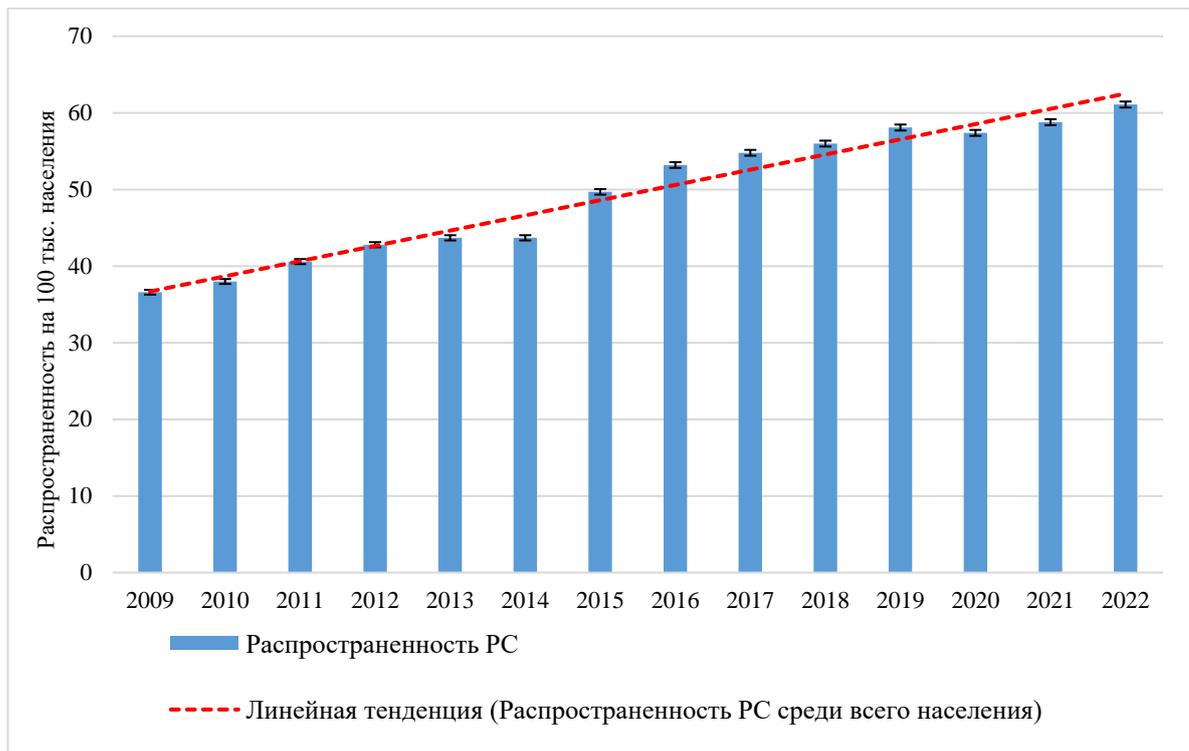


Рисунок 13 – Распространенность РС среди совокупного населения в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч населения

Рост общего количества больных РС и ИВДЗ, вероятно, связан с тем, что у пациентов увеличилась продолжительность жизни, ввиду появления эффективной терапии и мер реабилитации. Например, дорогостоящая терапия способна предотвращать рецидивы заболевания и таким образом продлевать продолжительность жизни больного. С 2008 г. пациенты, страдающие РС, получают необходимые лекарства бесплатно в рамках федеральной программы «14 высокозатратных нозологий», что позволило повысить качество и продолжительность жизни пациентов с РС.

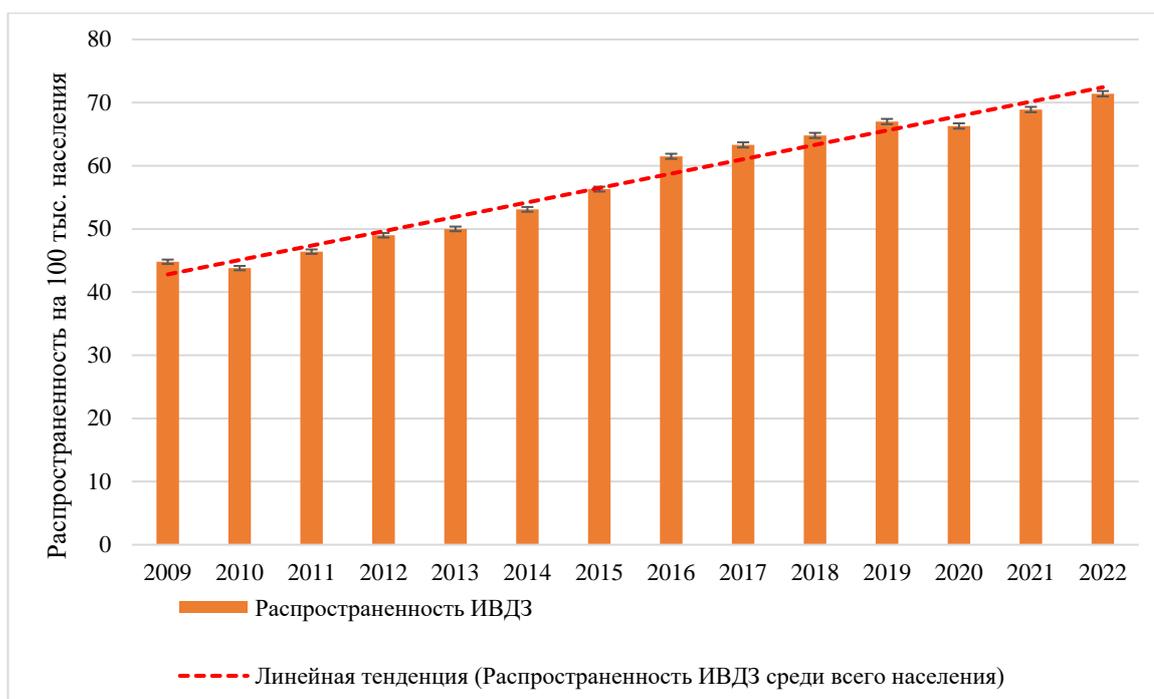


Рисунок 14 – Распространенность ИВДЗ среди совокупного населения в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч населения

Рассматривая регионы по показателю распространенности отдельно, области наибольшего значения отмечались почти во всех в областях ЦФО, а также в Ханты-Мансийском автономном округе, Омская область, Новосибирская область и другие (Рисунок 15).

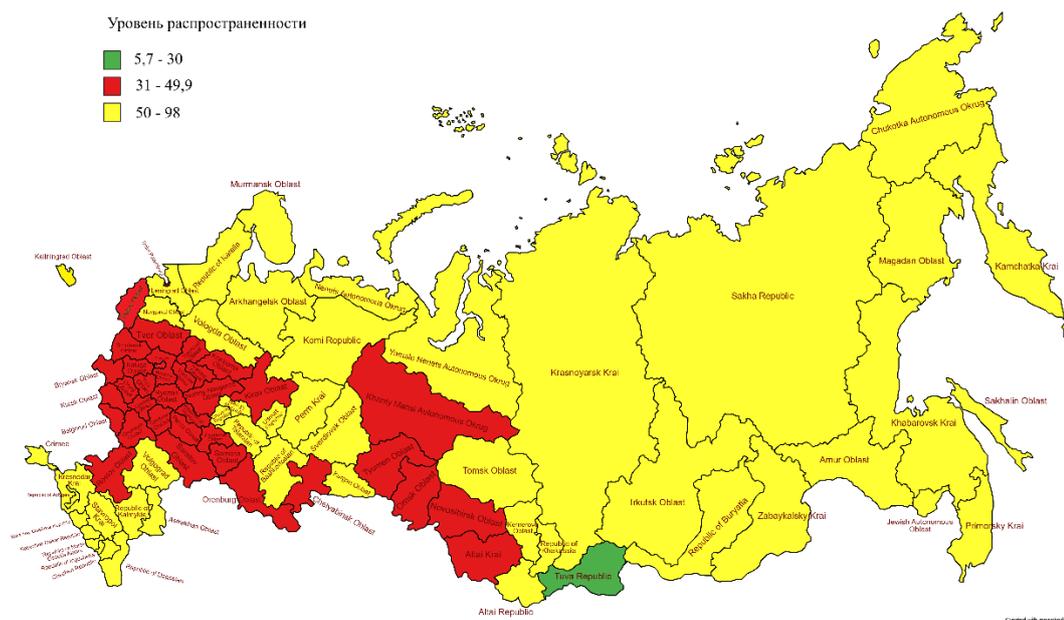


Рисунок 15 – Распространенность среди всего населения РС в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч соответствующего населения (без детализации)

Если рассматривать картограмму распространенности РС по регионам РФ с более полной детализацией, то в этом случае отмечается средний риск распространенности РС в РФ (Рисунок 16).

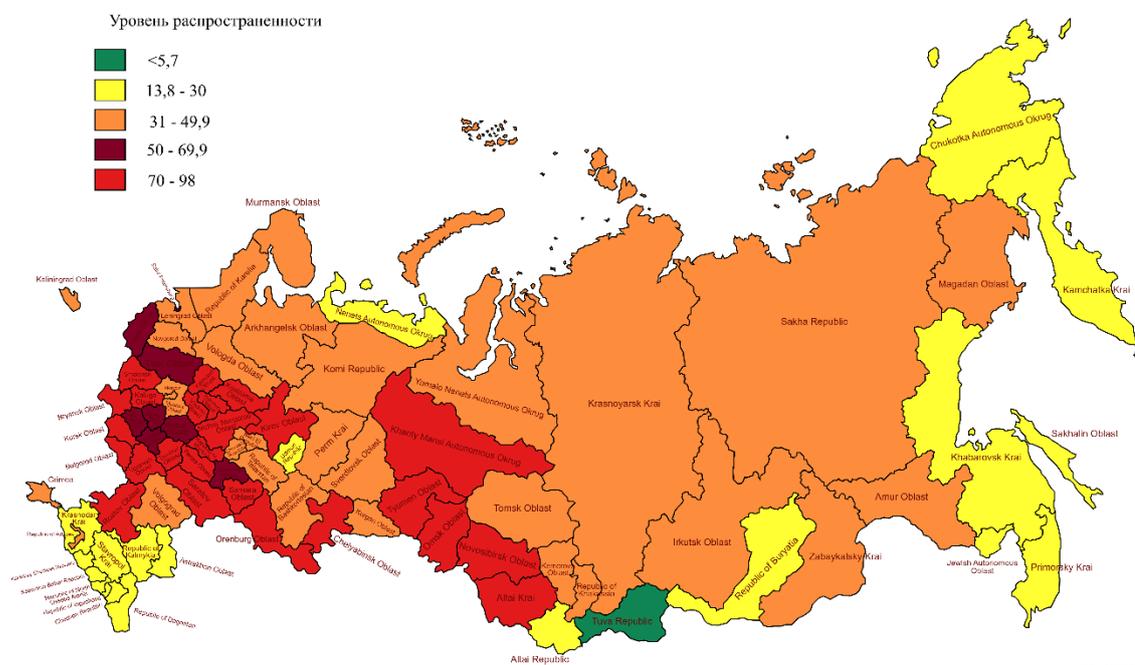


Рисунок 16 – Распространенность среди всего населения РС в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч соответствующего населения (с детализацией)

Распространенность среди взрослого населения также неуклонно растет. Поскольку основную массу болеющих демиелинизирующими заболеваниями составляют взрослые, то их удельные вес в общей структуре болеющих составил 98,6% в случае ИВДЗ и 99,2% в случае РС. В 2009 году было зарегистрировано 52177 взрослого с РС и 62962 с демиелинизирующим заболеванием в целом, в 2022 – 89094 и 103292, рост составил 58,5% при РС и 60,9% при ИВДЗ. Среднемноголетние значения абсолютного числа болеющих взрослых ИВДЗ и РС составили –  $82702,28 \pm 388,43$  и  $72092,71 \pm 336,53$  (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Распространенность ИВДЗ и РС среди взрослого населения в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч населения

Темп прироста показателя превалентности РС у населения старше 18 лет составил 4% ( $p=0,05$ ), при ИВДЗ – 4,2% ( $p=0,05$ ). Среднемноголетние значения в период с 2009 по 2022 год при всех демиелинизирующих оставили  $70,74 \pm 3,39$  и  $61,65 \pm 2,94$  при РС. Стоит отметить, что не отмечается значительного снижения показателя распространенности в 2020 году, как в случае показателя заболеваемости. В целом показатель распространенности постепенно растет, без значительных периодов снижения или повышения.

Рассматривая регионы РФ отдельно, так же, как и по всей стране отмечается, рост превалентности, но более равномерный, чем в случае заболеваемости. В ЮФО наблюдается значительный разрыв между показателями распространенности ИВДЗ и РС, по сравнению с другими округами. СКФО – единственный округ, где значения показателя сильно варьируют от года к году (Рисунок 18–21).

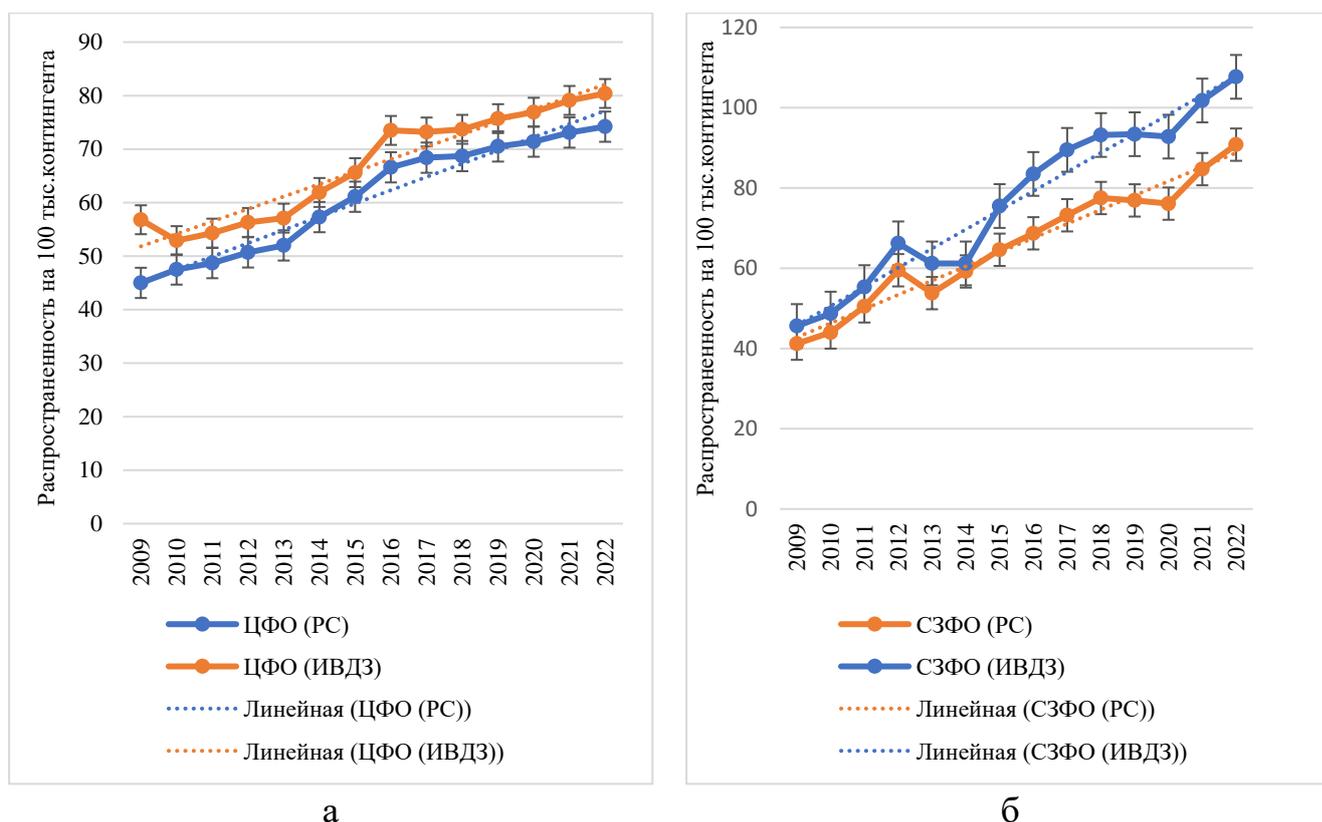


Рисунок 18 – Распространенность среди совокупного населения РС и ИВДЗ в ЦФО (а) и СЗФО (б) РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч контингента

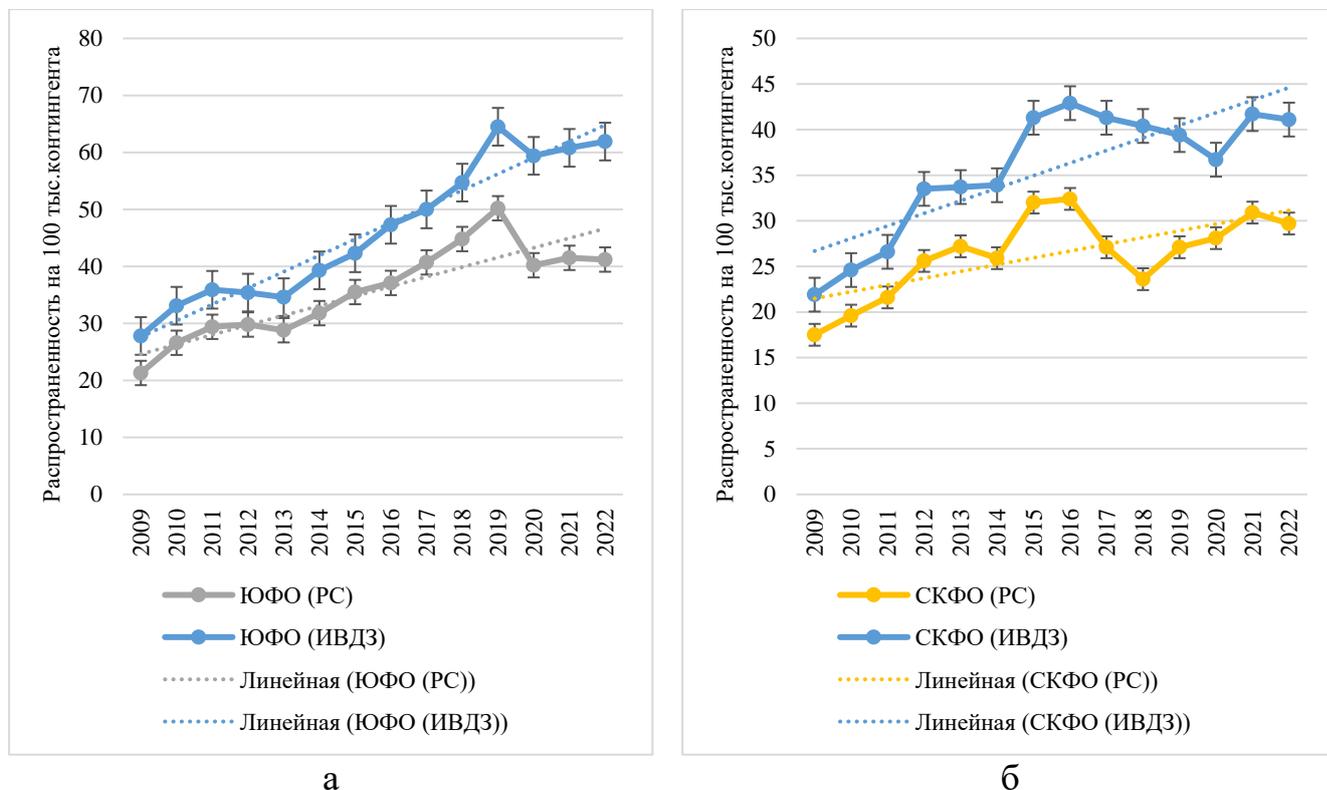


Рисунок 19 – Распространенность среди совокупного населения РС и ИВДЗ в ЮФО (а) и СКФО (б) РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч контингента

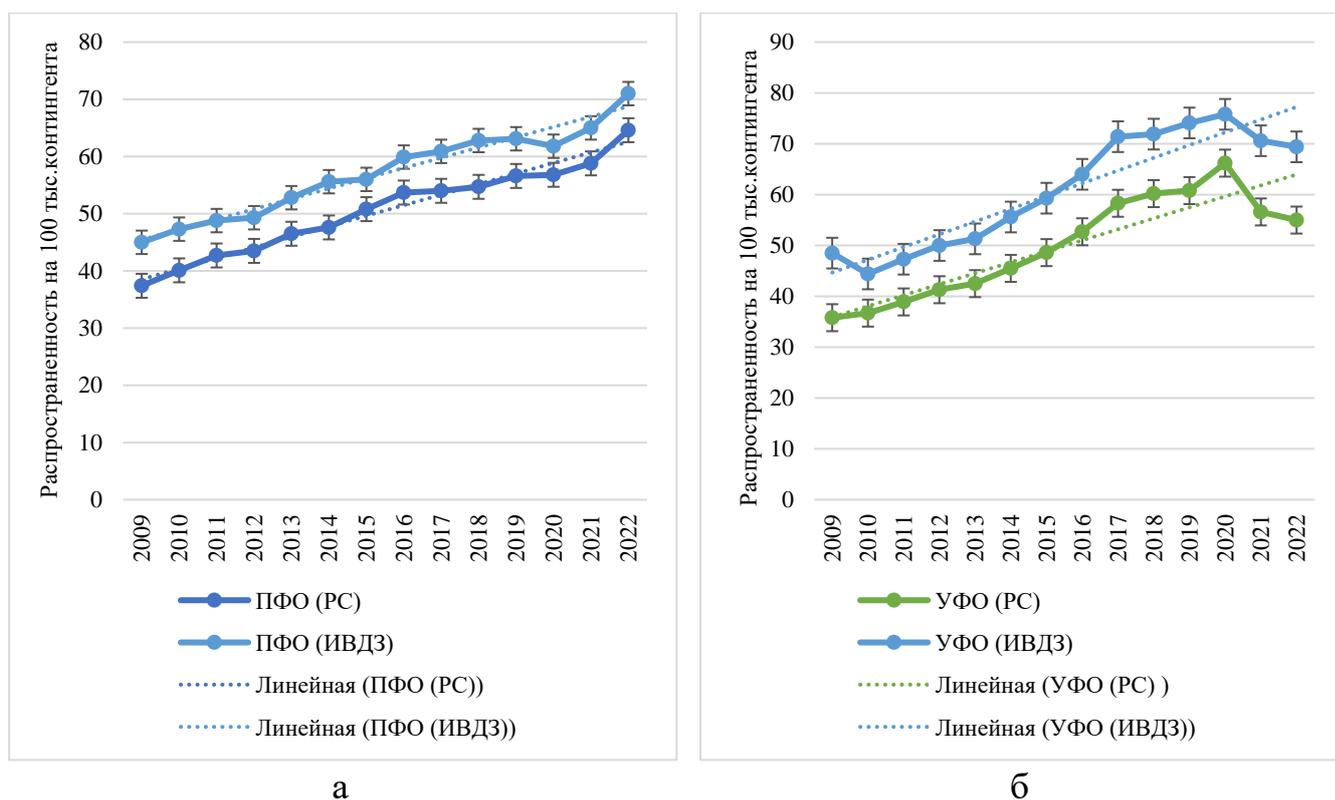


Рисунок 20 – Распространенность среди совокупного населения РС и ИВДЗ в ЮФО (а) и СКФО (б) РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч контингента

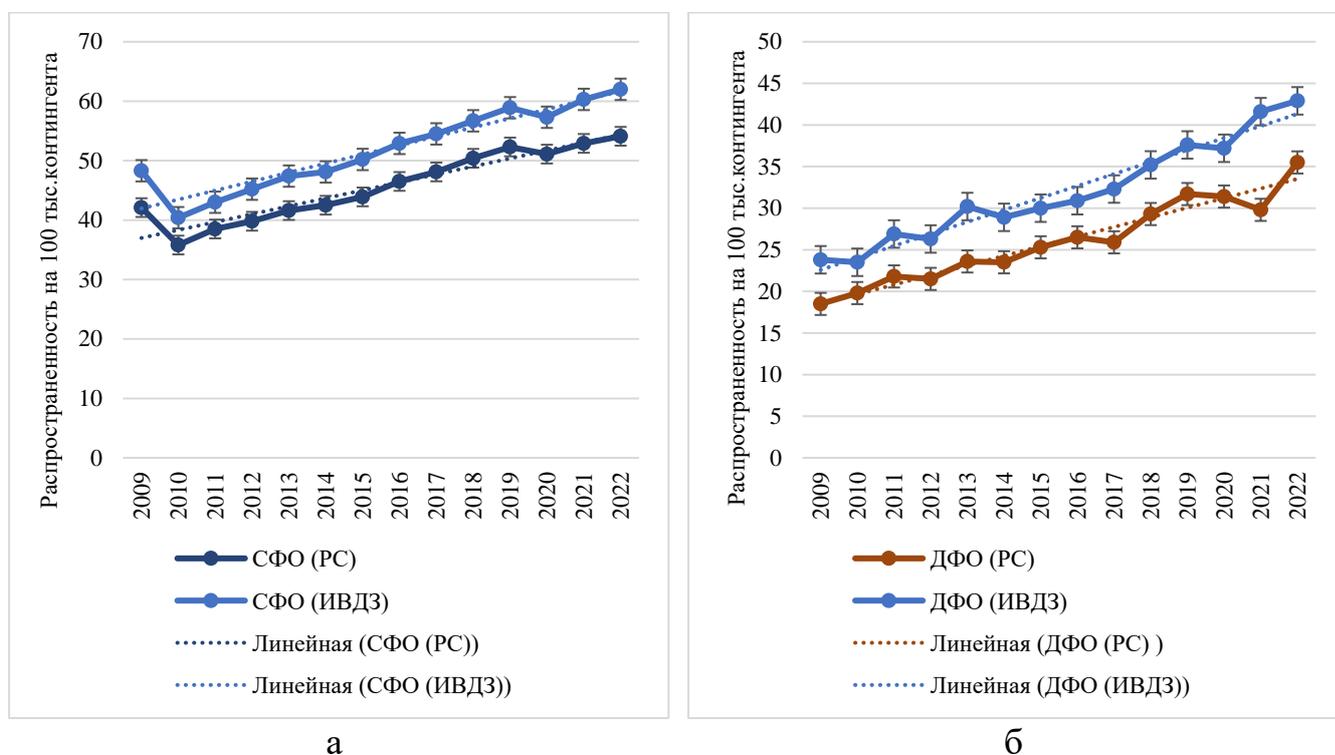


Рисунок 21 – Распространенность среди совокупного населения РС и ИВДЗ в ЮФО (а) и СКФО (б) РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч контингента

Наибольшие среднемноголетние показатели распространенности РС и ИВДЗ и отмечаются в СЗФО ( $65,76 \pm 4$  и  $76,83 \pm 5,4$  на 100 тыс. населения). Наименьшие, как и в случае заболеваемости в ДФО (РС –  $26,01 \pm 1,3$  на 100 тыс. населения; ИВДЗ –  $31,95 \pm 1,6$  на 100 тыс. населения). В отношении взрослого контингента распределение среднемноголетнего показателя превалентности аналогично совокупному населению (Таблица 6).

Таблица 6 – Среднемноголетний показатель распространенности ИВДЗ и РС по ФО РФ среди совокупного и взрослого населения в 2009-2022 гг.,  $\pm m$

Федеральные округа	Совокупное население				Взрослое население			
	Абсолютное число		Распространенность на 100 тысяч контингента $\pm m$		Абсолютное число		Распространенность на 100 тысяч контингента $\pm m$	
	РС	ИВДЗ	РС	ИВДЗ	РС	ИВДЗ	РС	ИВДЗ
ЦФО	23814,93	26088	$61,09 \pm 2,8$	$66,96 \pm 2,7$	2320,143	2809,714	$72,30 \pm 4,3$	$78,43 \pm 3,4$
СЗФО	9098,857	10710,86	$65,76 \pm 4,2$	$76,83 \pm 5,4$	9063,5	10564,93	$79,88 \pm 5,1$	$90,52 \pm 6,8$
ЮФО	5597,214	7267,643	$35,64 \pm 2,1$	$46,21 \pm 3,3$	5558,571	7160,714	$43,97 \pm 2,7$	$55,13 \pm 4,1$
СКФО	2558,786	3469,286	$26,31 \pm 1,1$	$35,64 \pm 1,8$	2540,214	3398,643	$35,69 \pm 1,6$	$47,07 \pm 2,9$
ПФО	14935,86	16876,93	$50,56 \pm 2,1$	$57,09 \pm 2,0$	14826,86	16669,79	$62,57 \pm 2,7$	$70,24 \pm 2,7$
УФО	6351,286	7734	$49,94 \pm 2,6$	$60,97 \pm 3,1$	6296,071	7604,857	$63,04 \pm 3,6$	$76,35 \pm 4,2$
СФО	7907	8941,071	$45,69 \pm 1,5$	$51,80 \pm 1,7$	7838,286	8815,5	$57,72 \pm 2,1$	$65,09 \pm 2,4$
ДФО	2337,643	2857,071	$26,01 \pm 1,3$	$31,95 \pm 1,6$	2320,143	2809,714	$32,84 \pm 1,8$	$40,04 \pm 2,2$
РФ	72601,57	83944,86	$49,61 \pm 2,2$	$57,61 \pm 2,5$	72092,71	82702,29	$61,66 \pm 2,9$	$69,59 \pm 3,3$

Многолетняя динамика показателя распространенности ИВДЗ среди подростков, в целом, характеризуется ростом, как и показатель заболеваемости. В 2009 году наблюдается высокое значение превалентности (12 на 100 тыс. контингента) и резкое падение в 2010 (8,3 на 100 тыс. контингента), далее показатели изменяются год от года и после 2017 отмечается устойчивый рост.

Темп прироста составил 4,2% ( $p=0,05$ ), среднемноголетнее значение показателя –  $11,13 \pm 0,98$  на 100 тыс. контингента (Рисунок 22).



Рисунок 22 – Распространенность ИВДЗ среди детского населения от 15 до 17 лет в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч контингента

Среди подростков 15-17 лет с РС отмечается постепенный рост с начала периода изучения до 2022 года. В 2009 года значение составило 4,60 на 100 тысяч контингента и в 2022 – 10,07 на 100 тысяч контингента, значение выросло более чем в два раза. Темп прироста – 4,9% ( $p=0,05$ ), среднемноголетнее значение составило  $7,83 \pm 0,44$  на 100 тысяч контингента (Рисунок 23).

Сравнивая заболеваемость и распространенность ИВДЗ и РС среди детей от 15 до 17 лет, можно сказать, что РС имеет более четкое и постепенное повышение без периодов резкого снижения или повышения, в отличии от ИВДЗ. Рассеянный склероз, как правило, занимает около 90% от всех демиелинизирующих, как было сказано выше, поэтому повышение и показателя заболеваемости и распространенности ИВДЗ будет в большей степени зависеть именно от РС. Но в случае детского населения распределение между рассеянным склерозом и другими демиелинизирующими, например оптиконейромиелитом Девика или концентрическим склерозом Бало, будет другим, и возможно вышеперечисленных заболеваний будет больше.

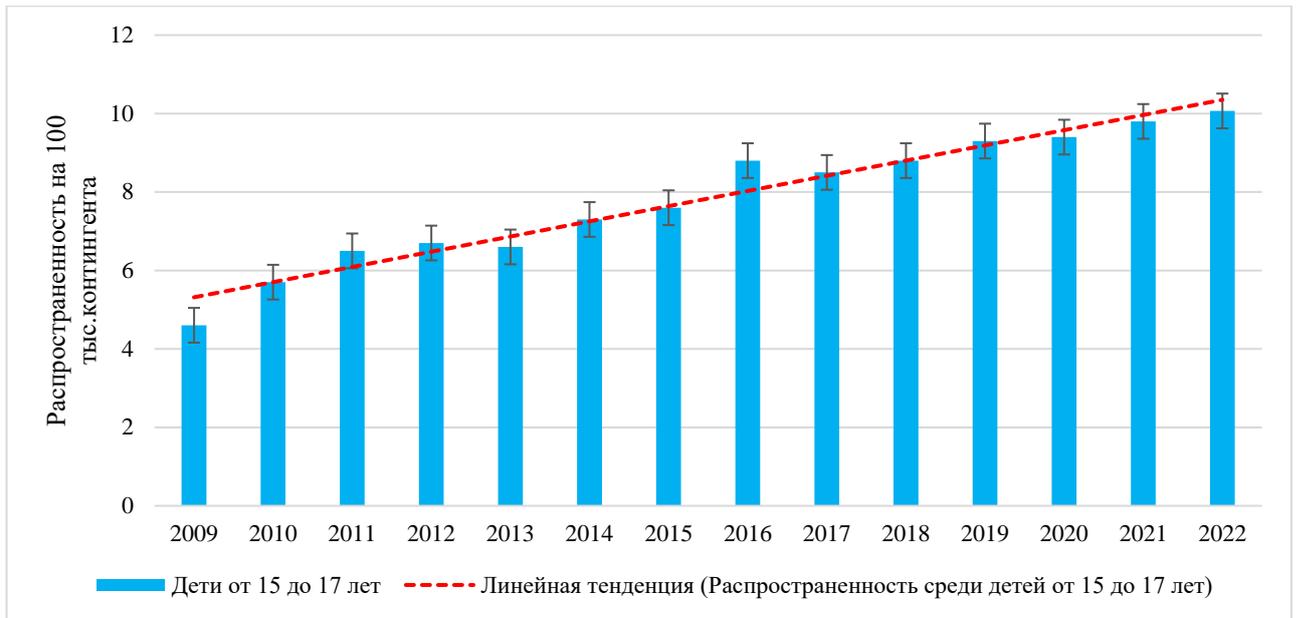


Рисунок 23 – Распространенность РС среди детского населения от 15 до 17 лет в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч контингента

Также на регистрацию как рассеянного склероза, так и других демиелинизирующих заболеваний у детей, будет влиять сложность диагностики и дифференциальной диагностики, так у них могут несколько отличаться клинические проявления. Также другие заболевания (например, острый рассеянный энцефаломиелит) с похожими симптомами может наступать в результате перенесенного инфекционного заболевания и мимикрировать под РС, но не являться аутоиммунным идиопатическим, но врачом-неврологом может быть расценено именно как ИВДЗ. В конечном счете это будет влиять и на показатель заболеваемости и распространенности, в этом случае кривая показателя будет сильно изменяться год от года (Рисунок 24).

Среди детей младшего возраста, также отмечается рост распространенности, но не так значительно, как у подростков. Среднегодовой темп прироста показателя превалентности ИВДЗ составил 1,8% ( $p=0,05$ ). Среднемноголетний показатель распространенности у детей до 14 лет –  $2,74 \pm 0,15$  на 100 тысяч контингента.

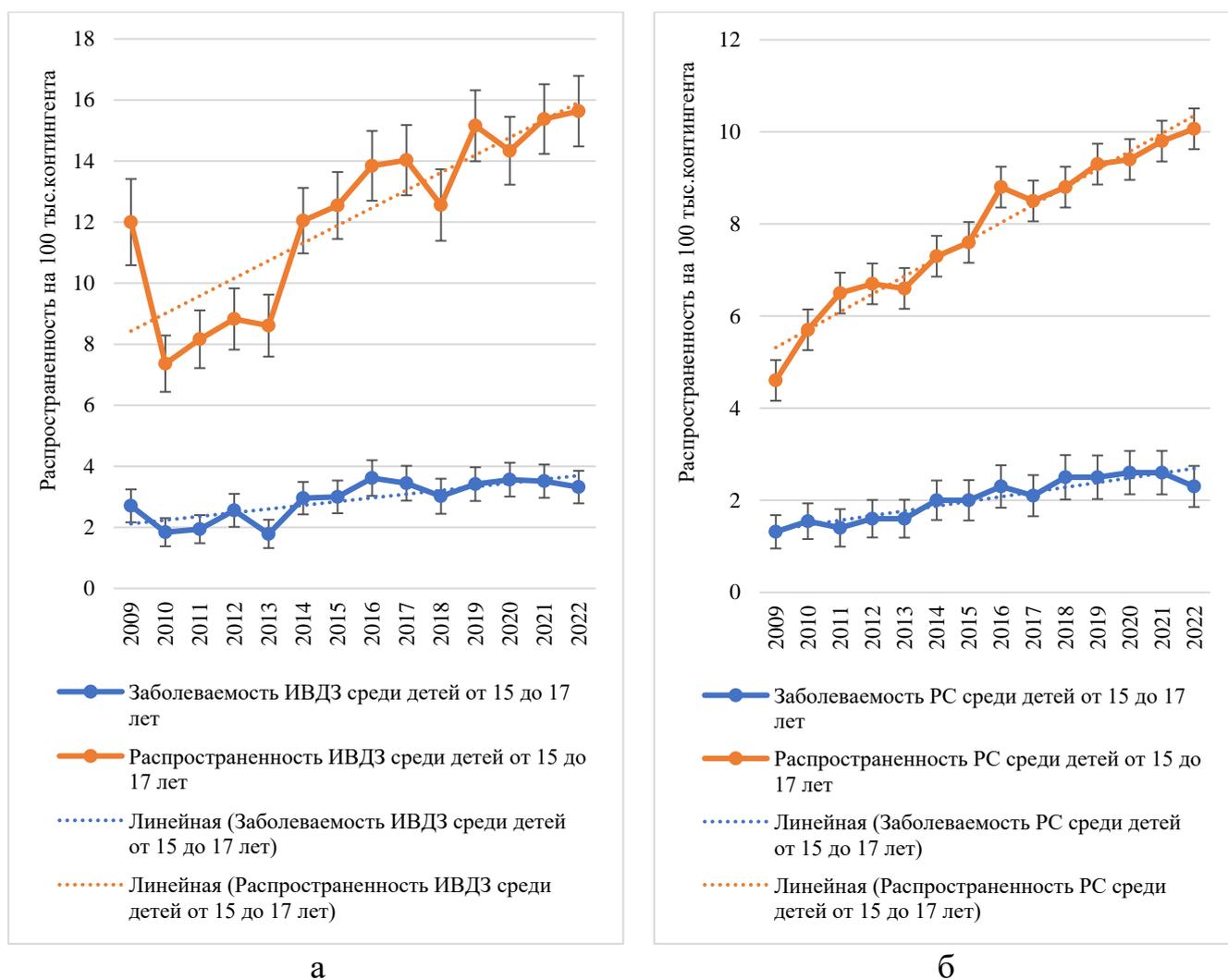


Рисунок 24 – Заболеваемость и распространенность ИВДЗ (а) и РС (б) среди детского населения от 15 до 17 лет в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч контингента

Темп прироста при РС у детей немного выше и определяется на уровне – 2,4% ( $p=0,05$ ). Среднемноголетний показатель –  $0,69 \pm 0,03$  на 100 тысяч контингента (Рисунок 25). У детей данной возрастной категории отмечается отрицательная тенденция к росту показателя распространенности ИВДЗ и РС в некоторых регионах РФ. В случае всех демиелинизирующих это СЗФО – 7,2% ( $p=0,05$ ), УФО – 3,05%, ДФО – 5,7%, при РС в ЮФО – 0,9%, в УФО – 2,9%.

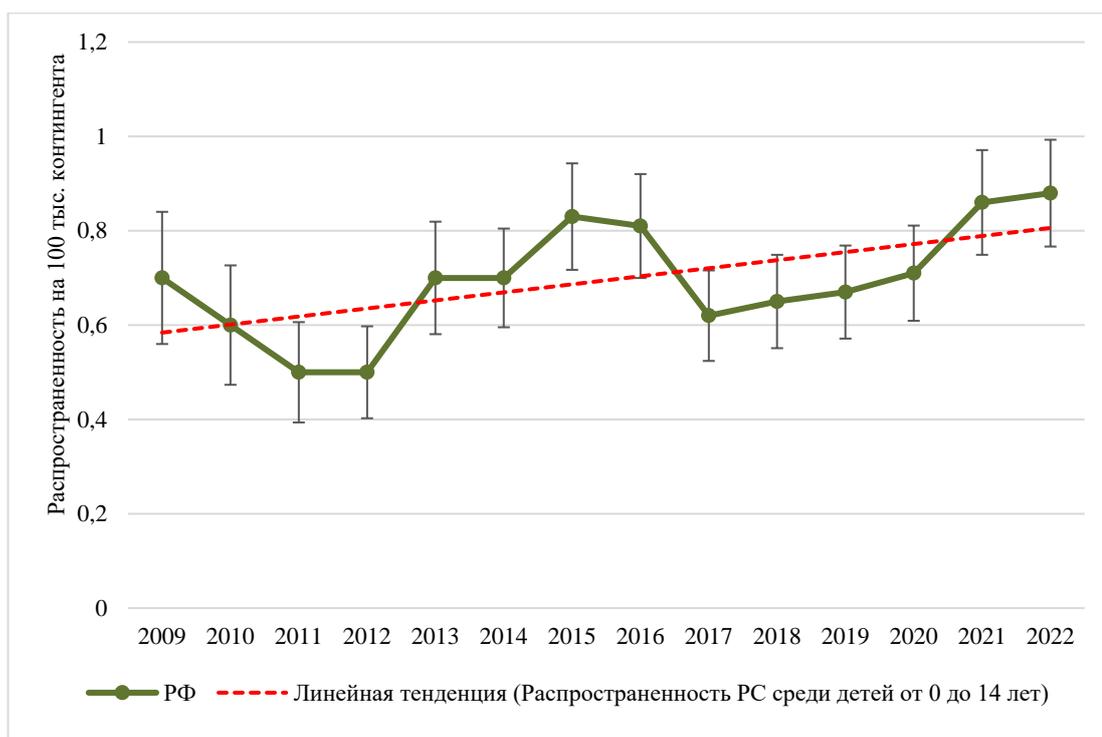


Рисунок 25 – Распространенность РС среди детского населения от 0 до 14 лет в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч контингента

Динамика заболеваемости и распространенности у детей младшего школьного возраста не синхронна, что создает трудности в интерпретации результатов исследования. В 2016 году заболеваемость ИВДЗ, резко повышается – и трудно объяснить такой резкий подъем и такое же стремительное падение. Вероятно, это связано с трудностями в диагностике заболеваний, как отмечалось выше. У детей младшего возраста вероятность переболеть инфекционным заболеванием с временной демиелинизацией выше, чем у подростков, в силу не полного развития их нервной системы. Клинические проявления при этом будут очень схожи с идиопатической демиелинизацией, но не являться таковой, и детям в этом случае будет поставлен диагноз «Другая форма острой диссеминированной демиелинизации» и как на Рисунке 26 (а) – другое демиелинизирующее. После выздоровления, очаги, накапливающие контрастное вещество при проведении МРТ-диагностики, и симптомы пропадают – и ребенку диагноз демиелинизирующего заболевания может быть снят. Кроме того, форма 12 не позволяет оценить показателя конкретно другими демиелинизирующими

заболеваниями, так как они входят в группу «другие демиелинизирующие заболевания», без указания нозологии.

В случае РС мы также наблюдаем рост распространенности без синхронного увеличения заболеваемости, что будет приводит к трудностям в интерпретации (Рисунок 26 б). Можно предположить, что увеличение превалентности в 2013-2016 годах также связано с ошибками в дифференциальной диагностике заболеваний и последующим изменением диагноза у ребенка.

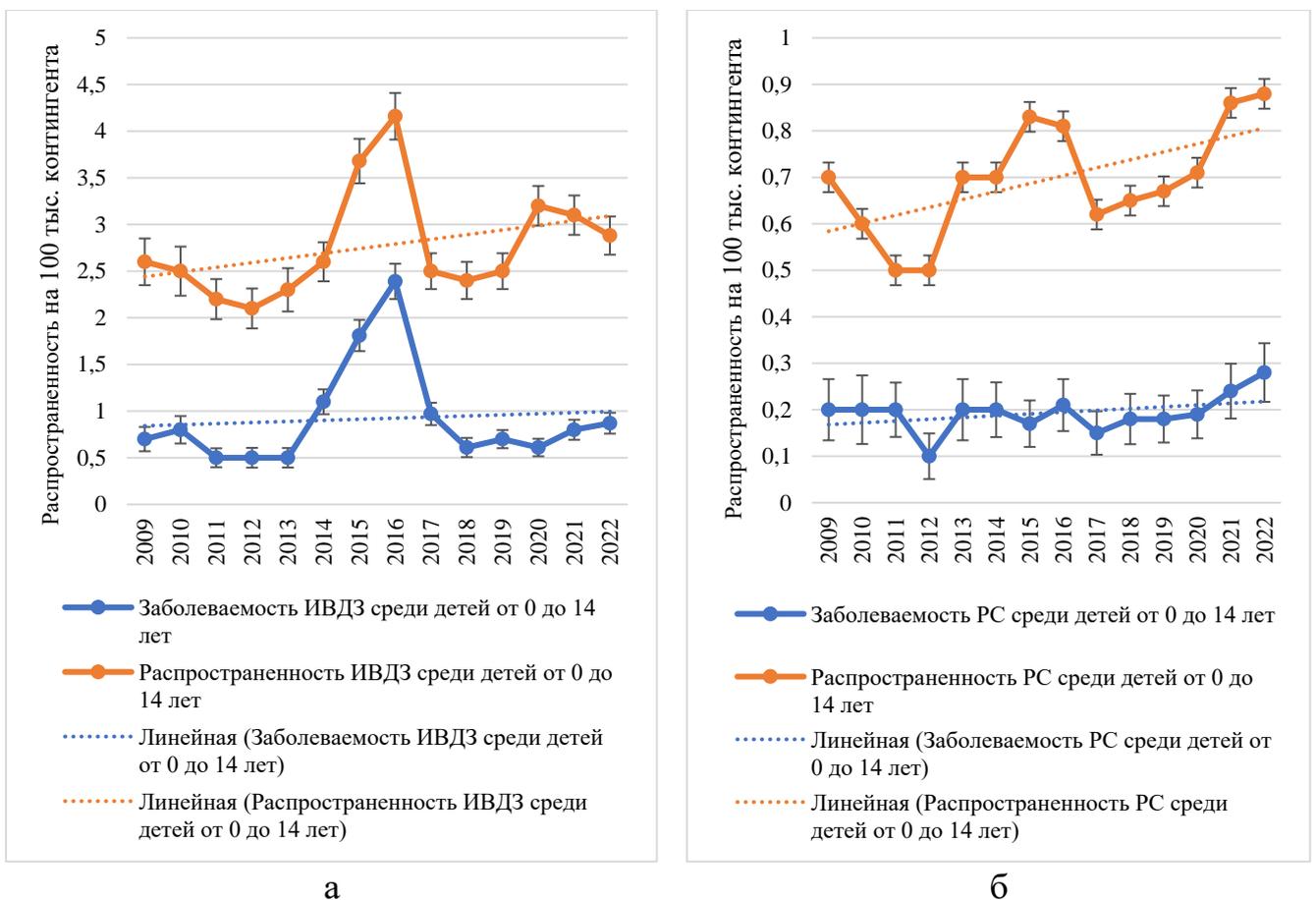


Рисунок 26 – Заболеваемость и распространенность ИВДЗ (а) и РС (б) среди детского населения от 0 до 14 лет в РФ в 2009-2022 гг. на 100 тысяч контингента

Анализируя среднееголетние показатели распространенности РС и ИВДЗ у детей от 0 до 14 лет, отмечено, что наибольшие значения среди всего населения наблюдаются в ЦФО ( $0,84 \pm 0,03$  и  $4,04 \pm 0,56$  на 100 тыс. контингента). Также высокие показатели отмечаются в ПФО ( $0,83 \pm 0,08$  на 100 тыс. контингента) и в

УФО ( $0,84 \pm 0,09$  на 100 тыс. контингента). Наименьшие в СЗФО ( $0,41 \pm 0,03$  на 100 тыс. контингента) и в СКФО ( $0,41 \pm 0,04$  на 100 тыс. контингента). У подростков наибольшее значение показателя ИВДЗ в УФО –  $13,44 \pm 7,01$  на 100 тыс. контингента, наименьшее в СКФО –  $5,18 \pm 1,03$  на 100 тыс. контингента (Таблица 7) [63].

Таблица 7 – Среднемноголетний показатель распространенности ИВДЗ и РС по ФО РФ среди детей от 0 до 14 и от 15 до 17 лет в 2009-2022 гг.,  $\pm m$

Федеральные округа	Дети от 0 до 14 лет				Дети от 15 до 17 лет			
	Абсолютное число		Распространенность на 100 тысяч контингента $\pm m$		Абсолютное число		Распространенность на 100 тысяч контингента $\pm m$	
	РС	ИВДЗ	РС	ИВДЗ	РС	ИВДЗ	РС	ИВДЗ
ЦФО	12,79	103,57	$0,84 \pm 0,03$	$4,04 \pm 0,56$	27,14	36,71	$11,57 \pm 0,62$	$13,91 \pm 1,55$
СЗФО	3,79	22,86	$0,41 \pm 0,03$	$4,03 \pm 0,48$	7,50	15,79	$7,50 \pm 0,60$	$13,42 \pm 2,50$
ЮФО	3,21	17,14	$0,51 \pm 0,04$	$2,55 \pm 0,27$	6,21	8,64	$5,57 \pm 0,29$	$11,49 \pm 1,80$
СКФО	2,29	12,71	$0,41 \pm 0,04$	$2,32 \pm 0,36$	3,50	5,71	$2,39 \pm 0,38$	$5,18 \pm 1,03$
ПФО	11,36	29,07	$0,83 \pm 0,08$	$2,23 \pm 0,24$	20,64	26,86	$7,75 \pm 0,50$	$8,46 \pm 1,09$
УФО	4,43	13,79	$0,84 \pm 0,09$	$2,08 \pm 0,16$	8,57	16,57	$9,35 \pm 0,75$	$13,44 \pm 7,01$
СФО	6,50	17,71	$0,75 \pm 0,06$	$1,87 \pm 0,13$	10,64	14,86	$7,77 \pm 0,64$	$9,88 \pm 1,17$
ДФО	1,64	7,29	$0,42 \pm 0,06$	$1,71 \pm 0,21$	3,50	4,36	$4,10 \pm 0,48$	$6,66 \pm 1,09$
РФ	170,14	679,93	$0,69 \pm 0,03$	$2,74 \pm 0,15$	338,71	562,64	$7,83 \pm 0,44$	$11,13 \pm 0,98$

Таким образом, при проведении исследования по анализу распространенности ИВДЗ и РС в России было выявлено увеличение показателя распространенности среди совокупного и взрослого населения. Наибольшие среднемноголетние показатели распространенности ИВДЗ и РС отмечаются в СЗФО, наименьшие в ДФО. В регионах, так же, как и по всей стране отмечается, рост превалентности, но более равномерный, чем в случае заболеваемости, СКФО

– единственный округ, где значения показателя сильно варьируют от года к году. Среди подростков 15-17 лет с РС отмечается выраженный рост с начала периода изучения до 2022 года. Наибольшие среднемноголетние показатели ИВДЗ в УФО, РС в ЦФО. Среди детей до 14 лет по стране наблюдается также рост превалентности, но в отдельных федеральных округах наоборот снижение (в случае РС – в ЮФО и УФО, в случае ИВДЗ – в СЗФО, в УФО и в ДФО) [63].

### **3.3 Смертность от рассеянного склероза в Российской Федерации среди совокупного, взрослого населения и детей от 0 до 14 и от 15 до 17 лет**

В ретроспективном эпидемиологическом анализе также была оценена смертность от рассеянного склероза. Смертность от других демиелинизирующих заболеваний оценить сложнее, чем смертность от РС, как их в несколько десятков раз меньше. В России, таких исследований не проводилось, и пока появляются исследования по изучению заболеваемости отдельных ИВДЗ. Известно, что данные патологии протекают тяжелее, чем РС и приводят к инвалидности гораздо быстрее. К сожалению, оценить смертность от данных заболеваний, даже в рамках группы ИВДЗ, как например заболеваемость, нельзя, так как они не учитываются в форме статистической отчетности ФСН С – 51. Но известно, что применение адекватной и вовремя начатой терапии, безусловно, улучшает прогноз такого заболевания как оптикомиелит Девика

При изучении смертности от РС было выявлено снижение в период с 2000 по 2020 гг. (Рисунок 27). Среднемноголетнее значение показателя смертности по РФ за рассматриваемый период составил  $0,46 \pm 0,02$  на 100 тыс. населения, темп снижения показателя за весь период составил – 2,6% ( $p=0,05$ ). С 2000 г. по 2015 г. отмечается значительное снижение смертности более, чем в два раза (с 0,7 до 0,32 на 100 тыс. населения), среднегодовой темп убыли составил 4,6% ( $p=0,05$ ). С 2016 г. отмечается повышение смертности (0,52 на 100 тыс. населения), и до 2020 г. ее уровень остается стабильными на (0,49 на 100 тыс. населения).

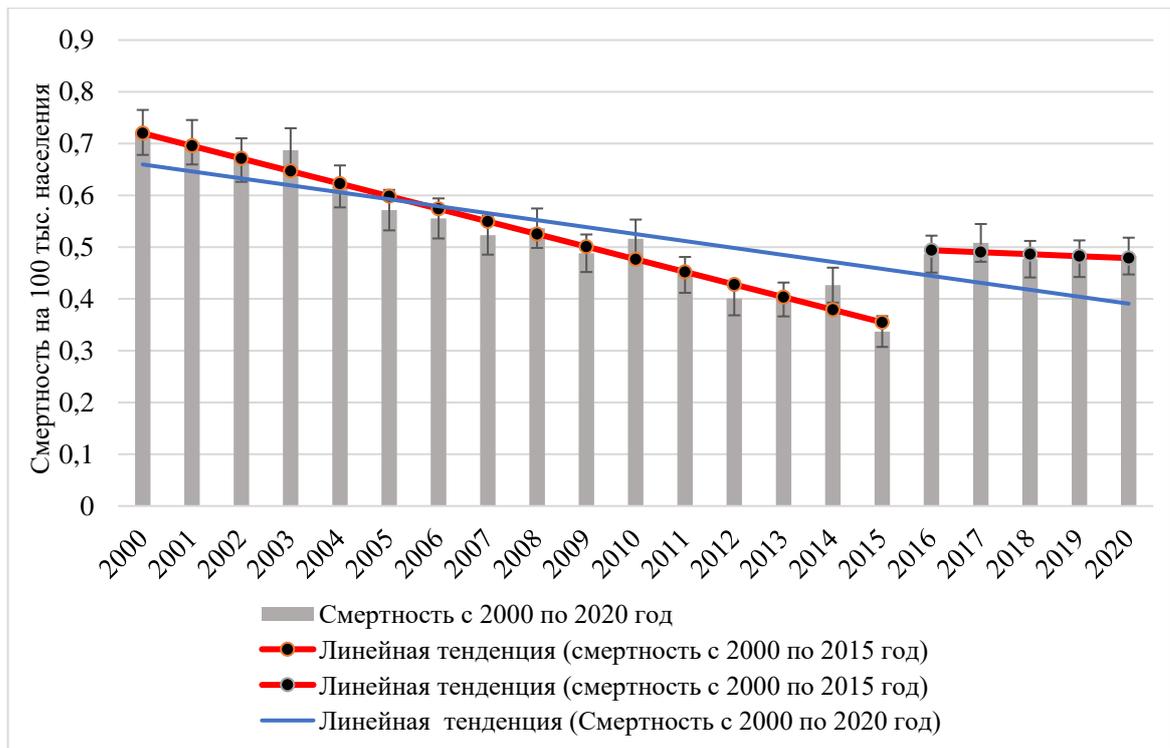


Рисунок 27 – Смертность от РС среди населения РФ в 2000–2020 гг.

Рассматривая смертность по регионам, можно сказать, что она распределяется неравномерно, как и описанные выше показатели заболеваемости и распространённости. Наибольшее значение показателя отмечается в Рязанской области (1,05 на 100 тыс. населения) и в Тамбовской области (1,16 на 100 тыс. населения). В Чукотском автономном округе регистрируется показатель смертности на среднем уровне по сравнению с другими областями (0,98 на 100 тыс. населения), при этом заболеваемость в этом регионе относительно не высокая (1,8 на 100 тыс. населения). Противоположная ситуация отмечается в Новгородской области, здесь низкий уровень смертности при высокой заболеваемости, аналогично и в Нижнем Новгороде (Рисунок 28).



Рисунок 28 – Смертность от РС среди населения РФ в 2000-2020 гг. на 100 тысяч населения

Среди взрослого населения с 2009 по 2020 год тенденция к повышению практически не отмечается, темп прироста – 0,84 % ( $p=0,06$ ) и различия в этом случае считаются статистически недостоверны.

Среднегодовалый показатель летальности от РС в РФ с 2009 по 2020 составил  $0,9\% \pm 0,06$ , темп убыли – 4,4% ( $p=0,05$ ) (Рисунок 29). Среди населения от 18 и старше летальность с 2009 по 2020 составила  $1,01\% \pm 0,05$ , темп убыли – 3,6% ( $p=0,05$ ). Среди детей 0 – 14 лет среднегодовалый показатель составил  $0,15\% \pm 0,08$ , темп снижения 13%, у подростков средний показатель за 11 лет –  $0,19\% \pm 0,06$ , темп снижения 8,5% ( $p=0,05$ ).

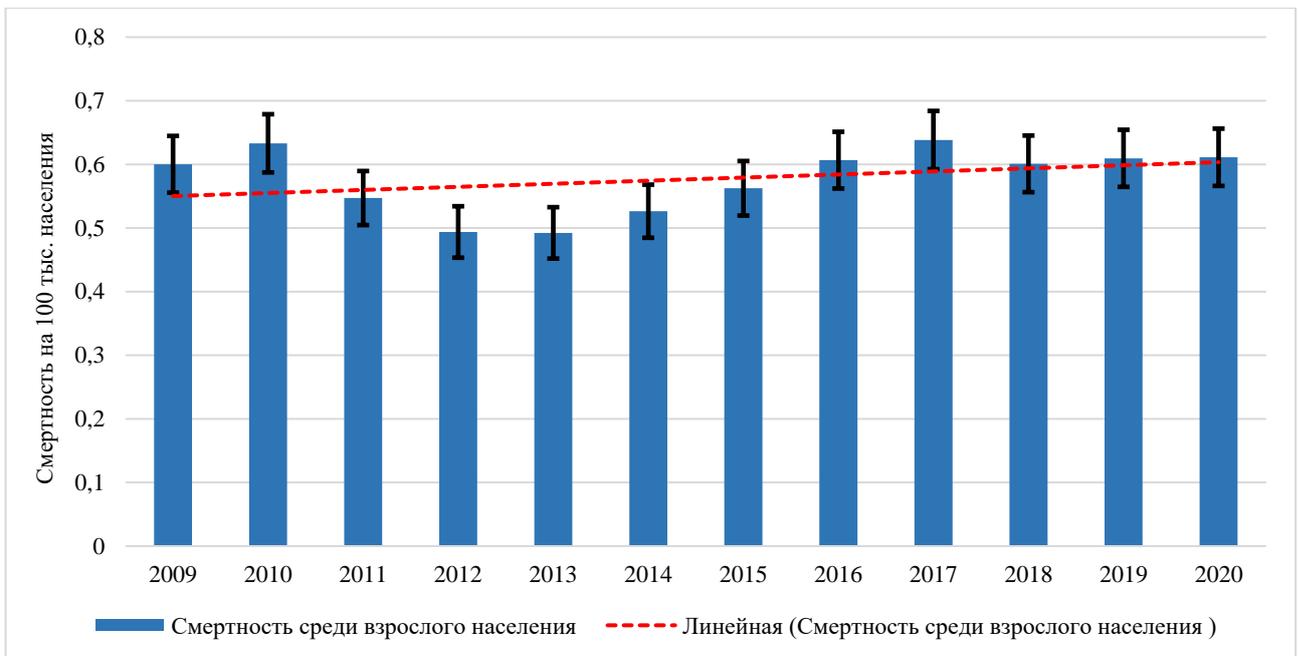


Рисунок 29 – Смертность от рассеянного склероза среди взрослого населения на 100 тыс. контингента

В исследовании было показано, что наблюдается умеренное снижение летальности, о чем косвенно можно сказать, что бремя заболевания снижается и, возможно, в будущем мы увидим снижение показателя более выраженным. Летальность как показатель тяжести заболевания при РС и при других демиелинизирующих, например, оптикомиелите существенно отличается. На данный момент, к сожалению, оценить летальность при оптикомиелите на основе данных статистической отчетности невозможно (Рисунок 30).

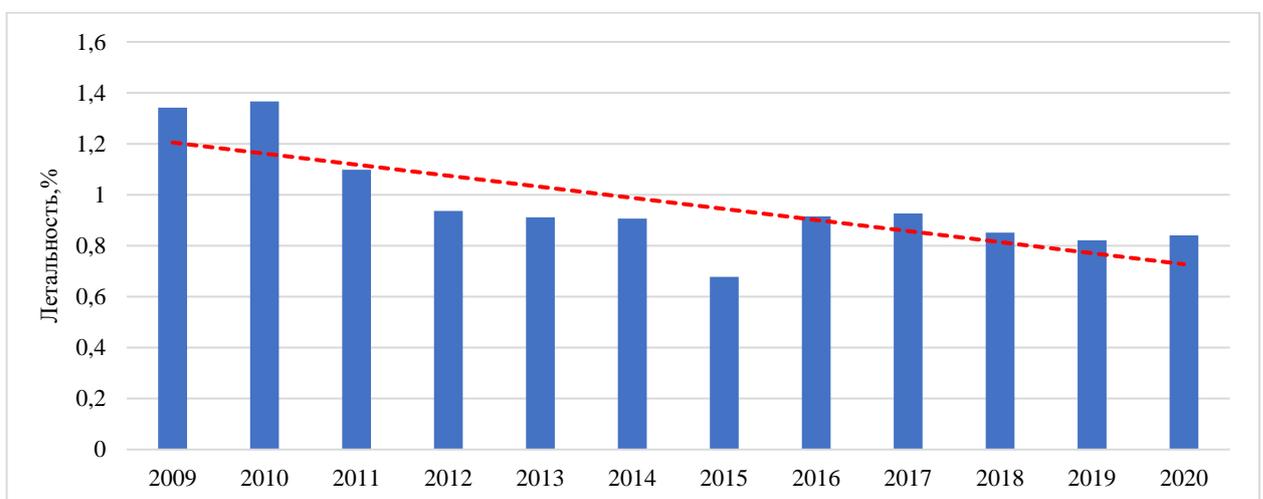


Рисунок 30 – Летальность при РС среди населения РФ в 2000–2020 гг.

По оценкам экспертов, летальность от оптикомиелита колеблется от 4,2% до 7% в разных популяциях. Летальность и смертность от РС и ИВДЗ у детей оценить сложнее из-за небольшого количества болеющих и небольшому количеству исследований по изучению долгосрочных последствий. Известно, что РС у детей связан с более частыми и тяжелыми рецидивами и большим объемом поражений на начальных стадиях заболевания по сравнению с взрослыми, что в долгосрочной перспективе будет влиять на ранее наступление инвалидности и смерти, что говорит о важности изучения данного заболевания среди детей ввиду его высокой тяжести для данной группы населения.

Снижение смертности и летальности среди населения, вероятнее всего, связано с широким введением в практику препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). Введение в клиническую практику ПИТРС, безусловно, позволило уменьшить число обострений и не допустить быстрого нарастания инвалидизации у многих пациентов, а, следовательно, снизить смертность. Здесь также важно вовремя начатое лечение. Пациенты, начавшие лечение позже, быстрее достигали высокой инвалидности по сравнению с пациентами, начавшими лечение раньше, и задержка приводила к сокращению времени до смерти.

При оценке смертности по федеральным округам выявлена неравномерность по направлению тенденции показателя.

Например, в ЦФО наблюдается повышение, темп прироста составил +1,8% ( $p=0,05$ ), в СЗФО выраженное снижение -5,5% ( $p=0,05$ ), в ЮФО – +1,5% ( $p=0,05$ ), в СКФО – +0,38% ( $p=0,05$ ), в ПФО – +1,16% ( $p=0,05$ ), в УФО – +1,44% ( $p=0,05$ ), в СФО – +2,05% ( $p=0,05$ ), в ДФО – -2,9% ( $p=0,05$ ). Таким образом значительное снижение показателя наблюдается только в двух регионах (Рисунки 31–34).

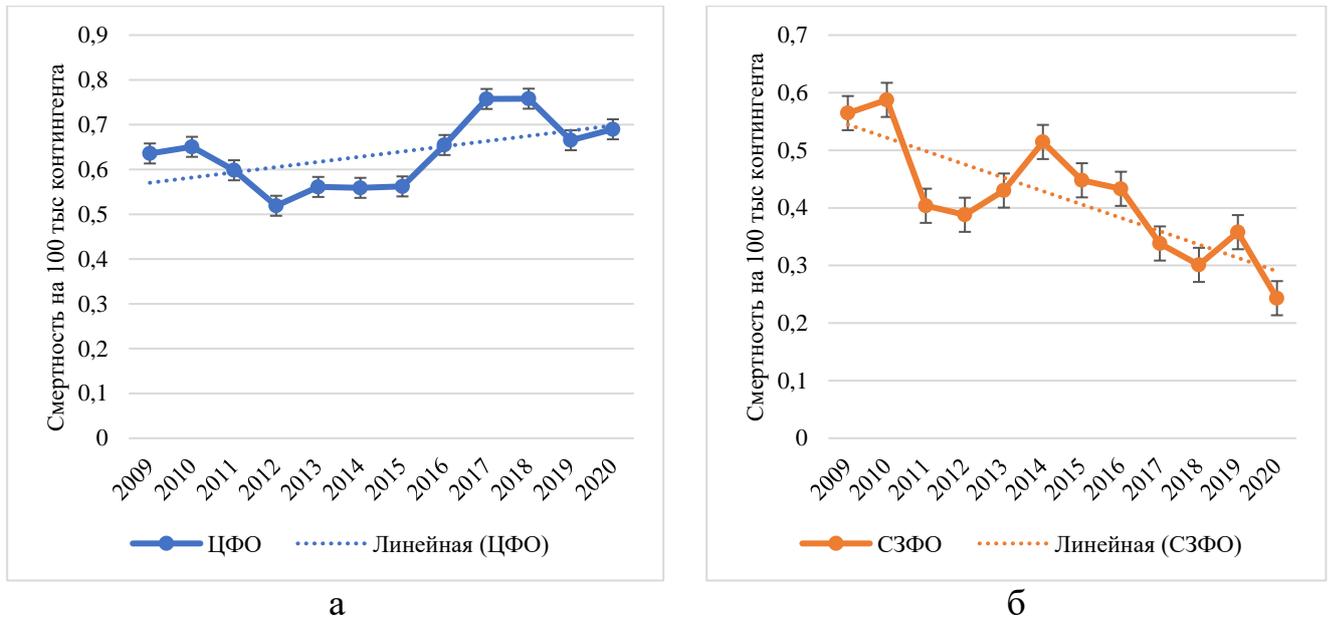


Рисунок 31 – Смертность от РС в ЦФО (а) и СЗФО (б) среди всего населения на 100 тыс. населения

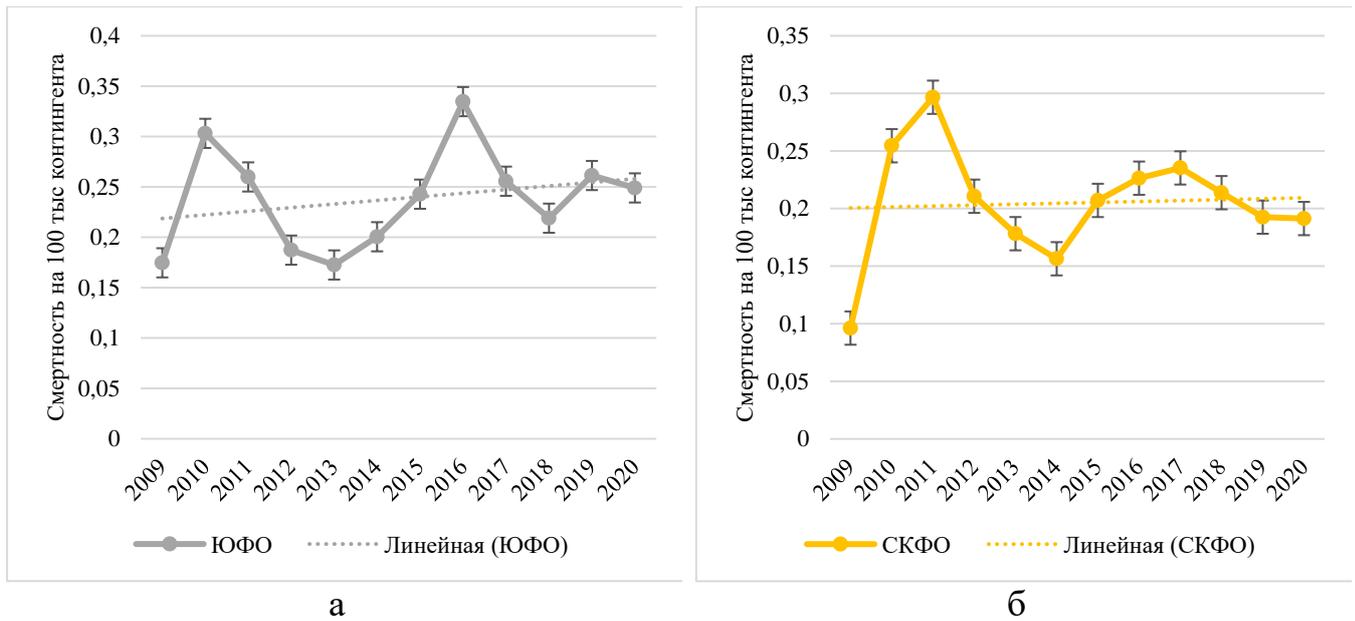


Рисунок 32 – Смертность от РС в ЮФО (а) и СКФО (б) среди всего населения на 100 тыс. населения

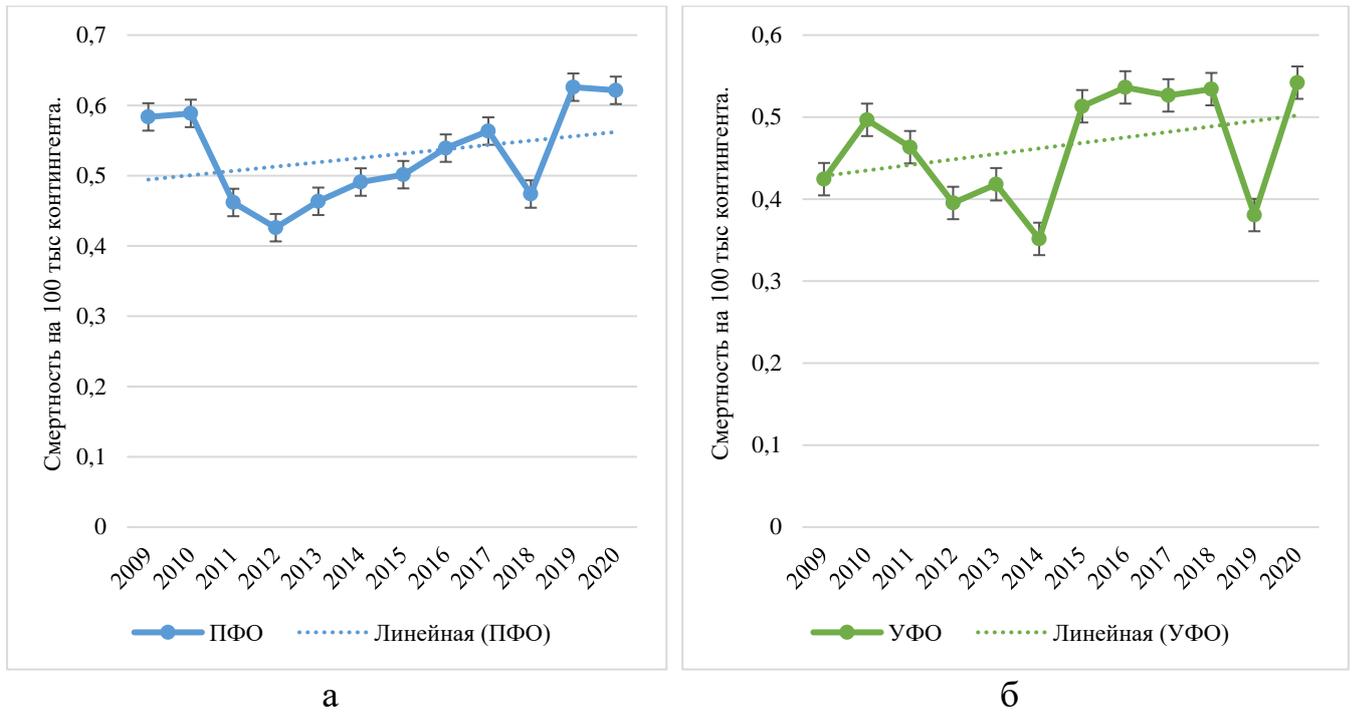


Рисунок 33 – Смертность от РС в ПФО (а) и УФО (б) среди всего населения на 100 тыс. населения

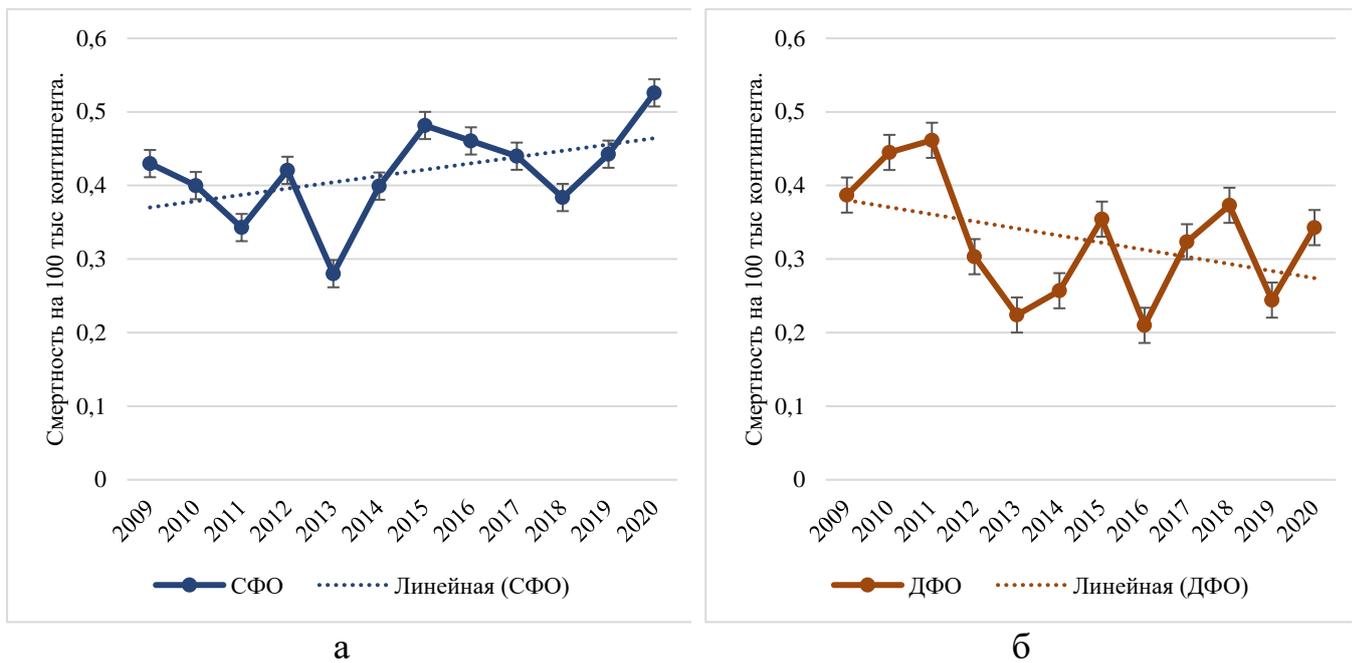


Рисунок 34 – Смертность от РС в СФО (а) и ДФО (б) среди всего населения на 100 тыс. населения

Наибольшие среднеголетние значения смертности среди совокупного населения наблюдаются в ЦФО ( $0,63 \pm 0,04$  на 100 тыс. населения), наименьшие в СКФО ( $0,20 \pm 0,05$  на 100 тыс. населения). У пациентов старше 18 лет распределение по регионам аналогично совокупному (Таблица 8).

Таблица 8 – Среднегодуевый показатель распространенности ИВДЗ и РС по ФО РФ среди детей от 0 до 14 и от 15 до 17 лет в 2009-2022 гг.,  $\pm m$

Федеральные округа	Совокупное население		Взрослое население	
	Абсолютные числа	Смертность на 100 тысяч контингента $\pm m$	Абсолютные числа	Смертность на 100 тыс. контингента $\pm m$
ЦФО	246,17	0,63 $\pm$ 0,04	246,58	0,77 $\pm$ 0,05
СЗФО	57,42	0,42 $\pm$ 0,05	55,92	0,49 $\pm$ 0,07
ЮФО	36,58	0,24 $\pm$ 0,04	36,42	0,30 $\pm$ 0,05
СКФО	19,75	0,20 $\pm$ 0,05	19,75	0,28 $\pm$ 0,06
ПФО	156,92	0,53 $\pm$ 0,04	156,58	0,65 $\pm$ 0,05
УФО	57	0,47 $\pm$ 0,06	58,5	0,60 $\pm$ 0,08
СФО	76,75	0,41 $\pm$ 0,05	76,92	0,57 $\pm$ 0,07
ДФО	21,42	0,33 $\pm$ 0,06	20,83	0,32 $\pm$ 0,07
РФ	672	0,46 $\pm$ 0,02	671,5	0,58 $\pm$ 0,02

В анализе по изучению смертности по половому признаку наблюдаются определенные закономерности. Среди женщин смертность выше, чем среди мужчин. Удельный вес смертей среди лиц женского пола за указанный период в среднем составил 61%  $\pm$  4%, среди мужчин 39%  $\pm$  5% соответственно. Среднегодуевый значение показателя смертности среди мужчин составило 0,4  $\pm$  0,021 случая на 100 тыс. нас., среди женщин 0,5  $\pm$  0,023 случая на 100 тыс. нас. Абсолютное число смертей среди мужчин снизилось на 53%, среднегодуевый темп убыли показателя составил 3,09% ( $p=0,05$ ). Среди женщин также отмечается снижение, число смертей снизилось на 47%, темп убыли показателя – 2,4% ( $p=0,05$ ) (Рисунок 35).

В ряде других исследований были показаны сходные результаты, либо различий в смертности у мужчин и женщин не было. Помимо разных уровней показателя смертности, есть различия и в продолжительности жизни и возраста смерти. В исследовании, проведенном в европейском регионе, было показано, что общее число DALY (годы жизни с поправкой на инвалидность) было выше у

женщин. И возраст смерти от РС у женщин составил 80 – 84 лет и у мужчин 75 – 79 лет.

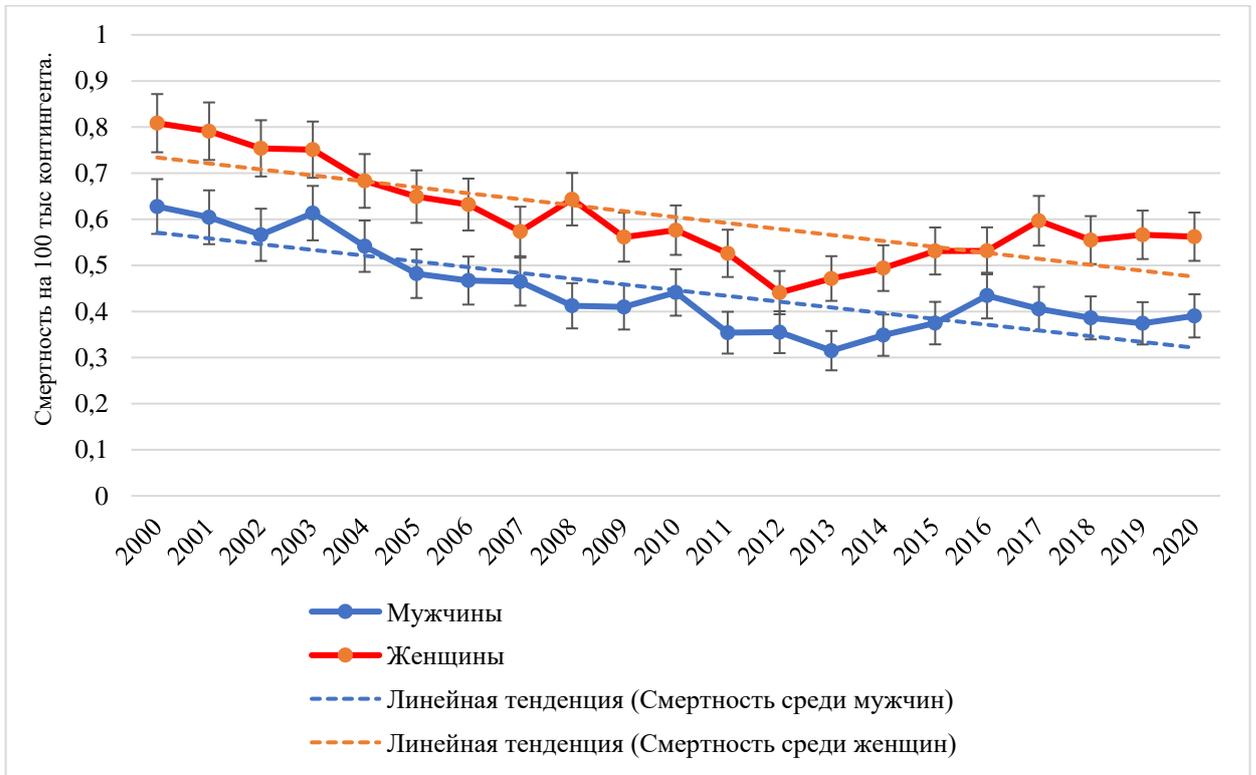


Рисунок 35 – Смертность от РС среди мужчин и женщин в РФ в 2000–2020 гг. на 100 тыс. контингента

Количество пациентов женского пола, умерших от РС, в 1,5 раза больше, чем мужского. В среднем за 20-летний период удельный вес женщин составляет около 64% в общей структуре смертности (Рисунок 36).

Среди детского контингента количество смертей от рассеянного склероза единично, направление тенденции к снижению. Летальный случай от РС у ребенка это очень редкое явление, за весь период изучения с 2009 по 2020 год в РФ, это значение составило 10 случаев среди детей всех возрастов. Смерть о РС может наступить только в крайних случаях при злокачественном и молниеносном течении заболевания (Рисунок 37, Таблица 9).

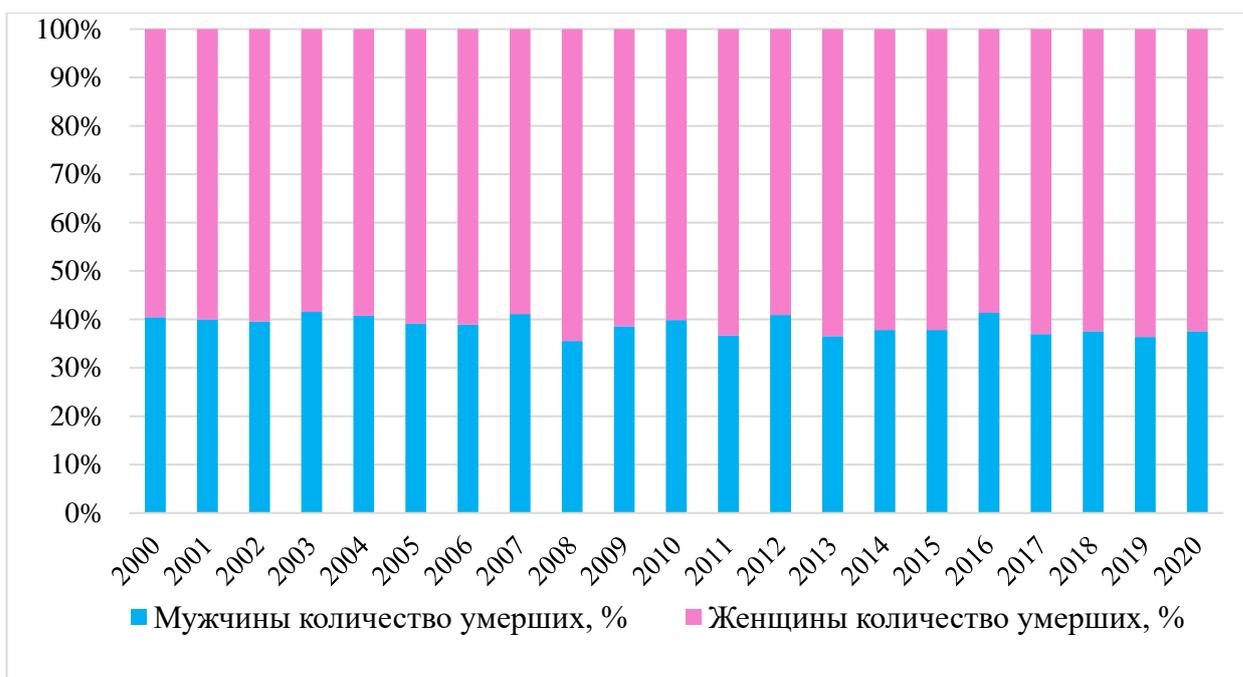


Рисунок 36 – Удельный вес мужчин и женщин в общей структуре случаев смертности от РС в 2000–2020 гг.

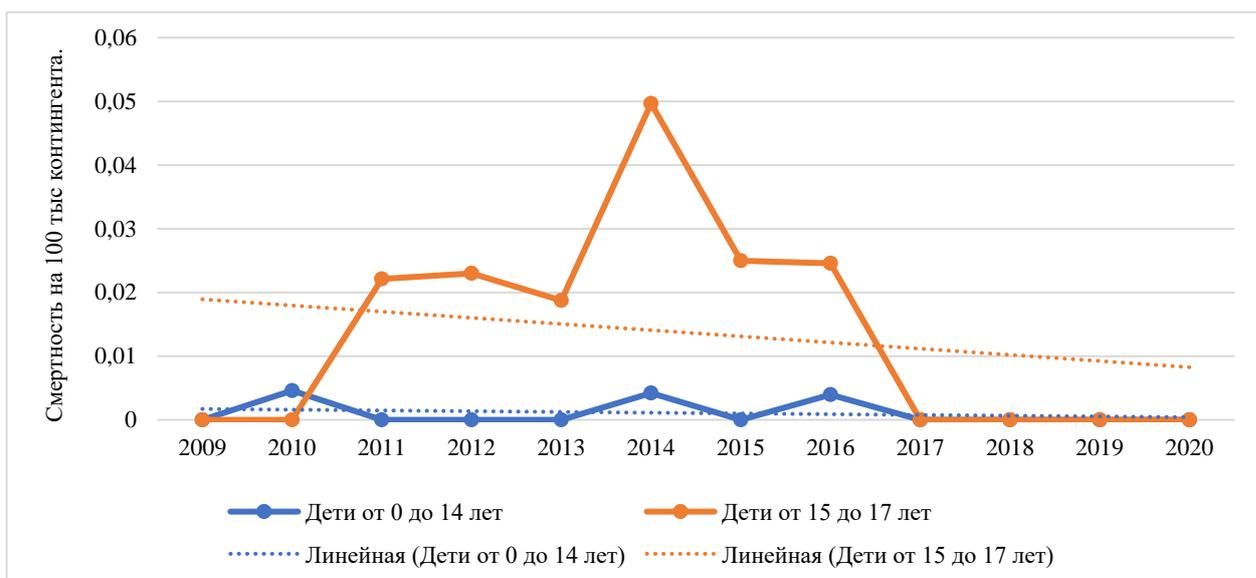


Рисунок 37 – Смертность от рассеянного склероза среди детей от 0 до 14 лет и от 15 до 17 лет на 100 тыс. контингента

Таблица 9 – Среднемноголетние показатели смертности от РС по ФО РФ среди различных групп населения в период 2009-2020 г., на 100 тысяч соответствующего населения

Федеральные округа	Дети от 0 до 14 лет		Дети от 15 до 17 лет	
	Абсолютные числа	Смертность на 100 тыс. контингента $\pm m$	Абсолютные числа	Смертность на 100 тыс. контингента $\pm m$
ЦФО	0	0	0,25	0,03 $\pm$ 0,05

Продолжение Таблицы 9

СЗФО	0	0	0,08	0,02±0,08
ЮФО	0	0	0	0
СКФО	0	0	0	0
ПФО	0	0	0,17	0,02±0,04
УФО	0,17	0,01±0,02	0	0
СФО	0,08	0,002±0,01	0,08	0,02±0,05
ДФО	0	0	0	0
РФ	0,25	0,001	0,58	0,01±0,02

Как отмечалось выше, количество летальных случаев у детей по сравнению с взрослыми единичны и составляют несколько случаев на субъект. Так, например, суммарное число смертей за двадцать лет среди детей младшей школы составило два случая в УФО и один в СФО, а среди старших детей три в ЦФО, два в ПФО и один в СФО [63].

### 3.4 Тенденции формирования инвалидности вследствие рассеянного склероза в Москве

Анализ по изучению инвалидности показал, что в Москве с 2014 г. по 2021 г. было установлено 10 003 случая инвалидности вследствие РС, в среднем за год  $1250 \pm 25$  человека. При этом общее количество инвалидов вследствие болезней нервной системы в Москве с 2014 г. по 2021 г., составило 54 285 человек, в среднем  $6786 \pm 294$  человека, то есть на РС приходится около 18,4%, что говорит о важности заболевания, как медико-социальной проблеме с большим потенциалом инвалидизации.

При оценке формирования инвалидности вследствие РС выявлены особенности ВПИ и ППИ. Абсолютное число лиц ВПИ вследствие РС в Москве в динамике составило 2428 человек, удельный вес в общей структуре инвалидизации вследствие РС –  $16,2 \pm 0,6\%$ . Среднее число ВПИ составляло  $303 \pm 23$  случая за год, темп снижения 6,26% ( $p=0,05$ ) (Таблица 10). Стоит отметить,

что в других исследованиях по изучению инвалидности также отмечается снижение ВПИ, но уже от всех причин.

Таблица 10 – Динамика ВПИ вследствие РС в Москве в структуре инвалидности вследствие болезней нервной системы в 2014-2021 гг. на 10 тыс. взрослого населения Москвы  $\pm m$

Годы	ВПИ вследствие болезней нервной системы			ВПИ вследствие рассеянного склероза			Значение p-value для показателя инвалидности
	Абсолютное число	Удельный вес, %	Уровень инвалидности	Абсолютное число	Удельный вес, %	Уровень инвалидности	
2014	2047	3,5	2,0 $\pm$ 0,09	329	16,1	0,32 $\pm$ 0,03	p $\leq$ 0,001
2015	2126	3,6	2,1 $\pm$ 0,09	357	16,8	0,34 $\pm$ 0,03	p $\leq$ 0,001
2016	2279	3,8	2,2 $\pm$ 0,09	301	13,2	0,29 $\pm$ 0,03	p $\leq$ 0,001
2017	2139	4,0	2,1 $\pm$ 0,09	391	18,3	0,37 $\pm$ 0,02	p $\leq$ 0,001
2018	1897	3,7	1,8 $\pm$ 0,09	345	18,2	0,32 $\pm$ 0,03	p $\leq$ 0,001
2019	1719	3,7	1,6 $\pm$ 0,09	273	15,9	0,26 $\pm$ 0,03	p $\leq$ 0,001
2020	1377	3,8	1,3 $\pm$ 0,09	201	14,6	0,19 $\pm$ 0,03	p $\leq$ 0,001
2021	1401	3,8	1,3 $\pm$ 0,09	231	16,5	0,18 $\pm$ 0,03	p $\leq$ 0,001
Среднее значение	1873	3,7	1,8 $\pm$ 0,09	303	16,2	0,28 $\pm$ 0,03	p $\leq$ 0,001

При анализе данных о переосвидетельствовании инвалидности, полученной вследствие болезней нервной системы установлено, что число ППИ в Москве с 2014 г. по 2021 г в среднем за год составило  $4913 \pm 340$  человек, всего за рассматриваемый период было освидетельствовано 39 300 человек. Абсолютное число ППИ вследствие РС с 2014 г. по 2021 г. составило 7575 человек (в среднем за год –  $947 \pm 8,3$  чел.), удельный вес незначительно отличался от ВПИ ( $19,76 \pm 1\%$ ) в структуре повторно признанных инвалидами в вследствие болезней нервной системе (по годам) (Таблица 11).

Наибольший уровень инвалидности отмечался в 2017 г. ( $0,37 \pm 0,03$  на 10 тыс. населения). Среднемноголетний интенсивный показатель составил  $0,28 \pm 0,03$ . В среднем доля ВПИ среди всей инвалидности вследствие РС за исследуемый период составила  $16,2 \pm 0,03 \%$  (Рисунок 38).

Таблица 11 – Динамика ППИ вследствие РС в структуре инвалидности вследствие болезней нервной системы Москве в 2014-2021 гг. на 10 тыс. взрослого населения Москвы  $\pm m$

Годы	ППИ вследствие болезней нервной системы			ППИ вследствие рассеянного склероза			Значение p-value для показателя инвалидности
	Абсолютное число	Удельный вес, %	Уровень инвалидности	Абсолютное число	Удельный вес, %	Уровень инвалидности	
2014	4862	4,5	4,7 $\pm$ 0,07	917	18,9	0,88 $\pm$ 0,01	$p \leq 0,001$
2015	4701	4,6	4,6 $\pm$ 0,07	930	19,8	0,89 $\pm$ 0,01	$p \leq 0,001$
2016	4666	4,6	4,5 $\pm$ 0,07	955	20,5	0,91 $\pm$ 0,009	$P \leq 0,001$
2017	4572	4,8	4,4 $\pm$ 0,07	971	21,2	0,92 $\pm$ 0,009	$p \leq 0,001$
2018	4314	5,0	4,1 $\pm$ 0,07	962	22,3	0,91 $\pm$ 0,09	$p \leq 0,001$
2019	4020	5,1	3,8 $\pm$ 0,08	930	23,1	0,87 $\pm$ 0,01	$p \leq 0,001$
2020	4992	4,8	4,7 $\pm$ 0,07	928	18,6	0,73 $\pm$ 0,01	$p \leq 0,001$
2021	7173	4,9	6,9 $\pm$ 0,05	982	13,7	0,76 $\pm$ 0,01	$p \leq 0,001$
Среднее значение	4913	4,8	4,7 $\pm$ 0,07	947	19,7	0,86 $\pm$ 0,01	$p \leq 0,001$

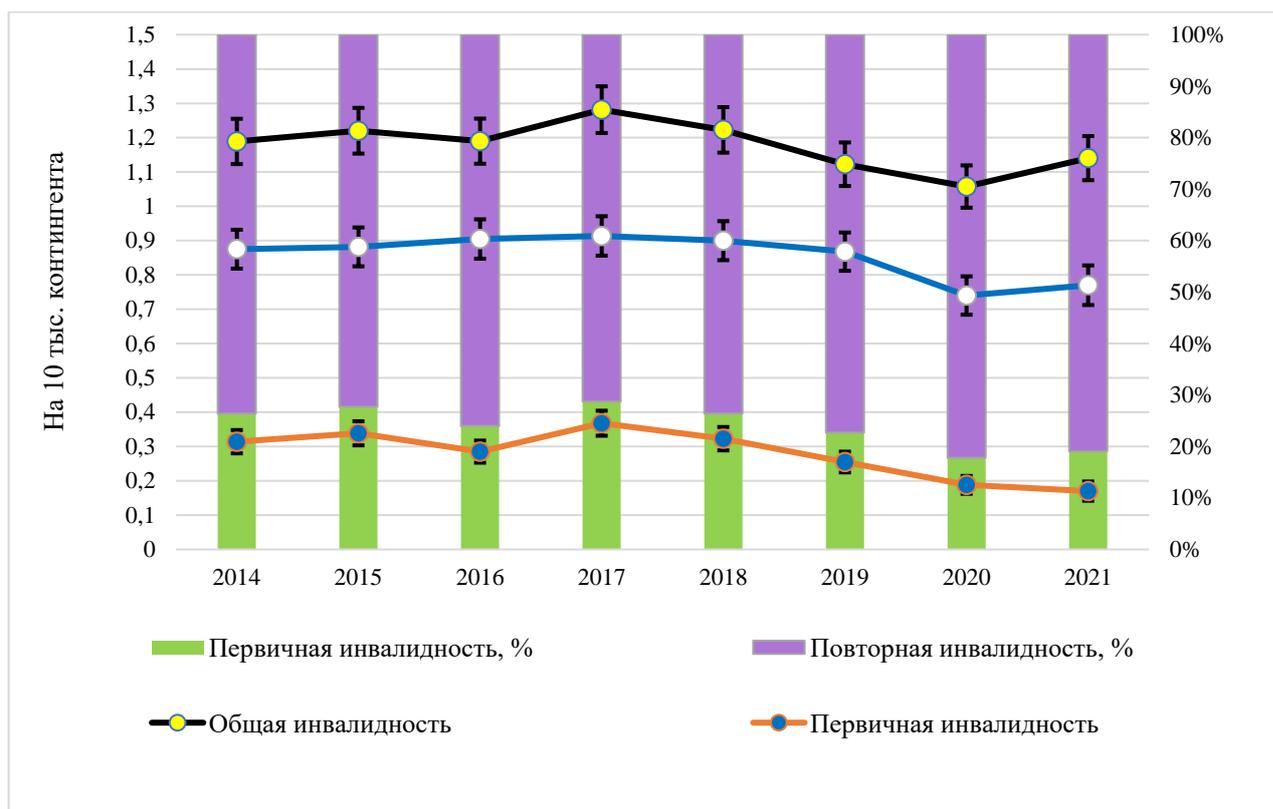


Рисунок 38 – Динамика и доля ВПИ и ППИ вследствие РС в 2014-2021 гг. в Москве (% , на 10 тыс. взрослого населения Москвы)

В динамике отмечалось увеличение абсолютного числа ППИ с 917 человек до 982 человек с РС, темп прироста достигал +7,1%, что, предположительно,

свидетельствует о недостаточной эффективности или применения не в полном объеме реабилитационных мероприятий к моменту переосвидетельствовании инвалидов. Изучение удовлетворенности пациентов реабилитацией, говорит о том, что она применяется не в полном объеме и качестве, в котором задумана. В половине случаев пациенты при прохождении реабилитации отмечают низкую доступность и высокую длительность ожидания. При этом в половине случаев сложностью для получения реабилитационных мероприятий была низкая информированность пациентов о ее видах.

Анализ структуры ВПИ вследствие РС по возрастным категориям показал, что наибольшее число инвалидов регистрировалось среди лиц трудоспособного возраста, что согласуется с предыдущими исследованиями. Общее их число составляло с 2014 г. по 2021 г. 2201 человек, в среднем  $275 \pm 23$  человек в год. Их удельный вес в структуре ВПИ варьировал от 95,5% до 86,2%, в среднем за рассматриваемый период составлял  $90,2 \pm 1,1\%$ . Число ВПИ старше трудоспособного возраста наименьшее и составляло в 2014-2021 гг. 227 человек, в среднем  $28 \pm 3$  человек в год. Их удельный вес в структуре ВПИ варьировал от 4,5% до 13,8%, в среднем –  $9,7 \pm 1,1\%$  за рассматриваемый период (Таблица 12).

Таблица 12 – Структура ВПИ вследствие РС в Москве с учетом возрастных категорий в 2014-2021 гг. на 10 тыс. населения  $\pm m$

Годы	Возрастные группы						Значение p-value для показателя инвалидности
	Трудоспособный возраст			Старше трудоспособного возраста			
	Абсолютное число	Удельный вес, %	Уровень инвалидности	Абсолютное число	Удельный вес, %	Уровень инвалидности	
2014	299	90,9	$0,40 \pm 0,03$	30	9,1	$0,10 \pm 0,05$	$p \leq 0,001$
2015	341	95,5	$0,46 \pm 0,03$	16	4,5	$0,05 \pm 0,05$	$p \leq 0,001$
2016	283	94	$0,39 \pm 0,03$	18	6	$0,06 \pm 0,05$	$p \leq 0,001$
2017	355	90,8	$0,49 \pm 0,03$	36	9,2	$0,11 \pm 0,05$	$p \leq 0,001$
2018	311	90,1	$0,43 \pm 0,03$	34	9,9	$0,10 \pm 0,05$	$p \leq 0,001$
2019	238	87,2	$0,33 \pm 0,03$	35	12,8	$0,10 \pm 0,05$	$p \leq 0,001$
2020	175	87,1	$0,24 \pm 0,03$	26	12,9	$0,07 \pm 0,05$	$p \leq 0,001$
2021	199	86,2	$0,28 \pm 0,03$	32	13,8	$0,09 \pm 0,02$	$p \leq 0,001$
Среднее значение	275	90,2	$0,38 \pm 0,03$	28	9,7	$0,09 \pm 0,02$	$p \leq 0,001$

Изучение особенностей возрастной структуры повторной инвалидности выявило также преобладание инвалидов трудоспособного возраста. Общее их число достигало 6614 человек, в среднем  $827 \pm 9$  человек в год. Их удельный вес в структуре ППИ от этих причин находился в границах от 72,3% до 89,2%, в среднем –  $85,1 \pm 2\%$ . Наименьшую долю составляли инвалиды старше трудоспособного возраста, в среднем  $14,7 \pm 2\%$  в год (Таблица 13). Стоит отметить, что средний уровень инвалидности среди ППИ незначительно уменьшился, по сравнению с ВПИ, что связано с тем, что среди пациентов, которым поставили инвалидности повторно, больше старшего и пожилого возраста.

Таблица 13 – Структура ППИ вследствие РС в Москве с учетом возрастных категорий в 2014-2021 гг. на 10 тыс. населения  $\pm m$

Годы	Возрастные группы						Значение p-value для показателя инвалидности
	Трудоспособный возраст			Старше трудоспособного возраста			
	Абсолютное число	Удельный вес, %	Уровень инвалидности	Абсолютное число	Удельный вес, %	Уровень инвалидности	
2014	814	72,3	$1,1 \pm 0,11$	103	27,7	$0,34 \pm 0,05$	$p \leq 0,001$
2015	810	87,1	$1,1 \pm 0,11$	120	12,9	$0,38 \pm 0,04$	$p \leq 0,001$
2016	852	89,2	$1,2 \pm 0,11$	103	10,8	$0,32 \pm 0,05$	$p \leq 0,001$
2017	862	88,1	$1,2 \pm 0,11$	109	11,2	$0,33 \pm 0,05$	$p \leq 0,001$
2018	848	88,1	$1,2 \pm 0,11$	114	11,9	$0,33 \pm 0,05$	$p \leq 0,001$
2019	800	86	$1,1 \pm 0,11$	130	14	$0,37 \pm 0,04$	$p \leq 0,001$
2020	793	85,5	$1,1 \pm 0,11$	135	14,5	$0,39 \pm 0,04$	$p \leq 0,001$
2021	835	85	$1,2 \pm 0,11$	147	15	$0,42 \pm 0,04$	$p \leq 0,001$
Среднее значение	827	85,1	$1,15 \pm 0,11$	120	14,7	$0,36 \pm 0,04$	$p \leq 0,001$

Таким образом, наши данные подтверждают, что РС болезнь молодого возраста и чаще регистрируется среди трудоспособного населения, свидетельствуют, что пациенты достаточно быстро инвалидизируются в связи с тяжестью заболевания.

Изучение степени инвалидности взрослого населения вследствие РС выявил особенности формирования по группам инвалидности с 2014 по 2021 год в

Москве (Рисунок 39). Показатель установления ВПИ III группы инвалидности в среднем за изучаемый период составил  $0,22 \pm 0,01$  на 10 тыс. населения, II группы –  $0,05 \pm 0,008$  на 10 тыс. населения (в 4,4 раза меньше чем в III группе инвалидности), I группы –  $0,009 \pm 0,001$  на 10 тыс. населения. Показатель ВПИ в III группе инвалидности имел тенденцию к росту от 69,9% до 86,7% (в среднем –  $77,3 \pm 2\%$ , в II группе инвалидности отмечалось снижение от 21,1% до 11,7%, в I группе – от 5,6% – 1,6%.

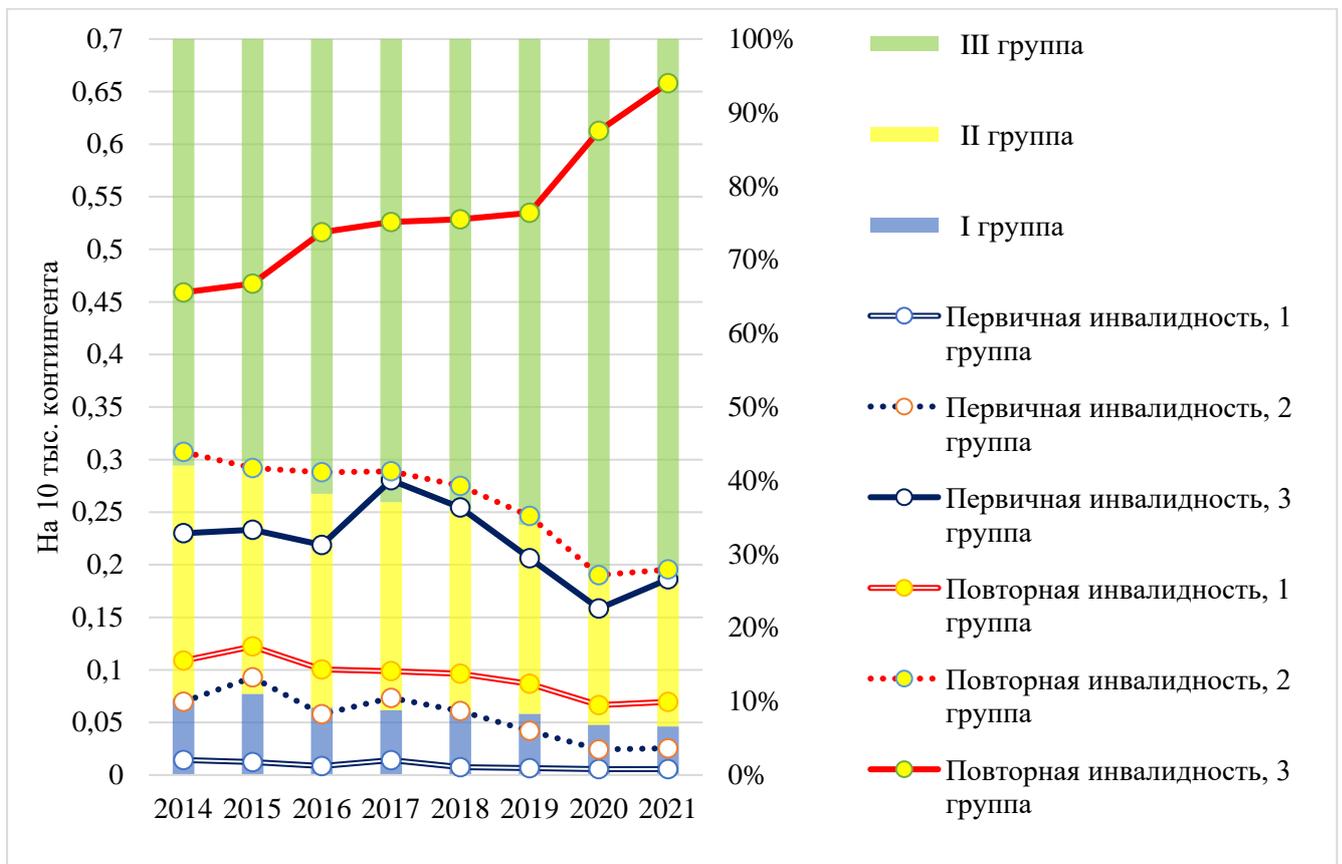


Рисунок 39 – Динамика ВПИ и ППИ вследствие РС с 2014 г. по 2021 г. в Москве с учетом тяжести инвалидности (%), показатель на 10 тыс. взрослого населения Москвы)

В структуре ППИ также преобладали инвалиды III группы, с тенденцией к росту от 52,5% до 71% и уменьшением инвалидов II группы (34,1% – 21,2%, I группы – от 13,4% до 7,5%.

У большинства пациентов РС имеет ремитирующее-рецидивирующее течение, а значит, периоды обострений у них сменяются периодами ремиссий, в течение которых они могут восстановиться с некоторыми остаточными

явлениями. Как уже неоднократно отмечалось выше, большинство пациентов с РС находятся в трудоспособном возрасте. Это частично объясняет преобладание пациентов с III группой инвалидности, так как в этом случае молодые пациенты еще не приобретают тяжелые неврологические изменения характерные для уже пожилых пациентов, имеющих I и II группы инвалидности.

Среди женщин отмечается увеличение их доли в структуре ВПИ от 61,1% до 66,7% (темп роста +9,2%) и в структуре ППИ незначительная тенденция к сокращению – от 65,2% до 64% (темп убыли –1,8%). Среди мужчин произошло уменьшение их доли в структуре ВПИ от 38,9% до 33,3% (темп снижения –14,3%) и в структуре ППИ незначительный рост – от 34,4% до 36,0% (темп роста +4,7%). Уровень инвалидизации мужчин и женщин с РС практически не менялся за исследуемый период (Рисунок 40).

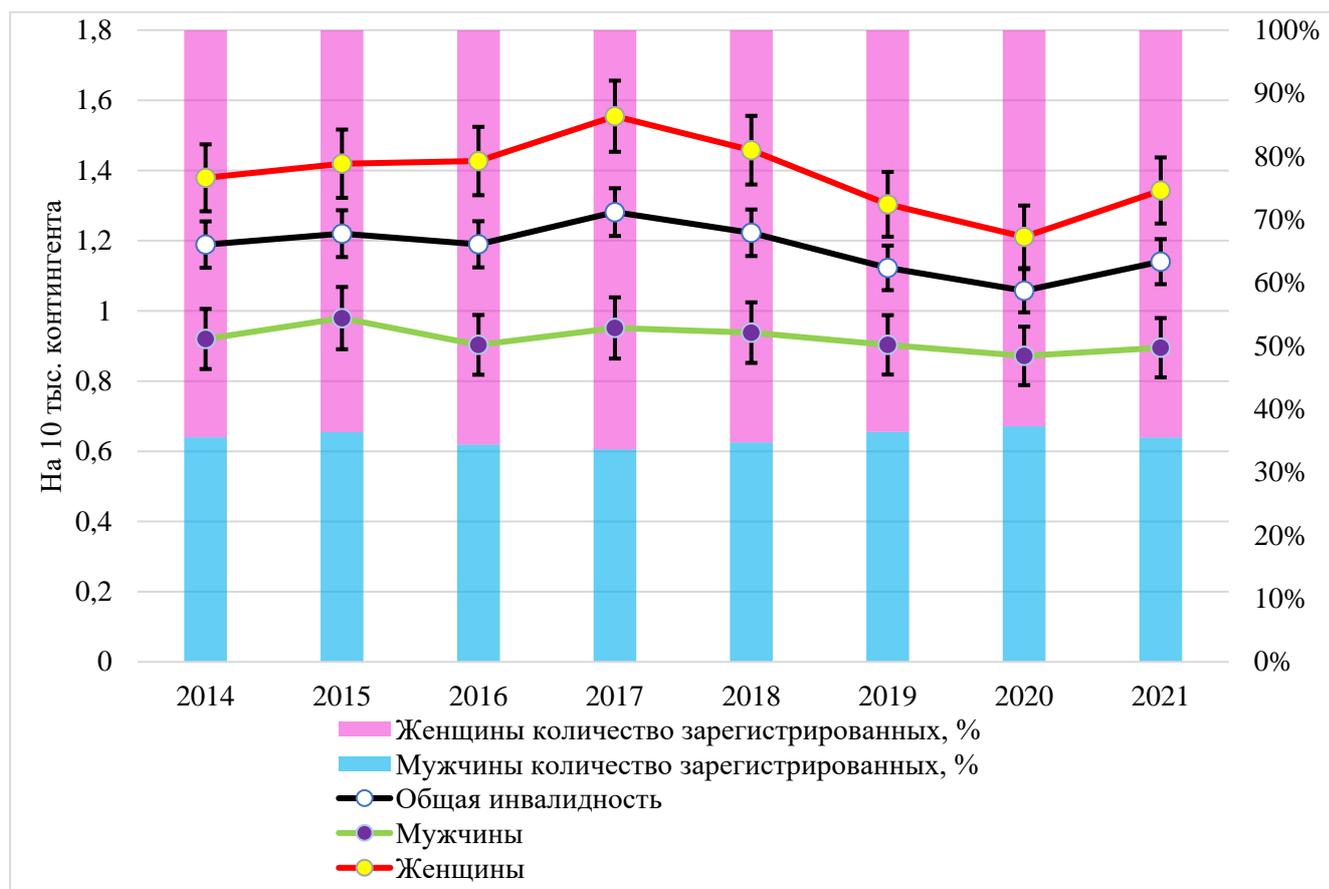


Рисунок 40 – Гендерная структура инвалидности вследствие РС среди мужчин и женщин с 2014 г. по 2021 г. в Москва (% , показатель на 10 тыс. мужского населения Москвы, на 10 тыс. женского населения Москвы, на 10 тыс. взрослого населения Москвы среди мужчин и женщин)

Уровень инвалидизации оставался стабильно высоким среди женщин, по сравнению с мужчинами, что объясняется более высокой заболеваемостью и подтверждается данными литературы о больше распространении РС среди женщин [67].

## **ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

### **4.1 Корреляционный анализ по данным официальной статистической отчетности о связи заболеваемости корью, краснухой, эпидемическим паротитом и инфекционным мононуклеозом с заболеваемостью рассеянным склерозом**

По результатам многих исследований, инфекционные болезни могут влиять на риск возникновения демиелинизирующего заболевания. Считается, что перенесенная инфекция кори, краснухи, эпидемического паротита, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза наиболее часто связывают с нарушением работы в иммунной системе в виде идиопатической аутоиммунной демиелинизации. Также степень риска возникновения демиелинизирующего заболевания зависит от возраста воздействия инфекционного агента на организм. Считается, что между перенесенной инфекцией кори, краснухи, эпидемического паротита, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза и началом демиелинизации существует латентный период, во время которого происходит сенсбилизация к антигенам миелиновой оболочки головного и спинного мозга [91]. Сроки этого периода могут варьироваться от нескольких месяцев до нескольких лет, период может также зависеть от вида инфекционной болезни и возраста воздействия, а также состояния иммунной системы пациента. Критическим также является возраст до 15 лет, в течение которого воздействие определенных заболеваний при наличии генетической предрасположенности нежелательно. Предположительно, чем раньше перенесена инфекция, тем длиннее будет этот интервал, и относится в большей степени к кори, краснухе и эпидемическому паротиту [59]. При этом инфекция во взрослом возрасте может спровоцировать дебют в течение нескольких месяцев. При манифестной форме инфекционного мононуклеоза риск возникновения повышается в несколько раз [114].

Нами был проведен корреляционный анализ по изучению влияния заболеваемости кори, краснухи, эпидемического паротита, ветряной оспы и инфекционного мононуклеоза на рост заболеваемости рассеянного склероза среди различных групп населения в России с 2003 по 2022 года. Выборка данных проводилась из форм государственной статистической отчетности, содержащих годовую информацию о заболеваемости инфекционными и неинфекционными заболеваниями; форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации». В исследовании была проведена корреляция между годами подъема заболеваемости инфекционным заболеванием и заболеваемостью рассеянным склерозом с временными промежутками между показателями инцидентности от значения год в год до 6 лет, данные по заболеваемости инфекционными болезнями были изучены с 2003 года, рассеянным склерозом с 2009 года. Сдвиги по годам между показателями позволят увидеть синхронность между заболеваемостью инфекционным заболеванием и рассеянным склерозом при определенном временном разрыве. Наличие этого соответствия позволит сказать, что рост показателя заболеваемости рассеянным склерозом была вызвана, вероятно, ростом заболеваемости инфекционным заболеванием. Нулевой интервал, когда значения идут год в год, далее латентный период от значения показателя заболеваемости инфекционным заболеванием и рассеянным склерозом в 1 год, далее период в 2 года, в 3 года, в 4 года, 5 лет и 6 лет (Приложение А). Таким образом, данное исследование позволит предположить наличие интервала между воздействием инфекции и началом демиелинизации в зависимости от возраста воздействия.

Одно из первых вирусных инфекционных заболеваний, которое было предложено многими зарубежными и российскими исследователями в качестве фактора риска возникновения демиелинизации – это корь [25]. Наше исследование подтверждает наличие достоверной корреляционной связи разной силы между заболеваемостью корью и рассеянным склерозом среди различных групп

населения. При проведении корреляционного анализа между заболеваемостью корью и рассеянным склерозом среди населения Российской Федерации отмечаются значения корреляционной связи разной силы в зависимости от временного интервала.

При проведении анализа было выявлено, что лидерами по наибольшему значению коэффициента корреляции между показателями заболеваемости корью и РС стали периоды в два, три и четыре года. В эти периоды значения коэффициента корреляции достигали средней силы и выше. В период три года отмечалось самое большое количество коэффициента корреляции выше 0,7, что может свидетельствовать о сильной связи между ними (прямая корреляционная связь). Это взрослое население с диагнозом рассеянный склероз ( $r = 0,74$   $p = 0,000145$ ), а также совокупное население ( $r = 0,65$   $p = 0,000758$ ). После перенесенной коревой инфекции во взрослом возрасте и рассеянным склерозом после 18 лет, также отмечается корреляционная связь высокой силы в периоде 2 года ( $r = 0,73$   $p = 0,000499$ ). Значения коэффициента корреляции между заболеваемостью корью и рассеянным склерозом в латентный период один, пять и шесть лет, а также год и не достигло статистической значимости (Таблица 14).

Таблица 14 – Значение коэффициента корреляции между заболеваемостью корью и рассеянным склерозом среди различных групп населения

Интервал между заболеваемостью корью и РС в годах	Рассеянный склероз	Корь	
		Совокупное население	Взрослое население
2	Совокупное население	0,54	
	Значение $p$ =value	0,00674	
	Взрослое население		0,73
	Значение $p$ =value		0,000499
3	Совокупное население	0,65	
	Значение $p$ =value	0,000758	
	Взрослое население		0,74
	Значение $p$ =value		0,000145
4	Совокупное население	0,49	
	Значение $p$ =value	0,00457	
	Взрослое население		0,38
	Значение $p$ =value		0,0617

Отчетливо прослеживается синхронность заболеваемости корью и рассеянным склерозом среди населения России, что позволяет предположить о наличие связи между этими патологиями именно в периоде между показателями в три года (Рисунок 41).

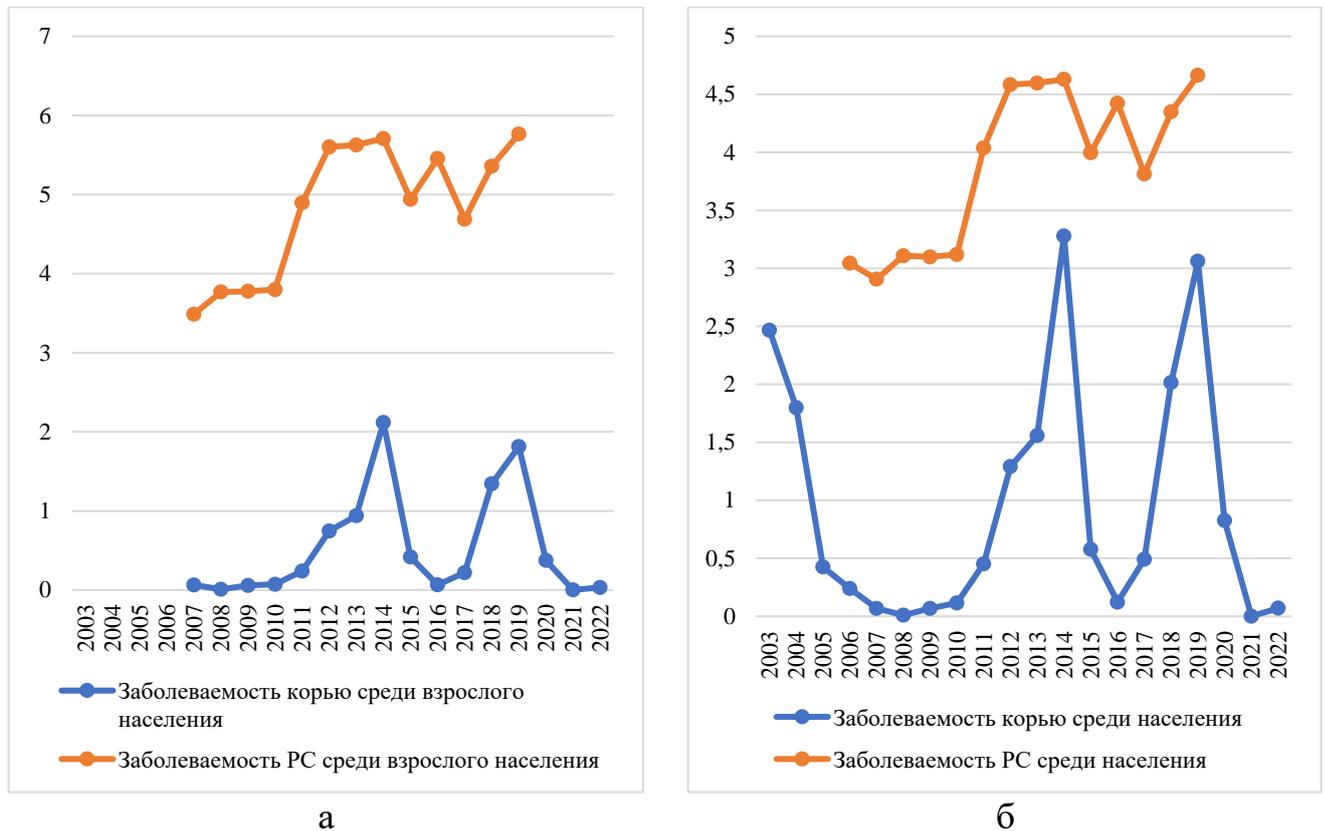


Рисунок 41 – Динамика заболеваемости корью и рассеянным склерозом среди различных групп населения РФ с 2003 по 2022 года (период между показателями 3 года), (а – динамика заболеваемости корью и РС среди взрослого населения РФ, б – динамика заболеваемости корью и РС среди совокупного населения РФ)

Анализ заболеваемости на основе форм № 2 позволяет оценить показатель заболеваемости у детей до 1 года, детей 1 – 2 лет, детей 3 – 6 лет и подростков 15 – 17 лет, при этом форма №12 не содержит информации о младших возрастах детей, поэтому мы можем проанализировать корреляцию только между возрастными категориями детей 0 до 14 и от 0 до 17 в совокупности. При проведении исследования была найдена корреляция между детьми, переболевшими корью до 14 лет и подростками с рассеянным склерозом 15-17 лет в периоде три года – ( $r = 0,45$   $p = 0,0264$ ).

Во все периоды и у всех возрастных групп показатель заболеваемости краснухой имеет сильную отрицательную связь, что связано с резким падением показателя заболеваемости. Показатель заболеваемости эпидемическим паротитом и ветряной оспы не обнаруживает корреляционную связь с заболеваемостью рассеянным склерозом. Это не позволяет отнести данные инфекционные болезни к вероятным инфекционным факторам риска возникновения рассеянного склероза.

При оценке корреляционных связей между показателями заболеваемости инфекционным мононуклеозом и рассеянным склерозом отмечается большое количество корреляционных связей средней и высокой силы. Наибольшее число отмечается среди показателя заболеваемости инфекционным мононуклеозом среди детей до 17 лет и показателем инцидентности рассеянным склерозом в периоде три, два, один и год в год. В интервале в два года между показателями заболеваемости ИМ и рассеянным склерозом отмечается положительная, сильная корреляционная связь между детьми от 0 до 14 и от 0 до 17, ( $r = 0,74$   $p = 0,00024$ ,  $r = 0,76$   $p = 0,00024$  соответственно). По сравнению с корью у ИМ наибольшее число корреляционных связей отмечается именно в интервале два года между показателями. В интервале один год отмечается высокое значение коэффициента корреляции между показателями инцидентности ИМ среди детей до 17 лет и заболеваемости педиатрическим рассеянным склерозом ( $r = 0,71$   $p = 0,000145$ ) (Таблица 15).

Таблица 15 – Значение коэффициента корреляции между заболеваемостью инфекционным мононуклеозом и рассеянным склерозом среди различных групп населения

Интервал	Рассеянный склероз	Инфекционный мононуклеоз			
		Дети от 0 до 14 лет	Дети от 0 до 17 лет	Взрослое население	Совокупное население
3	Подростки от 15 до 17 лет	0,67	0,72		
	Значение p=value	0,000451	0,000284		
	Взрослое население	0,45	0,46	0,49	0,38
	Значение p=value	0,0264	0,0305	0,0216	0,0617
	Совокупное население	0,52	0,41	0,44	0,49
	Значение p=value	0,00975	0,0573	0,0422	0,0138

Продолжение Таблицы 15

2	Подростки от 15 до 17 лет	0,74	0,76		
	Значение p=value	0,00024	0,00024		
	Взрослое население	0,43	0,45	0,39	0,45
	Значение p=value	0,0356	0,0447	0,0863	0,0264
	Совокупное население	0,54	0,39	0,33	0,56
	Значение p=value	0,00674	0,0863	0,153	0,00457
1	Подростки от 15 до 17 лет	0,71	0,64		
	Значение p=value	0,000145	0,00571		
	Взрослое население	0,54	0,49	0,49	0,52
	Значение p=value	0,00674	0,0405	0,0405	0,00975
	Совокупное население	0,69	0,45	0,45	0,63
	Значение p=value	0,00026	0,0602	0,0602	0,00123

Таким обзором можно предположить, что инфекционный мононуклеоз в детском и подростковом возрасте, вероятно способствует возникновению рассеянного склероза так же и в подростковом возрасте. Вероятно, это наиболее благоприятный период для возбудителя инфекционного заболевания и возникновения детского рассеянного склероза, учитывая, что инфекция могла возникнуть в периоде до 17 лет. У взрослого населения значение коэффициента корреляция было гораздо ниже, чем у детей, либо были не достигали статистической значимости.

Отмечаются практически синхронные кривые показателя заболеваемости мононуклеозом и рассеянным склерозом у детей. Значения коэффициента корреляции не значительно отличаются друг от друга у данных возрастов. При этом можно предположить, возраст до 14 лет является критическим в данном случае, так как коэффициент корреляции практически не изменил свое значение при учете подростков (Рисунок 42).

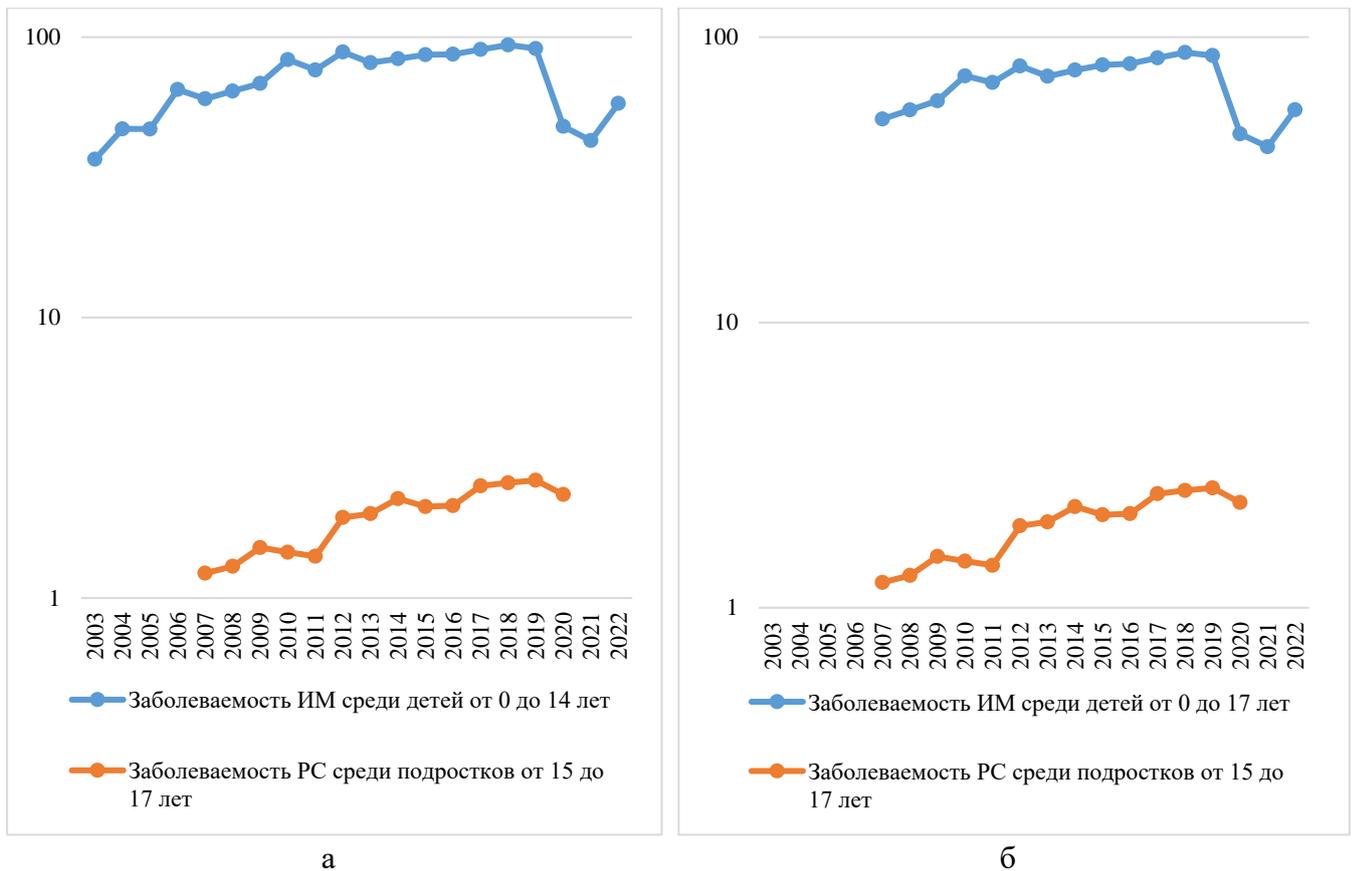


Рисунок 42 – Динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом и рассеянным склерозом среди различных групп населения РФ с 2003 по 2022 года (латентный период между показателями 2 года), (а – динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом детей от 0 до 14 лет и рассеянным склерозом подростков от 15 до 17 лет, б – динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом подростков от 0 до 17 лет и рассеянным склерозом среди подростков от 15 до 17 лет

Таким образом, мы можем предположить, что наиболее критическим возрастом, когда корь может привести к дебюту рассеянного склероза, на основании выше приведенного анализа, является взрослый возраст. Чем старше человек, тем тяжелее он переносит вирусные заболевания и высокую температуру, что может вызвать сбой в работе иммунной системы у предрасположенных людей. Наиболее высокое значение коэффициента корреляции отмечалось при интервале в три года между показателями заболеваемости во всех категориях возрастов. При инфекционном мононуклеозе наблюдается высокое значение коэффициента корреляции между показателями заболеваемости инфекционным заболеванием и рассеянным склерозом среди детей и подростков в периоде два года.

#### **4.2 Оценка значимости возможных факторов риска, определяющих заболеваемость рассеянным склерозом в Российской Федерации в исследовании «случай-контроль»**

Общее количество респондентов, участвующих в опросе, составило 245 человек. В основную группу вошло 110 человек, в контрольную 135 человек, соответственно. И в основной и контрольной группе женщины преобладали над мужчинами. В группе больных РС лиц мужского пола было 41%, в контрольной группе 31%.

По данным литературы считается, что у матери, первый триместр которых пришелся на зимние месяцы, чаще рождаются дети, у которых выше риск заболеть РС во взрослом возрасте. Связано это с предположением о недостатке витамина Д, которые могут испытывать матери во время беременности. В основной и контрольной группе наблюдается примерно равное распределение респондентов по летним месяцам и началу осени. И только в октябре наблюдается сильное преобладание пациентов из основной группы. В нашем исследовании это предположение не подтвердилось.

Минимальный возраст начала симптомов – 7 лет у мужчины 1960 года рождения, максимальный – 49 у женщины также 1960 года рождения. Средний возраст начала симптомов 29 лет. У мужчин средний возраст начала составил 28 лет, у женщин – 30 лет.

В ходе анализа результатов данных, полученных методом анкетирования, было выявлено, что на риск возникновения рассеянного склероза влияют различные внешние факторы риска.

Оценивались как вирусные, так и бактериальные патологии, а также паразитарные инвазии. Значимыми инфекционными факторами риска являются хронический тонзиллит (Odds Ratio, OR=2,6; p=0,004; 95% ДИ 1,3–5,2), перенесенный инфекционный мононуклеоз (OR=3,1; p=0,004; 95% ДИ 1,4–6,9) и случаи орального герпеса (OR=5,2; p=0,0001; 95% ДИ 2,9–9,3) до начала симптомов. При таких инфекционных заболеваниях как корь, краснуха,

эпидемический паротит, коклюш, перенесенная ангина, пневмония в анамнезе и наличие какой-либо паразитарной инвазии, значение отношения шансов больше единицы, но достоверность различий между основной и контрольной группой не достигло статистической значимости. В отношении некоторых инфекционных заболеваний значение отношения шансов меньше единицы, как например, при ветряной оспе, скарлатине, энцефалите, менингите, абсцессе любой локализации, а также при пиелонефрите, цистите и вирусных гепатитах. Значение p-value не достигло статистической значимости, поэтому защитными факторами риска их назвать нельзя. Согласно литературным данным ни одно инфекционное заболевание нельзя назвать протективным при рассеянном склерозе. Паразитарные инвазии в детстве могут оказывать защитное влияние согласно гигиенической теории, но в нашем исследовании данное предположение не подтвердилось (Таблица 16).

Таблица 16 – Влияние некоторых инфекционных болезней на риск возникновения рассеянного склероза

Инфекционное заболевание	Отношение шансов	Расчет p-value по точному критерию Фишера	Верхний 95% доверительный интервал	Нижний 95% доверительный интервал
Корь	1,64	0,290	3,78	0,71
Краснуха	1,11	0,753	2,07	0,60
Эпидемический паротит	1,12	0,859	2,25	0,56
Ветряная оспа	0,90	0,562	1,55	0,52
Коклюш	1,53	0,374	3,68	0,63
Ангина	1,01	0,945	1,68	0,61
Скарлатина	0,91	0,874	2,72	0,30
<b>Хронический тонзиллит</b>	<b>2,66</b>	<b>0,004</b>	<b>5,21</b>	<b>1,35</b>
<b>Инфекционный мононуклеоз</b>	<b>3,12</b>	<b>0,004</b>	<b>6,92</b>	<b>1,41</b>
<b>Инфекция, вызванная герпес-вирусом 1 типа</b>	<b>5,23</b>	<b>0,0001</b>	<b>9,39</b>	<b>2,92</b>
Энцефалит	0,61	0,685	6,81	0,05
Менингит	0,83	0,836	8,88	0,17
Абсцессы	0,21	0,214	1,43	1,43
Пневмония в анамнезе	1,92	0,095	4,00	0,92

## Продолжение Таблицы 16

Пиелонефрит	0,71	0,447	1,52	0,33
Цистит	0,88	0,880	1,97	0,60
Гепатит А, Е	0,91	0,912	4,19	0,20
Гепатит В, С, D	0,40	0,629	3,93	0,04
Паразитозы	2,88	0,025	7,35	1,13

Отношение шансов при аллергических реакциях чуть больше единицы, что говорит о том, что данные патологии практически не оказывают значимого влияния на риск возникновения рассеянного склероза. При этом значению p-value в каждом случае значительно больше 0,05, что свидетельствует о том, что ни одна аллергическая реакция до дебюта, не оказала значимого влияния на риск возникновения демиелинизирующего заболевания (Таблица 17).

Таблица 17 – Влияние некоторых аллергических заболеваний на риск возникновения рассеянного склероза

Аллергия	Отношение шансов	Расчет p-value по точному критерию Фишера	Верхний 95% доверительный интервал	Нижний 95% доверительный интервал
Лекарственные аллергии	1,61	0,305	3,61	0,72
Аллергии на укусы насекомых	1,09	0,723	2,94	0,40
Аллергия на шерсть животных	1,24	0,771	3,95	0,38
Аллергия на домашнюю пыль (пылевой клещ)	0,80	0,815	2,04	0,31
Поллиноз	1,25	0,657	3,00	0,52
Анафилактический шок	1,23	0,836	8,88	0,17
Отек Квинке	1,24	0,84	3,65	0,42
Крапивница	0,81	0,704	1,74	0,38

Взаимодействие пациента с токсическими веществами, проживание в зоне значительного загрязнения воздуха и различные профессиональные вредности до начала заболевания, могут способствовать возникновению заболевания. В нашем исследовании отравление вредными веществами (бензин и др. нефтепродукты, органические растворители, краски, ядохимикаты, кислоты, щелочи, металлы,

другие химические реагенты) повышали риск возникновения рассеянного склероза в 4 раза (OR=4,01; p=0,01; 95% ДИ 1,2–12,8). В основной группе данному воздействию подверглось 12 человек, а в контрольной 4. Пациенты отмечали, что, в основном, это воздействие паров органических растворителей в красках и лаках на производстве. У одной пациентки было отравление сулемой, используемой в качестве антисептика в поликлинике. Респонденты в контрольной группе так же отмечали отравление органическими растворителями. При этом острое воздействие оказывает более значительное влияние, чем длительное воздействие в субтоксических дозах. Проживание в зоне промышленных предприятий (нефтеперерабатывающие, химические, ЖБИ, пищевые, металлургические, электростанции, другие предприятия) не оказало, согласно результатам анализа, значимого влияния на риск возникновения демиелинизирующей патологии, согласно значению p-value (Таблица 18).

Таблица 18 – Влияние некоторых токсических воздействий на риск возникновения рассеянного склероза

Токсическое воздействие	Отношение шансов	Расчет p-value по точному критерию Фишера	Верхний 95% доверительный интервал	Нижний 95% доверительный интервал
Наличие длительного контакта с вредными веществами и материалами	1,49	0,405	3,38	0,66
<b>Были ли отравления вредными веществами</b>	<b>4,01</b>	<b>0,017</b>	<b>12,81</b>	<b>1,25</b>
Наличие промышленных предприятий в районе проживания (5 км)	2,08	0,060	4,41	0,98

При проведении анализа было определено, что травма головы без потери сознания повышает риск возникновения почти в 2,5 раза (OR=2,41; p=0,02; 95% ДИ 1,13 – 5,1). Пациенты отмечали, что чаще всего это были сотрясения мозга при

падении в детстве или более старшем возрасте с высоты. Чем сильнее травма, тем реже и равномернее она встречается в основной и контрольной группе, и статистически значимых различий в группах зафиксировать не удалось.

Сильное переохлаждение (обморожение) также не оказало значимого влияния на дебют рассеянного склероза. Такие повреждения, как тепловой удар или значительное повреждение кожи после пребывания на солнце, не способствовало возникновению заболевания, согласно анкетированию. Стоит отметить, что многие пациенты указывали о возникновении обострения на фоне перегрева на солнце. Данное состояние оказывает значительное влияние на иммунную систему, вызывая нарушения в ее работе не достаточное для возникновения заболевания, но способствуя возникновению обострения (Таблица 19).

Таблица 19 – Влияние травм головы и других воздействий на риск возникновения рассеянного склероза

Травма	Отношение шансов	Расчет p-value по точному критерию Фишера	Верхний 95% доверительный интервал	Нижний 95% доверительный интервал
<b>Травмы головы без потери сознания</b>	<b>2,41</b>	<b>0,024</b>	<b>5,17</b>	<b>1,13</b>
Травмы головы с потерей сознания > 5 минут	2,56	0,143	8,76	0,75
Тяжелая травма головы	1,66	0,703	7,58	0,36
Сильное переохлаждение	1,02	0,969	3,44	0,30
Инсоляции (тепловой удар)	0,98	0,387	0,34	3,95

Многие пациенты указывали на то, что дебют рассеянного склероза возникал после острого психологического стресса, такого как смерть близкого человека, развод, а также большое количество обязанностей на работе. Наличие таких состояний повышает риск в 1,8 раз (OR=1,84; p=0,02 ДИ 1,08 – 3,1). Плохим прогностическим признаком является сочетание эмоционального и физического стресса, и возникающее на этом фоне нервно-мышечное истощение. Многие

пациенты отмечали, что дебют возникал на фоне большого количества обязанностей и высоких требований к ним на рабочем месте, а также при сочетании учебы и трудовой деятельности. По наблюдениям лечащих врачей, а также по нашим наблюдениям, данные пациенты отличаются высоким уровнем тревожности и общим напряжением. Хронический стресс не оказал значимого влияния по результатам исследования. Можно предположить, что острое воздействие оказывает более разрушительное влияние на иммунную систему, чем хроническое, к которому она, вероятнее всего, успевает адаптироваться (Таблица 20).

Таблица 20 – Влияние стрессовых состояний на риск возникновения рассеянного склероза

Другие факторы риска	Отношение шансов	Расчет p-value по точному критерию Фишера	Верхний 95% доверительный интервал	Нижний 95% доверительный интервал
<b>Острая стрессовая ситуация</b>	<b>1,84</b>	<b>0,024</b>	<b>3,114</b>	<b>1,08</b>
Хроническая стрессовая ситуация	1,02	0,949	1,879	0,55

Анкета по изучению факторов риска возникновения рассеянного склероза содержала вопросы по субъективным причинам, которые, по мнению пациентов, могли способствовать возникновению заболевания (Рисунок 43). Наибольший процент занимает эмоциональный стресс (48%), такие пациенты отмечали, что характерные симптомы дебюта появились после сильного психологического потрясения (развод с супругом, смерть близкого человека). Эмоциональный и физический стресс наблюдался у 9% опрошенных, и в качестве причины указывали сверхурочную работу с высоким уровнем ответственности, без возможности полноценного отдыха. Достаточно большой удельный вес респондентов считают, что заболевание у них возникло на фоне полного благополучия (32%). У некоторых пациентов симптомы заболевания начались после перенесенного инфекционного заболевания, таких как грипп и ветряная

оспа (5%). Прием некоторых противогельминтных лекарственных препаратов с левомизолом в качестве действующего вещества в неадекватно больших дозах, могло способствовать появлению клинической симптоматики демиелинизирующего заболевания, такую причину указали 2 пациента.

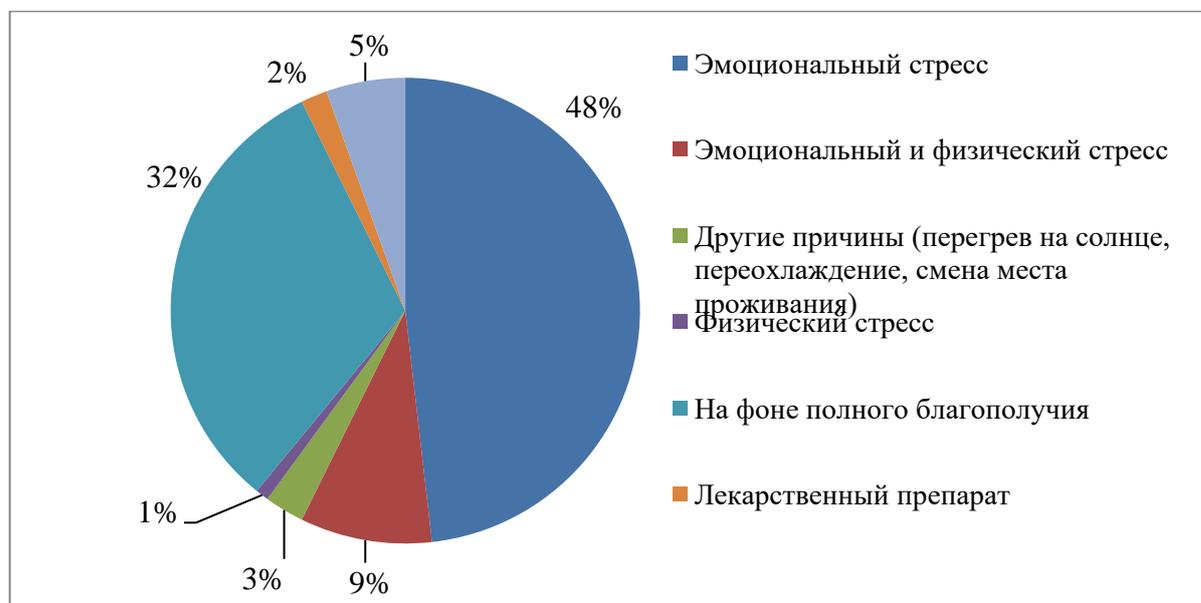


Рисунок 43 – Субъективные причины, по мнению пациентов, повлиявшие на возникновение рассеянного склероза

Нарушения в гормональной регуляции организма, также способствуют возникновению рассеянного склероза. Доказано, что до начала полового созревания распределение заболеваемости между девочками и мальчиками одинаково, но после 13 – 14 лет, девушки заболевают в несколько раз чаще, где факторами риска могут являться нарушения в гормональной сфере. Не последнюю роль в этом случае играют половые гормоны.

Возникновение миомы матки и эндометриоза может, происходит при нарушении гормонального фона, поэтому они были выбраны в качестве фактора риска возникновения рассеянного склероза. Данные патологии не оказали значимого влияния, как и нарушения менструального цикла. У мужчин также оценивалось влияние таких заболеваний как простатит и аденома простаты, но значимых различий также не было выявлено (Таблица 21).

Таблица 21 – Влияние гинекологических заболеваний на риск возникновения рассеянного склероза

Некоторые гинекологические заболевания	Отношение шансов	Расчет p-value по точному критерию Фишера	Верхний 95% доверительный интервал	Нижний 95% доверительный интервал
Миома матки	1,34	0,747	4,80	0,37
Эндометриоз	2,37	0,099	6,05	0,93
Регулярность менструального цикла	1,92	0,110	4,25	0,87

В результате исследования установлено, что между людьми, которые регулярно употребляли алкоголь и никогда его не употребляющими, не было статистической разницы, а курение оказалось достоверным фактором риска (OR=5,2; p=0,04; 95% ДИ 1,08–25). Но речь, конечно же, идет об умеренном употреблении алкоголя, злоупотребление может усугубить патологические изменения при данном заболевании, и стать причиной дебюта РС, причем для мужчин этот прогноз серьезнее (Таблица 22).

Таблица 22 – Влияние вредных привычек на риск возникновения рассеянного склероза

Вредные привычки	Отношение шансов	Расчет p-value по точному критерию Фишера	Верхний 95% доверительный интервал	Нижний 95% доверительный интервал
<b>Курение</b>	<b>5,21</b>	<b>0,046</b>	<b>25,09</b>	<b>1,08</b>
Прием алкоголя еженедельно	0,91	0,843	2,01	0,41
Прием алкоголя ежедневно	1,23	0,836	8,88	0,17

Таким образом, по результатам исследования по типу «случай-контроль» были выявлены возможные причинно-следственные факторы возникновения РС. К таким триггерам относятся некоторые инфекционные заболевания, такие как инфекция, вызванная вирусом герпеса 1 типа, хронический тонзиллит и инфекционный мононуклеоз. Перенесенные вышеуказанные заболевания могут способствовать возникновению демиелинизирующего заболевания. Аллергические реакции в анамнезе не показали достоверно значимые результаты, при этом отравление сильнодействующими химическими веществами повышает

риск возникновения РС в 4 раза. Травмы головы без потери сознания также повышают риск в 2,5 раза. Острая стрессовая ситуация повышает риск почти в два раза, при это сами пациенты в 48% случаях указывали эмоциональный стресс как событие после которое появились симптомы демиелинизации. Стоит отметить, что курение оказало одно их самых сильных влияний на риск возникновения РС, наравне с герпетической инфекцией.

## **ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕР ПРОФИЛАКТИКИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

### **5.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза и оптиконейромиелита Девика**

Рассеянный склероз и оптиконейромиелит Девика по клиническим проявлениям в начале заболевания могут быть очень похожи. В обоих случаях наблюдается аутоиммунное поражение ЦНС в результате воспалительных и нейродегенеративных процессов. Оба заболевания характеризуются очаговыми неврологическими проявлениями, комбинация которых зависит от локализации очагового поражения в ЦНС. И тем не менее, при оптиконейромиелите чаще вовлекаются в патологический процесс именно зрительные нервы и спинной мозг, в отличие от рассеянного склероза. В связи с этим создается высокий риск постановки ошибочного диагноза. Учитывая хроническое течение с высоким риском развития инвалидизации в обоих случаях важно своевременно подобрать адекватную терапию с учетом особенностей патогенеза данных двух болезней.

Многообразие симптоматики в начале заболевания могут зачастую приводить к ошибочным диагнозам, таким как: тиреоидная офтальмопатия, закрытоугольная глаукома. Причиной для этого служит тот факт, что часто рассеянный склероз дебютирует с ретробульбарного неврита с характерной симптоматикой. С другой стороны, ряд сосудистых патологий, опухоли или сам оптиконейромиелит могут быть очень похожи по данным МРТ на рассеянный склероз [64, 144].

Для постановки диагноза рассеянный склероз или оптиконейромиелит необходимо время, так как необходимо наличие нескольких очагов, рассеянных по ЦНС, и разное время их возникновения (то есть подтверждение критериев

диссеминации в месте и времени). Так же пациенты имеют разное течение заболевания, определяемое особенностями их иммунной системы и образом жизни, что может усложнить диагностику болезни. При этом пациентам с оптиконеуромиелиитом Девика чаще ставят диагноз рассеянный склероз, так как они схожи клинически [16, 33]. Здесь важно сказать, что задержка в установлении диагноза более чем на 10 лет является крайне неблагоприятной для пациента и способствует его быстрой инвалидизации в будущем.

Для сравнения клинических характеристик и выявления особенностей установления диагноза у пациентов с рассеянным склерозом и оптиконеуромиелиитом Девика было проведено выборочное исследование. Всего в данном исследовании было проанализировано 91 пациент, из них 61 с рассеянным склерозом и 30 с оптиконеуромиелиитом.

Демиелинизирующие заболевания и в частности, рассеянный склероз, имеет разные виды течения, которые будут индивидуально характеризовать общую картину обострений и ремиссий у пациентов. Наиболее распространен в популяции больных ремитирующее-рецидивирующий тип, на втором месте вторично – прогрессирующий тип и редкие виды – это первично – прогрессирующий.

Наибольший удельный вес в общую структуру разных типов течения рассеянного склероза внесли ремитирующее – рецидивирующий и вторично – прогрессирующий типы течения, на них приходится 39% и 46% соответственно (Рисунок 44). Данные виды являются наиболее часто встречающимися у пациентов с рассеянным склерозом, при этом вторично – прогрессирующий тип развивается примерно через 10-15 лет после ремитирующего течения.

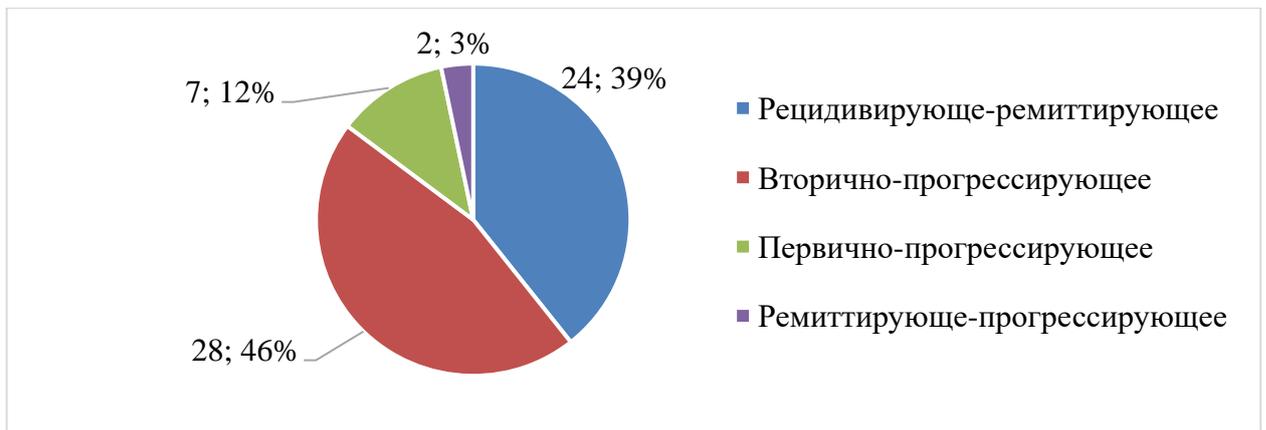


Рисунок 44 – Вклад разных типов течения рассеянного склероза в общую симптоматику

Как правило, переход во вторично – прогрессирующий тип течения начинается через 10-15 лет после ремиттирующего, учитывая, что средний возраст начала около 30 лет, то при максимальном сроке, прогрессирование проявится примерно в 45 лет. В нашем исследовании возрастной диапазон от 40 лет до 50 лет лидировал во всех типах течения. При ремиттирующем течении также значительный объем занимают годы от 31 до 39 лет (Рисунок 45 а). При вторично – прогрессирующем течении проявляется диапазон, для которого наиболее характерен данный тип течения, а именно 51 – 60 лет (Рисунок 45 б). При первично – прогрессирующем течении, у пациентов наблюдается неуклонное нарастание симптомов и отсутствие обострений, наиболее характерным для него является возраст старше 40 лет, что подтвердилось в исследовании (Рисунок 45 в).

Сроки перехода во вторично – прогрессирующее течение, а также нарастание инвалидизации, у разных пациентов будут отличаться, и будут зависеть от своевременно начатой терапии, особенностей иммунной системы и способности к ремиелинизации. Также немаловажную роль играет образ жизни пациента, отсутствие вредных привычек, посильная физическая нагрузка, избегание стрессовых ситуаций и инфекционных заболеваний.

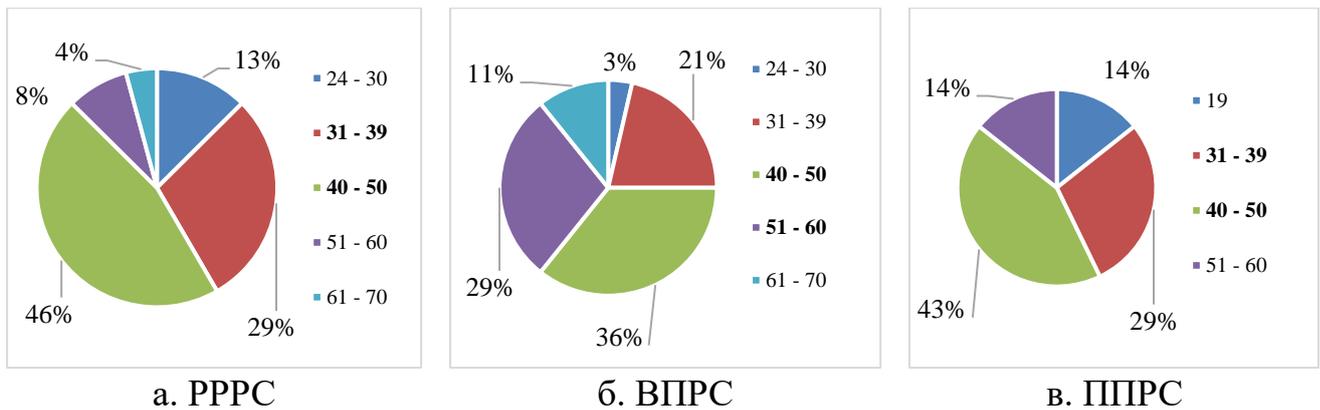


Рисунок 45 – Вклад разных категорий возрастов в типы течения рассеянного склероза, (а – вклад разных категорий возрастов в ремитирующее – рецидивирующий тип, б – вклад разных категорий возрастов во вторично – прогрессирующий тип, в – вклад разных категорий возрастов в первично – прогрессирующий тип)

В группе пациентов с рассеянным склерозом окончательный диагноз сразу был поставлен около трети респондентов (31%). Обширную группу составляют пациенты, которым были поставлены смежные диагнозы и синдромы, а именно миастения, миелопатии, энцефалопатии, мигрень, парез лицевого нерва, острое нарушение мозгового кровообращения, цистит, межпозвоночная грыжа. Симптомы характерные для этих заболеваний и синдромов также характерны и для рассеянного склероза. Демиелинизирующее заболевание без уточнения, было поставлено 9 пациентам. Данный диагноз ставится, к примеру, при наличии малого количества очагов и низкой скоростью их появления (то есть, когда нет полного объема критериев для постановки диагноза РС).

Девяти пациентам был поставлен диагноз демиелинизирующее заболевание, без уточнения нозологии. В подобных ситуациях сложно провести дифференциальную диагностику между разными патологиями ввиду не выраженности специфических симптомов у пациентов. Также есть такая категория пациентов, которые не обращались к врачу на протяжении длительного времени от начала симптомов, и только по прошествии нескольких лет им был поставлен диагноз. У таких пациентов, как правило, течение рассеянного склероза мягкое, с невыраженными обострениями и клиническая симптоматика обострения пропадает в течение нескольких дней. Только при переходе ремитирующего

течения во вторично-прогрессирующее течение, когда периоды ремиссии исчезают, пациенты обращаются к специалисту (Таблица 23).

Таблица 23 – Первичные диагнозы у пациентов с рассеянным склерозом

Заболевание	Абсолютные числа	Удельный вес, %	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ
Рассеянный склероз	19	31,15	42,57	21,31
Демиелинизирующее заболевание	9	14,75	24,22	8,15
Вегето – сосудистая дистония	3	4,92	11,35	1,82
Неврит	3	4,92	11,35	1,82
Заболевания опорно-двигательного аппарата	4	6,56	13,71	2,72
Спинальные новообразования	2	3,28	8,80	1,03
Инсульт и острое нарушение мозгового кровообращения	5	8,20	3,70	15,95
Другие диагнозы	12	19,67	11,86	29,98
Не обращались к врачу	4	6,56	2,72	13,71

Аналогичной симптоматикой может проявляться клинически изолированный синдром (КИС), когда возник первый клинический эпизод неврологического дефицита, но по данным МРТ недостаточно критериев для постановки диагноза РС. Данный синдром может свидетельствоваться о начале рассеянного склероза, а может быть симптомом другого заболевания или в некоторых случаях завершиться самостоятельно. Так же вышеуказанные данные представлены графически (Рисунок 46).

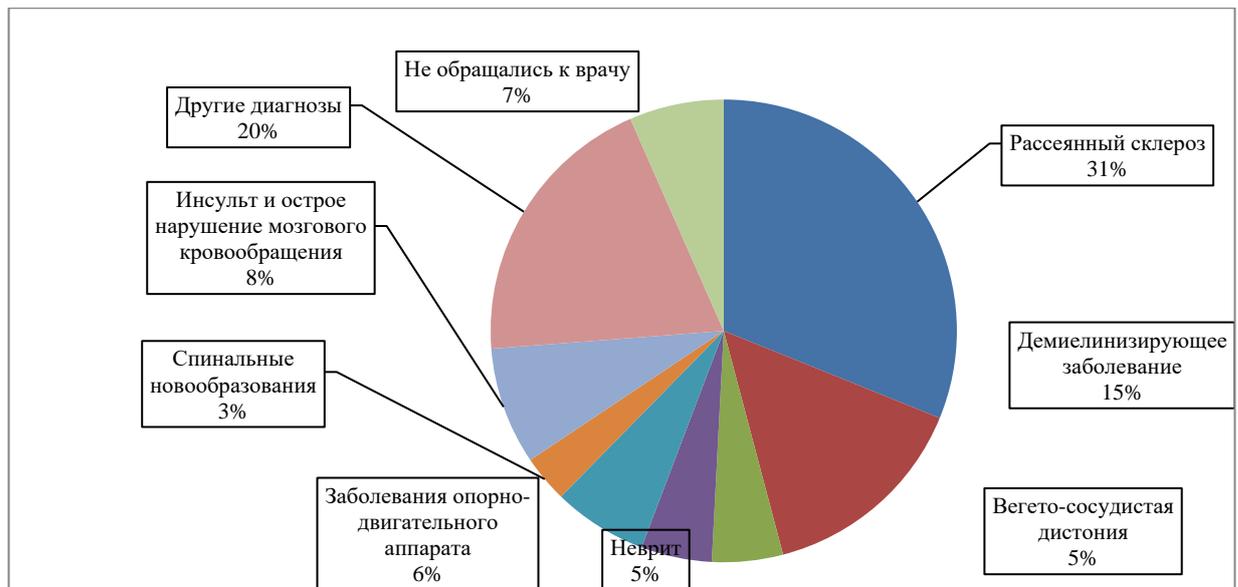


Рисунок 46 – Распределение первичных диагнозов, поставленных пациентам с рассеянным склерозом

При оптиконеуромиелите в 90% случаях диагноз ставится неверно, в отличие от рассеянного склероза, при котором на ошибку приходится около 70%. Первично поставленный оптиконеуромиелит занимает всего 10% от всего массива, что будет сильно осложнять последующее лечение и ведение пациента с данным недугом. К другим причинам, на которые приходится 90% других причин, относится поперечный миелит, острый артрит, интрамедуллярное образование в шейном отделе позвоночника. МОГ – ассоциированное заболевание ЦНС спектра нейрооптикомиелит (миелин-олигодендроцитарный гликопротеин-ассоциированное заболевание) было диагностировано у одного пациента. Это недавно выделенная особая группа неврологических синдромов, отличных по патогенезу от других демиелинизирующих заболеваний. Данное заболевание схоже с оптиконеуромиелитом и сложно отличимо от него клинически [74].

Стоит отметить также, что пациенты с дебютом оптиконеуромиелита сразу обращались к специалисту, так как у них отсутствует ответ «Не обращались к врачу», в отличие от анкетированных с рассеянным склерозом. Как было указано выше, часто рассеянный склероз начинается с клинически невыраженных симптомов, что не наблюдается при оптиконеуромиелите Девика, согласно нашему исследованию (Таблица 24). Первичные диагнозы при

оптиконейромиелите представлены также в виде круговой диаграммы (Рисунок 47).

Таблица 24 – Первичные диагнозы у пациентов с заболеваниями спектра оптиконейромиелита

Заболевание	Абсолютны е числа	Удельный вес, %	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ
Рассеянный склероз	22	73,33	85,26	57,71
Оптиконейромиелит Девика	3	10	22,07	3,75
МОГ-ассоциированное заболевание	1	3,33	11,57	0,81
Демиелинизирующее заболевание	2	6,66	17,22	2,11
Заболевания опорно- двигательного аппарата	1	3,33	11,57	0,81
Спинальные новообразования	1	3,333	11,57	0,81

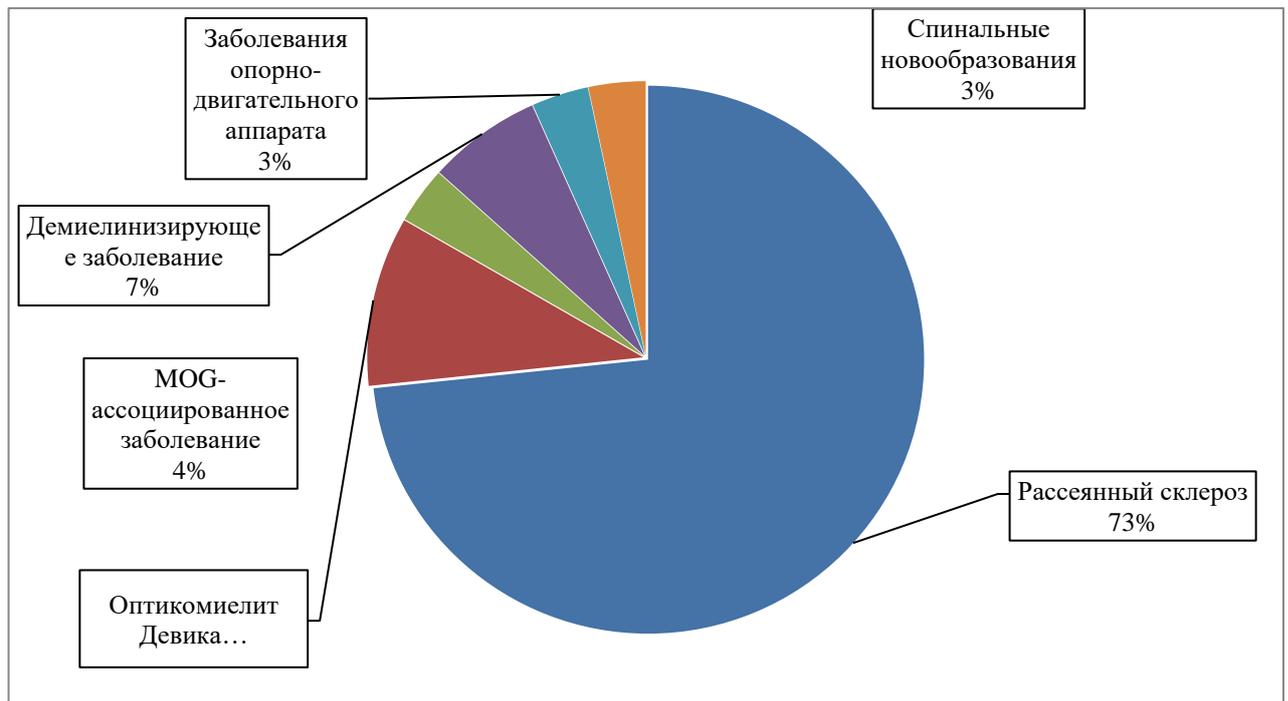


Рисунок 47 – Распределение первичных диагнозов, поставленных пациентам с оптиконейромиелитом Девика

Важной клинической характеристикой является возраст начала симптомов и поскольку он носит не нормальный характер, описывать параметр необходимо медианой. В случае рассеянного склероза значение составило 24 года

(межквартильный размах – 13 лет), медиана возраста начала симптомов у пациентов с оптиконеуромиелиитом Девика – 34,5 лет (межквартильный размах – 23 года).

Медиана времени, прошедшего от первичного до окончательного диагноза, при рассеянном склерозе, составила 2 года (межквартильный размах – 6 лет), при оптикомиелите 5 лет (межквартильный размах – 8,25 лет. В среднем окончательный диагноз рассеянный склероз, был поставлен через 5,4 лет после начала симптомов. При оптиконеуромиелите средний период от начала симптомов до постановки диагноза составил 7,09 лет, что на 1,69 дольше, чем при РС (Таблица 25).

Таблица 25 – Клинико-эпидемиологическая характеристика больных с рассеянным склерозом и оптиконеуромиелиитом Девика

		Min	Max	Me	IQR	Q1	Q3
Возраст пациентов	Все	19	72	44	16,5	36	52,5
	РС	19	69	43	14	36	50
	ОМ	25	72	46	19,5	37,5	57
Возраст первых симптомов	Все участники	3	66	27	15	20	35
	РС	3	57	24	13	19	32
	ОМ	14	66	34,5	23	24,25	47,25
Время, прошедшее от начала симптомов до регистрации заболевания	Все	1	276	36	84	12	96
	РС	1	252	24	72	12	84
	ОМ	5	276	60	99	27	126

Возраст, в котором чаще всего анкетированные с РС указывают на появление симптомов, составил 21 год. Минимальный возраст дебюта РС – 13 лет, таких пациентов было четверо. У анкетированных респондентов рассеянный склероз чаще всего дебютировал в диапазоне от 18 до 25 лет (40,9%), на втором месте интервал 26 – 33 года (26,2%).

При оптиконеуромиелите распределение возрастной структуры имеет более равномерный характер по сравнению с рассеянным склерозом. Среди респондентов дебют в младшем школьном возрасте не наблюдался, начало

клинических проявлений отмечалось с 14 лет в количестве 4 четырех человек, что на одного пациента меньше, чем при рассеянном склерозе. Можно сказать в возрасте до 18 лет распределение заболевания среди детских возрастных групп одинаково и рассеянном склерозе и при оптиконеуромиелите (Рисунок 48).

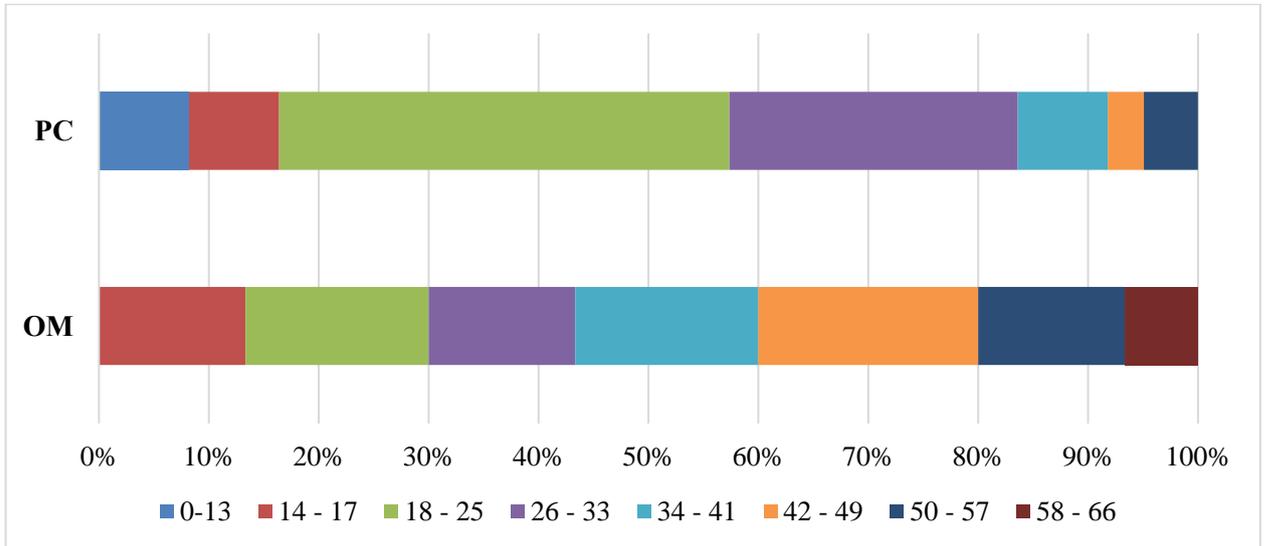


Рисунок 48 – Возрастная структура возраста начала симптомов демиелинизирующего заболевания среди пациентов с рассеянным склерозом и оптиконеуромиелитом Девика

Диагноз до одного года был поставлен 32 (35%) пациентам из 91 всех участвующих в исследовании. Установление диагноза в такой срок является приоритетным и наиболее благоприятным для пациента, так как это будет существенно снижать количество обострений и отдалять наступление инвалидности. Результаты исследования показывают, что в менее половины случаев диагноз ставится в такой срок, что может повлиять на течение заболевания в сторону его утяжеления.

Касаемо каждой нозологии, в течение одного года чаще ставится диагноз рассеянный склероз, на него приходится около 81,2% от всех демиелинизирующих заболеваний. Минимальный срок от дебюта до регистрации заболевания при рассеянном склерозе – 1 месяц, подобный интервал от дебюта до регистрации отмечался четыре раза.

Срок до 5 лет является относительно длительным периодом в современных реалиях и распределен более равномерно – 60% при рассеянном склерозе и 40%, соответственно, при оптиконеуромиелите Девика. Вклад рассеянного склероза уменьшился при этом и увеличился удельный вес оптиконеуромиелита (Рисунок 49). Задержка в установлении диагноза более чем на 10 лет является крайне неблагоприятной для пациента и способствует его быстрой инвалидизации в будущем. Отсутствие патогенетической терапии, частые обострения, накопление остаточного неврологического дефицита и неполное восстановление миелина способствует быстрому переходу во вторично-прогрессирующее течение при рассеянном склерозе, когда наблюдается только неуклонное прогрессирование без периодов восстановления [3].

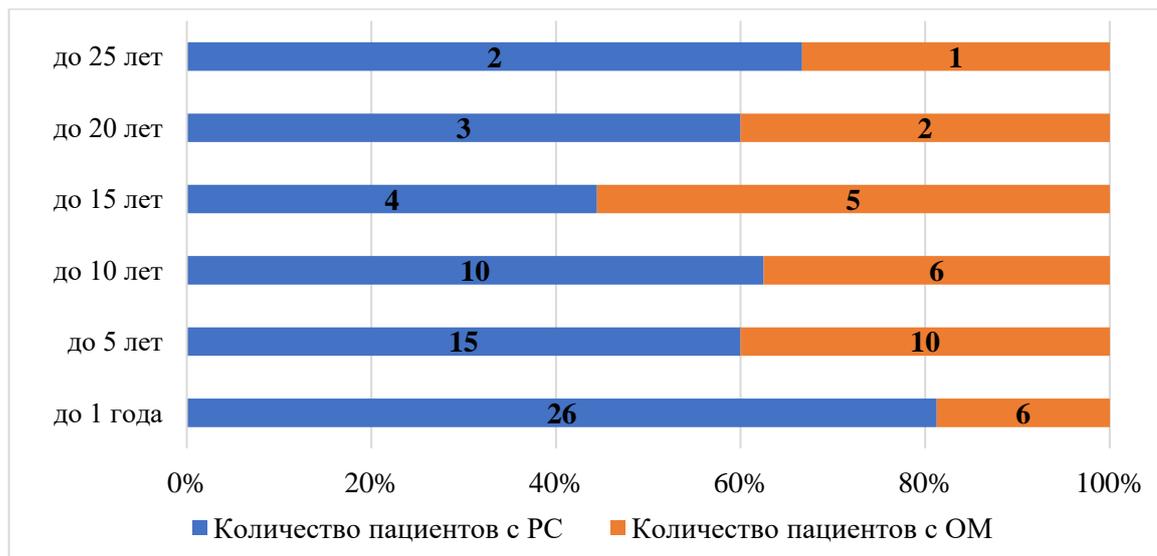


Рисунок 49 – Сроки установления диагноза от начала симптомов демиелинизации до регистрации заболевания при рассеянном склерозе и оптиконеуромиелите Девика

Отсутствие лечения при заболеваниях спектра оптиконеуромиелита, в том числе и оптиконеуромиелита Девика приводит к еще более печальным последствиям в виде преждевременной смерти [45]. После 10 лет и далее распределение диагнозов по скорости установления примерно одинаково, учитывая также, что это единичные случаи.

В исследовании были оценены такие показатели как общая усталость, когда пациенты оценивают степень своей астении и способности выполнять различную нагрузку в течение дня, мышечная сила в одной или более конечностях, и одно из самых важных показателей это способность к полноценной ходьбе. У многих пациентов с демиелинизирующей патологией уже на ранних стадиях заболевания отмечаются трудности с походкой. В тяжелых случаях пациенты вынуждены передвигаться только в инвалидном кресле или прикованы к постели. В ходе анализа было выявлено, что более сильные проявления отмечаются у пациентов с оптиконеуромиелитом Девика. На 6% выше сильно выраженная усталость, относительно выраженная слабость, когда до 12 часов в день можете находиться в вертикальном положении выше на 33% при болезни Девика. Снижение силы мышц более чем в двух конечностях выше на 25,2%. Двусторонняя поддержка на дальнейшее расстояние (более 120 метров) необходима пациентам с оптиконеуромиелитом Девика в 3,3 раза выше. Самостоятельная ходьба не ограничена у 37,7% пациентов с рассеянным склерозом, у пациентов с оптиконеуромиелитом только у 13,3% (Таблица 26).

Таблица 26 – Вклад отдельных клинических проявлений заболевания у пациентов с рассеянным склерозом и оптиконеуромиелитом Девика в общую симптоматику

Клинические проявления	РС	ОМ
	Удельный вес, %	Удельный вес, %
<b>Усталость</b>		
небольшая слабость	26,00	13,3
относительно выраженная слабость, до 12 часов в день можете находиться в вертикальном положении	13,11	46,66
умеренно выраженная слабость	26,23	0,00
сильно выраженная усталость	34,43	40
<b>Мышечная сила</b>		
снижение силы мышц наблюдается в двух и более конечностях	57,38	76,66
снижение силы мышц наблюдается только в одной конечности	26,23	10
снижение силы мышц не наблюдается	16,39	10

Продолжение Таблицы 26

<b>Ходьба</b>		
Больше 100 метров, но меньше 200 метров, без помощи и поддержки	0,00	6,66
Больше 200 метров, но меньше 300 метров, без помощи и поддержки	1,64	6,66
Больше 300 метров, но меньше 500 метров, без помощи и поддержки	21,31	3,33
Двусторонняя поддержка, более 120 метров	4,92	16,66
Двусторонняя поддержка, более 5 метров, но менее 50 метров	8,20	20
Менее 100 метров без поддержки	6,56	3,33
Односторонняя поддержка, более 50 метров	4,92	6,66
Односторонняя поддержка, менее 50 метров	6,56	6,66
Передвигаетесь только в инвалидной коляске; требуется помощь в передвижении	4,92	6,66
Прикованы к инвалидной коляске, в которой передвигаетесь самостоятельно	3,28	10
Самостоятельная ходьба не ограничена	37,70	13,33

Для оценки показателей усталости и оценки достоверности различий был проведен анализ, показывающий наличие статистически значимых различий между группами РС и ОД. Значения между группами по параметрам усталости, мышечной силы и ходьбы значимы, значения  $p = 0,00434$ ,  $p = 0,048$ ,  $p = 0,00105$  соответственно. Размер эффекта в группах по параметру усталости составил 29,9%, что говорит о том, что размер эффекта не большой, но достаточен для того, чтобы доказать, что различия достоверны. Размер эффекта мышечной силы практически аналогичен показателю усталости. Количественная оценка разницы между двумя группами по параметру ходьбы значительно сильнее – 34,4% (Таблица 27).

Для оценки зависимости тяжести заболевания от времени, прошедшего от начала симптомов до регистрации, было проведено корреляционное исследование, которое показало наличие зависимости между этими показателями. Так как в этом случае пациенты не принимают патогенетическую терапию, обязательную при демиелинизирующем заболевании, их состояние утяжеляется гораздо быстрее, чем это могло бы быть при своевременно начатом лечении. Было показано, что

при рассеянном склерозе достоверно отмечается связь средней силы между прошедшим временем и трудностями в походке ( $r=0,54$ ,  $p=0,000006$ ).

Таблица 27 – Оценка достоверности различий клинических проявлений в группах пациентов с рассеянным склерозом и оптиконеуромиелитом Девика

Усталость	
Размер эффекта, %	p – value
29,9	0,00434
Мышечная сила	
Размер эффекта, %	p – value
20,7	0,0487
Ходьба	
Размер эффекта, %	p – value
34,4	0,00105

Тем больше времени прошло от начала симптомов и установления диагноза, тем тяжелее проявления в самостоятельной ходьбе. Мышечная сила также имеет достоверную корреляционную связь с длительностью отсутствия необходимого лечения ( $r=0,38$ ,  $p=0,002$ ). При оптиконеуромиелите также наблюдается корреляционная связь средней силы, наибольшая связь отмечается в группе время, прошедшее от начала симптомов и нарушения в ходьбе – ( $r=0,65$ ,  $p=0,001$ ).

Отмечалась достоверная корреляционная связь средней силы между мышечной силой и ходьбой как у пациентов с рассеянным склерозом, так и с оптиконеуромиелитом Девика. Чем слабее мышцы, тем труднее больным справляться с походкой, согласно исследованию. Также наблюдается связь между усталостью и ходьбой ( $r=0,51$ ,  $p=0,00003$ ) при рассеянном склерозе (Таблица 28) и немного выше при оптиконеуромиелите ( $r=0,69$ ,  $p=0,00002$ ) (Таблица 29). Степень владения походкой также зависела от мышечной силы

Таблица 28 – Связь между клиническими проявлениями у пациентов с рассеянным склерозом и оптиконеуромиелитом Девика со временем от начала симптомов до регистрации заболевания

Зависимость	РС, коэффициент корреляции	p-value	ОМ, коэффициент корреляции	p-value
Время – Усталость	0,25	0,0567	0,43	0,0177
Время – Мышечная сила	0,38	0,00279	0,59	0,00599
Время – Ходьба	0,54	0,0000066 3	0,65	0,00101

Таблица 29 – Связь между некоторыми клиническими проявлениями у пациентов с рассеянным склерозом и оптиконеуромиелитом Девика

Зависимость	РС, коэффициент корреляции	p-value	ОМ, коэффициент корреляции	p-value
Усталость – Мышечная сила	0,37	0,00329	0,68	0,000036
Усталость – Ходьба	0,51	0,0000304	0,69	0,0000269
Мышечная сила – Ходьба	0,52	0,0000173	0,67	0,0000595

Подводя итог вышесказанному данные заболевания имеют как схожие черты, так и различия, как в клинических проявлениях, так и в длительности установления диагноза. Пациентам, как с рассеянным склерозом, так и с оптиконеуромиелитом менее чем в половине случаев не ставят верный диагноз своевременно (в 37% и 10% в структуре первичных диагнозов соответственно).

Поэтому важнейшее значение для пациента и для клинициста имеет срок от первых симптомов до регистрации заболевания. Так же на 3 года увеличено время от дебюта до регистрации заболевания. Учитывая, что сила и тяжесть симптомов при оптиконеуромиелите, выше, чем при рассеянном склерозе, позднее начало терапии будет способствовать быстрому нарастанию инвалидизации.

С изменением критериев McDonald 2017 года, диагноз рассеянный склероз стал устанавливаться гораздо быстрее, так как теперь не нужно выдерживать время и ждать появления новых очагов [145]. Это упрощает постановку и позволяет зарегистрировать заболевание уже при первых признаках клинического изолированного синдрома. Но тем не менее, согласно исследованию, быстрая

регистрация заболевания встречается не в 100% случаев, так как по результатам наблюдения, пациенту устанавливают диагноз в течение срока не менее 1 года. Это также может зависеть от индивидуальных особенностей работы иммунной системы пациентов и наличия ранних очагов склероза.

Сравнивая рассеянный склероз и оптиконеуромиелит, можно сказать, что первое заболевание, в течение одного года, ставится в 42,6% случаев, что недостаточно для хорошего прогноза течения у пациента. Оптиконеуромиелит при этом регистрируется в два раза реже в первый год – 20%, на пятилетний период приходится наибольшее число официальных диагнозов – 33,3%, остальные периоды распределились равномерно. Стоит отметить, что несмотря на появление более лояльных к быстрой постановке диагноза рассеянного склероза и оптиконеуромиелита Девика, критериев McDonald от 2017 года [145] и критериев международной группы по диагностике оптиконеуромиелита (критерии Wingerchuk от 2015 года) [156], надежных методов дифференциальной диагностики, повышении осведомленности врачей других специальностей, мы наблюдаем низкую скорость постановки диагноза.

Одними из самых важных характеристик дееспособности пациентов с демиелинизирующим заболеванием является оценка общей усталости, мышечной силы и ходьбы. Проведение корреляционного исследования показало наличие связи средней силы между временем от дебюта до регистрации патологии и степени тяжести клинических проявлений, и при рассеянном склерозе, и при оптикомиелите. У пациентов достоверно повышается степень вышеуказанных показателей при протяженном временном периоде от начала симптомов до установления диагноза. Своевременно начатая терапия доказано снижает риск ранней инвалидизации. Очень важна высокая приверженность к лечению у пациентов и доверительные отношения с лечащим врачом, так как терапия сопряжена с появлением побочных явлений, но отсутствие лечения несет еще большие риски. Стоит учитывать, что с течением времени у пациентов накапливаются естественные органические повреждения и нейродегенерации, связанные с возрастными изменениями, и не зависящие от самого заболевания.

Важно к этому возрасту сохранить мозговую ткань максимально здоровой, так как при рассеянном склерозе отмечается повреждение, как аксонов, так и нейронов. И по результатам данного исследования можно подтвердить важность ранней диагностики демиелинизирующих заболеваний, таких как рассеянный склероз и оптиконеуромиелит Девика.

## **5.2 Оценка и основные направления совершенствования мер профилактики идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы**

Демиелинизирующие заболевания наносят сильный урон по здоровью молодого трудоспособного населения страны, вызывая тяжелые нарушения здоровья, раннюю инвалидность и преждевременную смерть [67, 79, 135, 146]. При этом имеется только лечение патогенетической направленности, способное поддержать состояние пациента, но не излечить его. Проведенные нами исследования показали необходимость формирования профилактики демиелинизирующих патологий на трех уровнях, для снижения бремени заболеваний.

На первичном уровне обосновано обязательное проведение профилактической вакцинации в рамках календаря прививок. Иммунопрофилактика против этих инфекций, может также косвенно способствовать снижению вероятности дебюта, вследствие инфекционного триггера. В особенности это касается такой инфекционной болезни как корь. В ходе проведения диссертационного исследования было показано, что корь является вероятным фактором риска заболевания.

Рекомендуется также проведение дополнительных вакцинаций вне календаря профилактических прививок против ветряной оспы, пневмококковой и менингококковой инфекций. Вирус ветряной оспы является герпес вирусом и также вероятным фактором риска возникновения рассеянного склероза [62]. Пневмококк и менингококк могут формировать очаги хронической инфекции в

носоглотке и оказывать перманентное неблагоприятное воздействие на иммунную систему [187].

Формирование принципов здорового образа жизни у населения – базовый принцип профилактики большинства аутоиммунных заболеваний и демиелинизирующая патология здесь не исключение. Поддержание сбалансированного питания, правильная психогигиена, посильная физическая нагрузка способствуют нормальному функционированию иммунной системы без ее перегрузки. Особенно это важно для людей, имеющих родственников с рассеянным склерозом, так как в этом случае у них выше риск аутоиммунной демиелинизации и пренебрежение принципами здорового образа жизни может способствовать началу рассеянного склероза [83].

В ходе диссертационного исследования было показано, что, курение повышает риск заболевания в несколько раз. Отказ от курения снижает риск возникновения рассеянного склероза в разы. Использование средств индивидуальной защиты обязательно на лакокрасочном производстве и других производствах, где используются органические растворители, так как эти химические вещества увеличивают риск возникновения заболевания. В этом случае рекомендовано использование респираторов и одежды, не пропускающей токсичные испарения.

Вышеперечисленные меры первичной профилактики помогут снизить риск возникновения демиелинизирующего заболевания, даже если у человека и существует генетическая предрасположенность или родственники с демиелинизирующей патологией. В этом случае существует вероятность, что заболевание не проявится, так как не будет внешнего фактора риска (Рисунок 50).

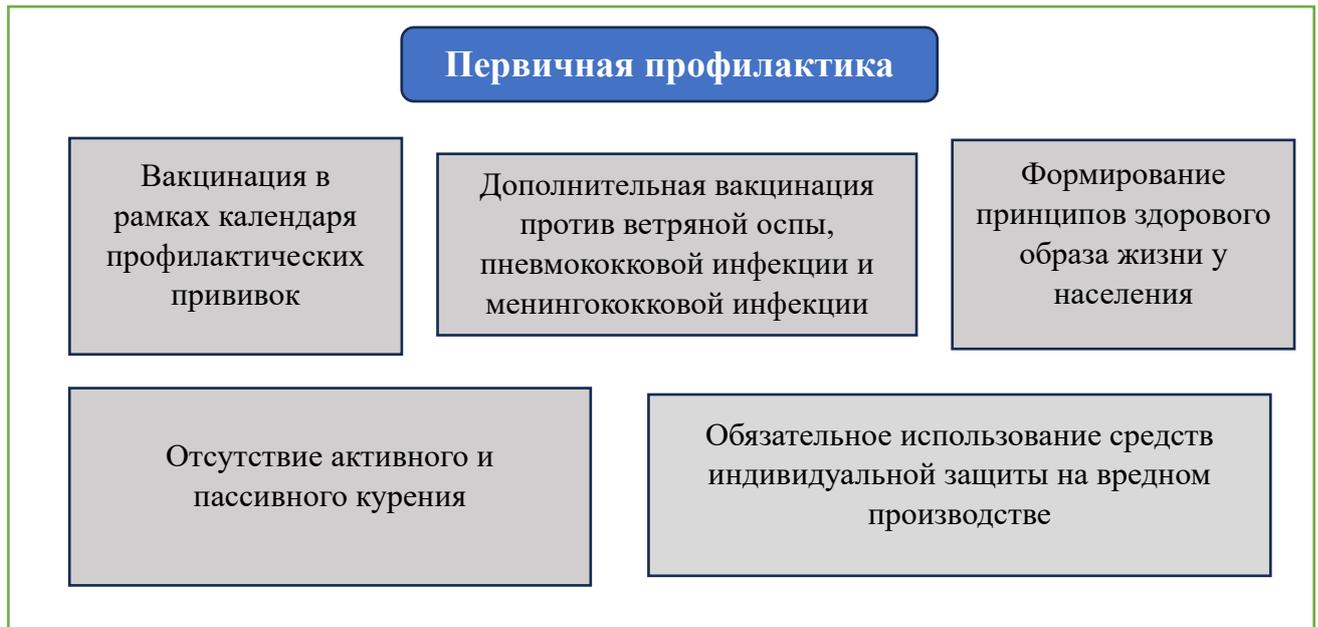


Рисунок 50 – Мероприятия по первичной профилактике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы

Вторичный уровень профилактики характеризуется своевременным выявлением демиелинизирующей патологии и правильной дифференциальной диагностикой (Рисунок 51). На это будет влиять осведомленность врачей о симптомах аутоиммунной демиелинизации и своевременная обращаемость пациентов. Пациенты могут не обращаться в больницы, как к неврологам, так и другим специалистам, если заболевание дебютировало слабо и симптомы впоследствии исчезли. Врачи общей практики не всегда распознают симптомокомплекс демиелинизирующих заболеваний и направляют обследоваться к специалистам по офтальмологии, урологии, гинекологии и других направлений. Пациенты зачастую могут несерьезные проявления игнорировать и не обращаться к врачу, что также будет увеличивать срок регистрации заболевания. Также больные имеют тенденцию обращаться к профильному специалисту при дебюте, но впоследствии пропадать на неопределенный срок.

Правильная дифференциальная диагностика заключается в распознавании вида демиелинизации, и назначении соответствующего лечения, что позволяет не допустить преждевременную инвалидизацию у пациентов с оптиконеуромиелитом Девика при неправильно назначенной терапии. Верификация диагноза в данном случае будет происходить с помощью

исследования антител к аквапорину-4, наличие AQP4-IgG и только одного клинического проявления, характерного для оптического неврита, достаточно для регистрации заболевания. Существует также пациенты без AQP4-IgG, имеющих MOG-IgG (антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину), они также требуют особого терапевтического подхода.



Рисунок 51 – Мероприятия по вторичной профилактике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы

Последний пересмотр критериев установления диагноза (критерии McDonald 2017 года в случае рассеянного склероза и Международной группы по диагностике оптиконеуромиелита (IPND)) (критерии Wingerchuk от 2015 года, регистрация заболевания должна происходить достаточно быстро, уже при первых симптомах, не дожидаясь появления новых очагов склероза во времени и пространстве. Последний пересмотр критериев позволил ставить диагноз рассеянный склероз практически сразу после обращения к профильному специалисту и начинать терапию своевременно. Обновление критериев постановки диагноза оптиконеуромиелита международной группой по данному

заболеванию в 2015 году также упростил данную процедуру для врачей и пациентов.

В современных условиях для снижения бремени инвалидности вследствие рассеянного склероза и заболеваний спектра оптиконеуромиелита, необходимо повышение информированности врачей об их проявлениях и особенностях развития заболеваний. При дебюте рассеянного склероза в виде клинически изолированного синдрома, когда еще нет классической картины рассеянного склероза, а также определенных признаков на МРТ, пациентов, как правило, обследуют и наблюдают в течение некоторого времени для подтверждения или опровержения диагноза. В случае радиологически изолированного синдрома, очаги склероза, накапливающие или не накапливающие контрастное вещество, являются случайной находкой при проведении МРТ головного или спинного мозга, при этом отсутствуют клинические проявления. Пациент может самостоятельно сделать МРТ при наличии длительных головных болей, головокружения, нарушении зрения и обнаружить очаги. В данном случае эти склерозированные участки могут иметь разную природу, но не редко они переходят в активную демиелинизацию в течении нескольких лет. РИС гораздо реже переходит в рассеянный склероз, и пациенты могут выходить из-под наблюдения в виду его длительности после того, как прошли необходимые обследования. Но, тем не менее, он также важен, как и КИС и его способность переходить в рассеянный склероз нельзя недооценивать [2, 58].

В Российской Федерации существует Федеральный регистр больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, состояний после трансплантации органов и (или) тканей, а также рассеянного склероза, но при этом он не позволяет получить сведения о клинических особенностях пациента, анамнезе жизни и т.п. Несколько лет назад была создана электронная база данных пациентов с рассеянным склерозом [40], позволяющая проводить исследования на большой выборке пациентов, но при этом она не содержит информацию о РИС или КИС. Для оптикомиелита также принимались попытки создать регистр [65], но поскольку заболевание отсутствует

в форме №12, информация о нем не собирается на уровне государственной статистической отчетности. Но ввиду его сложности и тяжести для пациента, необходимо проведение большого количества исследований для выявления факторов риска возникновения, как самого заболевания, так и обострения.

В этом случае необходимо говорить о создании самостоятельного регистра демиелинизирующих заболеваний, содержащего информацию о виде заболевания, типе течения, наличия/отсутствия антител AQP4-IgG или MOG-IgG, анамнезе жизни и так далее. Также необходимо включение в регистр пациентов с радиологически изолированным синдромом, как предвестника рассеянного склероза, и создание отдельной группы. В такой ситуации пациентам также рекомендованы профилактические осмотры в целях своевременного выявления демиелинизирующего заболевания и профилактики ранней инвалидности. Пациентам будет рекомендовано проведение МРТ-диагностики для раннего выявления очагов склероза с определенной периодичностью. Появление активных очагов склероза, накапливающий контраст, будет свидетельствовать об активизации процесса и необходимости проведения дополнительных исследований. В данном случае диагноз будет устанавливаться раньше и раньше начинаться патогенетическое лечение.

Третичная профилактика характеризуется своевременным назначением терапии и снижением количества обострений, и как следствие – профилактика ранней инвалидизации (Рисунок 52). Для организации патогенетического лечения на государственном уровне была введена в 2007 году программа «семь высокочатратных нозологий» (в настоящее время 14 семь высокочатратных нозологий), в которую входит и рассеянный склероз, позволившая пожизненно получать пациентам терапию, влияющую на течение болезни, в рамках федерального бюджета. Результатом реализации данной программы должно стать снижение бремени болезни, а именно снижение инвалидности.

Поскольку случай инфекционного заболевания может стать причиной обострения, пациентам с рассеянным склерозом и оптиконеуромиелиитом, рекомендовано прохождение вакцинации в рамках календаря профилактических

прививок, в случае если они не получили в их плановом порядке, а также дополнительной вакцинации против ветряной оспы, пневмококковой и менингококковой инфекций. Также рекомендуется санация хронических очагов бактериальной инфекции в полости рта для профилактики хронического тонзиллита, который также является фактором риска обострения.

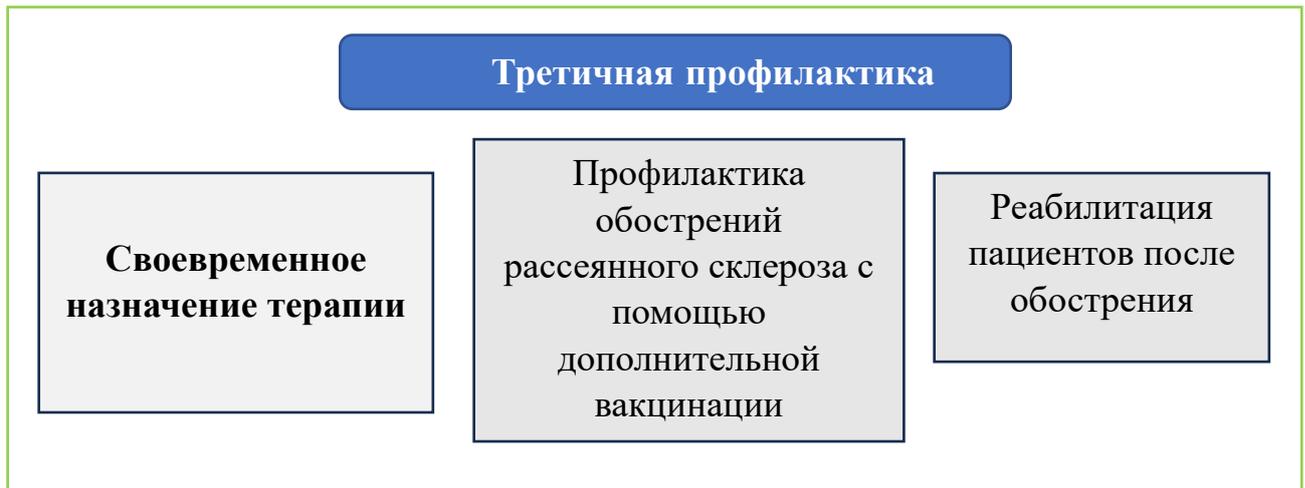


Рисунок 52 – Мероприятия по третичной профилактике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы

Для реабилитации пациентов с демиелинизирующим заболеванием необходима своевременная регистрация инвалидности. В этом случае пациент может претендовать на получение выплат, программ реабилитации, санаторно-курортного лечения для восстановления после рецидивов. Постоянно принимаемая патогенетическая терапия способствует снижению количества обострений и необходима для поддержания здоровья пациентов и качества жизни. Также снижению количества обострений будет способствовать неспецифическая и специфическая профилактика инфекционных заболеваний. Своевременная регистрация инвалидности необходима для получения специальных выплат, программ реабилитации, санаторно-курортного лечения для восстановления после рецидивов.

Резюмируя вышесказанное можно сделать заключение, что для профилактики идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы необходимо проведение мероприятий

на трех уровнях: профилактика возникновения заболеваний, путем снижения воздействия предполагаемых факторов риска, раннее выявление и верная дифференциальная диагностика на втором уровне и в целях профилактики ранней инвалидности своевременно назначенная терапия на третьем уровне.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении последних десяти лет наблюдается рост заболеваемости и предполагается, что количество больных будет возрастать. Как правило, возникающие на фоне полного благополучия, демиелинизирующие заболевания, в течение нескольких десятилетий, а иногда и лет, могут привести к глубокой инвалидности, что определяет их как важнейшую медико-социальную проблему. В период с 2009 по 2022 год в России наблюдается рост заболеваемости среди взрослого населения, детей от 15 до 17 лет ИВДЗ и РС, предположительно связанный с улучшенной диагностикой и, вероятно, изменением активности факторов риска, наблюдающихся в крупных городах.

Наибольшие среднемноголетние показатели заболеваемости РС среди населения отмечаются в Северо-Западном федеральном округе –  $4,53 \pm 0,36$  на 100 тыс. контингента и в Центральном федеральном округе –  $4,45 \pm 0,18$ , наименьшие в Дальневосточном –  $2,00 \pm 0,10$ . Демиелинизирующие заболевания суммарно наиболее часто встречались по значению среднемноголетнего показателя в Уральском федеральном округе –  $5,89 \pm 0,37$  на 100 тыс. контингента, а наименьшие в Дальневосточном федеральном округе –  $2,80 \pm 0,17$  на 100 тыс. населения. Высокую заболеваемость в вышеперечисленных округах, вероятно, можно объяснить как высоким уровнем диагностики, так и серьезными проблемами в экологии, которые могут оказывать влияние на возникновение заболевания. Низкая заболеваемость в Дальневосточном федеральном округе вероятнее всего связана с удаленностью от ведущих медицинских центров и низкой доступностью к ним, по сравнению с другими регионами, у населения. В крупных городах, являющихся центром региона, гораздо выше вероятность выявления заболевания вследствие большей доступности к современным методам диагностики.

В Российской Федерации наблюдается повышение заболеваемости РС у детей старшего возраста – ювенильный РС, а также другими ИВДЗ. Среднемноголетний показатель заболеваемости РС по России составил  $1,9 \pm 0,13$

на 100 тыс. контингента, ИВДЗ –  $2,9 \pm 0,17$  на 100 тыс. контингента. В анализе заболеваемости детей младшего возраста наблюдается не значительный рост, так как обычно заболеваемость начинает расти после полового созревания. Среднемноголетняя заболеваемость РС и ИВДЗ по всей России составили  $0,18 \pm 0,01$  и  $0,90 \pm 0,1$  на 100 тыс. контингента.

Распространенность ИВДЗ и РС также растет среди всех групп населения. Наибольшие среднемноголетние показатели распространенности РС и ИВДЗ отмечаются в СЗФО ( $65,76 \pm 4$  и  $76,83 \pm 5,4$  на 100 тыс. населения). Наименьшие, как и в случае заболеваемости в ДФО (РС –  $26,01 \pm 1,3$  на 100 тыс. населения; ИВДЗ –  $31,95 \pm 1,6$  на 100 тыс. населения). В отношении взрослого контингента распределение среднемноголетнего показателя превалентности аналогично совокупному населению. Повышение распространенности связано, как и с ростом заболевания, так и с увеличением продолжительности жизни пациентов, появлением препаратов ПИТРС и реабилитацией. В ЦФО реализуются одни из самых лучших условий в обеспечении пациентов терапией и поддержанием во время и после обострений. В ходе проведения анализа выяснилось, что влияние географического фактора риска не прослеживается на примере Российской Федерации. Северные территории страны не лидируют по заболеваемости, а высокие показатели наблюдаются и в южных регионах.

Выявление современных тенденций в возрастном аспекте, неравномерного распределения заболеваемости по регионам страны могут служить основой для совершенствования логистики доставки, как лекарственных средств, так и средств диагностики этой группы заболеваний. Также можно предположить зоны гиподиагностики заболевания на близлежащих территориях, сходных по развитию промышленности и урбанизации. Немаловажным аспектом является оказание высокотехнологичной помощи пациентам и обеспечении специалистами узкого профиля в различных регионах страны.

В целом мы наблюдаем увеличение продолжительности жизни пациентов по показателям распространенности и смертности. За последние 20 лет наблюдается умеренное снижение смертности среди населения от РС. Среднемноголетнее

значение смертности по Российской Федерации за весь период составил  $0,46 \pm 0,02$  на 100 тыс. населения. Среди детей наблюдаются единичные летальные случаи. Среднегодовое значение показателя смертности среди мужчин составило  $0,4 \pm 0,021$  случая на 100 тыс. контингента, среди женщин  $0,5 \pm 0,023$  случая на 100 тыс. контингента. Наибольшие среднегодовые показатели смертности отмечаются в ЦФО. Данное исследование показывает важность постоянного и глубокого изучения эпидемиологии демиелинизирующих заболеваний и РС в РФ для понимания тенденций развития заболевания на популяционном уровне и возможностей профилактики обострений, являясь общемедицинским вопросом в широком понимании этого слова.

Для изучения эпидемиологических характеристик пациентов с демиелинизирующим заболеванием, имеющих инвалидность было проведено исследование по изучению особенностей инвалидности вследствие рассеянного склероза в Москве. Полученные данные позволяют нам сказать, что в настоящее время в Москве наблюдается снижение уровня инвалидности вследствие РС в целом. Имеются основания предполагать, что степень инвалидности пациентов с РС будет постепенно снижаться. При этом отмечается незначительное повышение абсолютного числа ППИ. Показатель ВПИ за изучаемый период снижался на фоне повышения заболеваемости, вероятно вследствие того, что эффективная патогенетическая терапия ПИТРС применяется в достаточном объеме.

По результатам выборочного исследования по типу «случай-контроль» были выявлены возможные причинно-следственные факторы возникновения рассеянного склероза. К таким триггерам относятся некоторые инфекционные заболевания, такие как герпетическая инфекция 1 типа, хронический тонзиллит и инфекционный мононуклеоз. Перенесенные вышеуказанные заболевания могут способствовать возникновению демиелинизирующего заболевания. Аллергические реакции в анамнезе не показали достоверно значимые результаты, при этом отравление сильнодействующими химическими веществами повышает риск возникновения рассеянного склероза в 4 раза. Травмы головы без потери сознания также повышают риск в 2,5 раза. Острая стрессовая ситуация повышает

риск почти в два раза, при это сами пациенты в 48% случаях указывали эмоциональный стресс как событие после которое появились симптомы демиелинизации. Стоит отметить, что курение оказало одно их самых сильных влияний на риск возникновения рассеянного склероза, наравне с герпетической инфекцией.

Сравнивая демиелинизирующие заболевания, а именно рассеянный склероз и оптиконеуромиелит Девика можно отметить отличия в клинических проявлениях и скорости установления диагноза, что будет влиять на прогноз тяжести заболевания в будущем. В течение одного года рассеянный склероз, ставится менее чем в половине случаев – 42,6% случаев, что недостаточно для хорошего прогноза течения у пациента. Оптиконеуромиелит при этом регистрируется в первый год только в 20%, на пятилетний период приходится наибольшее число официальных диагнозов – 33,3%, остальные периоды распределились равномерно.

Задержка в установлении диагноза более чем на 10 лет будет сильно нарушать качество жизни пациентов, приводя к тяжелой инвалидности, в этом случае особенно важна ранняя диагностика. Для выявления связи между временем от дебюта до регистрации патологии и степени тяжести клинических проявлений рассеянного склероза и оптикомиелита Девика было проведено корреляционное исследование, которое показало наличие связи средней силы между этими показателями. У пациентов достоверно повышается общая усталость, снижается мышечная сила и ходьба при протяженном временном периоде от начала симптомов до установления диагноза. Своевременно начатая терапия доказано снижает риск ранней инвалидизации. Очень важна высокая приверженность к лечению у пациентов и доверительные отношения с лечащим врачом, так как терапия сопряжена с появлением побочных явлений, но отсутствие лечения несет еще большие риски. Стоит учитывать, что с течением времени у пациентов накапливаются естественные органические повреждения и нейродегенерации, связанные с возрастными изменениями, и не зависящие от самого заболевания. Важно к этому возрасту сохранить мозговую ткань

максимально здоровой, так как при рассеянном склерозе отмечается повреждение, как аксонов, так и нейронов. И по результатам данного исследования можно подтвердить важность ранней диагностики демиелинизирующих заболеваний, таких как рассеянный склероз и оптиконеуромиелит Девика.

На современном этапе полная профилактика демиелинизирующих заболеваний затруднена, так как нет понимания этиологии заболеваний. На данный момент активно разрабатываются критерии профилактики обострений, которые будут значительно влиять на качество жизни пациентов. Но тем не менее, в ходе проведения диссертационного исследования было показано, что некоторые факторы риска могут оказывать возможное влияние на риск возникновения заболевания. На первичном уровне профилактики обосновано обязательное проведение профилактической вакцинации в рамках календаря прививок. Иммунопрофилактика против этих инфекций, может также косвенно способствовать снижению вероятности дебюта, вследствие инфекционного триггера. В особенности это касается такой инфекционной болезни как корь. В ходе проведения диссертационного исследования было показано, что корь является вероятным фактором риска заболевания. Рекомендуется также проведение дополнительных вакцинаций вне календаря профилактических прививок против ветряной оспы, пневмококковой и менингококковой инфекций, так как по данным предыдущих исследований эти инфекционные болезни являются возможными триггерами. Другие факторы неинфекционной природы также играли определённую роль в развитии демиелинизирующего заболевания.

Вторичный уровень профилактики характеризуется своевременным выявлением демиелинизирующей патологии и правильной дифференциальной диагностикой, что будет влиять на силу проявлений заболеваний. Правильная дифференциальная диагностика заключается в распознавании вида демиелинизации, и назначении соответствующего лечения, что позволяет не допустить преждевременную инвалидизацию у пациентов с рассеянным склерозом и оптиконеуромиелитом Девика при неправильно назначенной терапии. В рамках вторичной профилактики также показано создание регистра пациентов с

демиелинизирующими заболеваниями. А также создание дополнительного раздела с пациентами с радиологически изолированным синдромом. Таким пациентам рекомендуется ежегодное МРТ обследование с целью отслеживания состояния очагов склероза и ранее установление диагноза при подтверждении активизации демиелинизации. Третичная профилактика характеризуется своевременным назначением терапии и снижением количества обострений, и как следствие – профилактика ранней инвалидизации.

Резюмируя вышесказанное можно сделать заключение, что для профилактики идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы необходимо проведение мероприятий на трех уровнях: профилактика возникновения заболеваний, путем снижения воздействия предполагаемых факторов риска, раннее выявление и верная дифференциальная диагностика на втором уровне и в целях профилактики ранней инвалидности своевременно назначенная терапия на третьем уровне.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ показал, что в период с 2009 по 2022 гг. в России наблюдается рост заболеваемости идиопатических воспалительных демиелинизирующих и рассеянного склероза, в частности, среди населения России. В последнее десятилетие в РФ наблюдается повышение заболеваемости рассеянного склероза у детей старшего возраста – ювенильный рассеянный склероз, а также другими демиелинизирующими заболеваниями. В федеральных округах наибольший среднемноголетний показатель заболеваемости рассеянным склерозом отмечается в Северо-Западном и Центральном федеральных округах. Среднемноголетний показатель инцидентности всех демиелинизирующих заболевания в Уральском федеральном округе, наименьший в Дальневосточном регионе. Наибольшая среднемноголетняя заболеваемость ИВДЗ в регионах наблюдается в Тверской области и в Чеченской Республике, рассеянным склерозом в Белгородской, Орловской и Брянской областях.

2. За последние 20 лет наблюдается умеренное снижение смертности среди населения от РС. Среди детей наблюдаются единичные летальные случаи. Наибольшие среднемноголетние показатели смертности отмечаются в Центральном федеральном округе, наименьшие в Дальневосточном округе. Рязанская и Тамбовские области являются лидерами по значению среднемноголетнего показателя. В республике Тыва наименьшее значение среднемноголетнего показателя смертности от рассеянного склероза.

3. Впервые и повторно установленная инвалидность взрослого населения вследствие рассеянного склероза в городе Москве с 2014 по 2021 год характеризовалась уменьшением числа лиц и отмечалась тенденция к снижению уровня инвалидности от рассеянного склероза. В структуре впервые и повторно установленной инвалидности преобладают лица трудоспособного возраста. Отмечается превалирование инвалидов III группы с тенденцией увеличения их удельного веса в структуре впервые и повторно установленной инвалидности. Наблюдается преобладание в половой структуре женщин.

4. Отмечается сильная прямая корреляционная связь между показателями заболеваемости корью и рассеянным склерозом среди взрослого населения ( $r=0,74$   $p=0,000145$ ), а также корреляционная связь средней силы между показателями заболеваемости корью и рассеянным склерозом среди всего населения, которая находится на уровне ( $r=0,65$   $p=0,000758$ ) в интервале три года. При проведении исследования была найдена корреляционная связь средней силы между заболеваемостью корью у детского контингента до 14 лет и заболеваемостью рассеянным склерозом у подростков 15-17 лет в интервале три года ( $r=0,45$   $p=0,0264$ ). Наблюдается сильная прямая корреляционная связь между заболеваемостью инфекционным мононуклеозом у детей от 0 до 14 лет и заболеваемостью подростков рассеянным склерозом в интервале в один ( $r=0,74$   $p=0,00024$ ) и два года ( $r=0,71$   $p=0,000145$ ). Показатель заболеваемости эпидемическим паротитом и ветряной оспы не обнаруживает корреляционную связь с показателем заболеваемости рассеянным склерозом.

5. В исследовании по типу «случай-контроль» было выявлено, что некоторые вирусные и бактериальные заболевания повышают риск возникновения рассеянного склероза. Значимыми инфекционными факторами риска являются хронический тонзиллит ( $OR=2,6$ ;  $p=0,004$ ; 95% ДИ 1,3–5,2), перенесенный инфекционный мононуклеоз ( $OR=3,1$ ;  $p=0,004$ ; 95% ДИ 1,4–6,9) и случаи инфекции, вызванной вирусом герпеса 1 типа ( $OR=5,2$ ;  $p=0,0001$ ; 95% ДИ 2,9–9,3) до начала симптомов. Отравление вредными веществами повышали риск возникновения рассеянного склероза в 4 раза ( $OR=4,01$ ;  $p=0,01$ ; 95% ДИ 1,2–12,8). Травма головы повышает риск возникновения почти в 2,5 раза ( $OR=2,41$ ;  $p=0,02$ ; 95% ДИ 1,13–5,1), острый стресс, почти в два раза ( $OR=1,84$ ;  $p=0,024$ ; 95% ДИ 1,08–3,114) и курение более чем в пять раз ( $OR=5,21$ ;  $p=0,046$ ; 95% ДИ 1,08–25,09).

6. Медиана времени, прошедшего от первичного до окончательного диагноза, при рассеянном склерозе, составила 2 года (межквартильный размах – 6 лет), при оптикомиелите 5 лет (межквартильный размах – 8,25 лет). В ходе анализа было выявлено, что более сильные проявления отмечаются у пациентов с

оптиконейромиелитом Девика. Мышечная слабость более чем в двух конечностях выше на 25,2% у данных пациентов. Двусторонняя поддержка на дальнее расстояние (более 120 метров) необходима пациентам с оптиконейромиелитом Девика в 3,3 раза выше по сравнению с пациентами с рассеянным склерозом. Самостоятельная ходьба не ограничена у 37,7% пациентов с рассеянным склерозом, у пациентов с оптиконейромиелитом только у 13,3%.

7. В корреляционном исследовании было показано, что существует связь между временем, прошедшим от первичного до окончательного диагноза, и тяжестью клинических проявлений при рассеянном склерозе и оптиконейромиелите Девика. При этом прогноз у пациентов с оптиконейромиелитом Девика будет тяжелее в этом случае. У пациентов с болезнью Девика выше значение коэффициента корреляции между временем, прошедшим от начала симптомов до регистрации заболевания, и трудностями в походке ( $r=0,65$ ,  $p=0,00101$ ), у пациентов с рассеянным склерозом это значение составило ( $r=0,54$ ,  $p=0,000006$ ). Мышечная сила также имеет достоверную корреляционную связь с длительностью отсутствия необходимого лечения и слабостью в конечностях, при рассеянном склерозе значение составило –  $r=0,3$ ;  $p=0,002$ , при оптиконейромиелите Девика –  $r=0,59$ ;  $p=0,00599$ .

8. Обоснована необходимость проведения профилактических мероприятий в отношении демиелинизирующих заболеваний на трех уровнях, ранняя диагностика рассеянного склероза и оптиконейромиелита Девика, а также адекватная дифференциальная диагностика для профилактики ранней инвалидности вследствие этих заболеваний. Показана необходимость создания самостоятельного регистра демиелинизирующих заболеваний и пациентов с радиологически изолированным синдромом, как предвестника рассеянного склероза, в виде отдельной группы. В такой ситуации пациентам также рекомендованы профилактические осмотры в целях своевременного выявления демиелинизирующего заболевания.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно проведение рутинных исследований по изучению заболеваемости, распространенности вследствие идиопатических демиелинизирующих заболеваний ЦНС и смертности от рассеянного склероза для обоснования необходимых профилактических мероприятий в регионах РФ.

2. Необходимо проведение полного курса вакцинации в рамках календаря профилактических прививок для организации первичной профилактики возникновения рассеянного склероза. У пациентов с демиелинизирующими заболеваниями проведение дополнительной вакцинопрофилактики может использоваться для предупреждения обострений вследствие перенесенного инфекционного заболевания.

3. Необходимо создание федерального регистра пациентов с идиопатическими воспалительными демиелинизирующими заболеваниями. В этом случае рекомендовано проведение периодических осмотров у пациентов с радиологически изолированным синдромом, в виде МРТ-диагностики, а появление очагов, накапливающих контрастное вещество, будет свидетельствовать об активизации процесса и необходимости проведения дополнительных исследований.

1. Необходимо повышение осведомленности врачей общей практики и других специальностей о симптомах ИВДЗ для дальнейшего обследования пациента при подозрении на демиелинизирующее заболевание, а также проведение дополнительного обучения врачей в отношении приверженности к ранней регистрации демиелинизирующих заболеваний.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Мониторинг распространенности демиелинизирующих заболеваний в Российской Федерации и в ее субъектах федерации.
2. Разработка подходов к оптимизации системы профилактики демиелинизирующих заболеваний.
3. Создание алгоритмов искусственного интеллекта и математических моделей для прогнозирования индивидуального риска тяжелого течения заболевания при наличии в анамнезе определенных причинно–следственных факторов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВПИ – впервые поставленная инвалидность

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ДИ – доверительные интервалы

ДФО – Дальневосточный федеральный округ

ЗСОМН – заболевания спектра оптиконейромиелита

ИВДЗ – идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания

ИМ – инфекционный мононуклеоз

КИС – клинически изолированный синдром

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОМ – оптикомиелит Девика

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ППИ – повторно поставленная инвалидность

ПФО – Приволжский федеральный округ

РИС – радиологически изолированный синдром

РС – рассеянный склероз

СЗФО – Северо-западный федеральный округ

СКВ – системная красная волчанка

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ

СФО – Сибирский федеральный округ

УФО – Уральский федеральный округ

ЦФО – Центральный федеральный округ

ЮФО – Южный федеральный округ

AQP-4 – аквапорин-4 (Aquaporin-4, англ.)

EBNA – ядерный антиген вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr nuclear antigen, англ.)

EDSS – расширенная шкала оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, англ.)

ELISA – иммуноферментный анализ (enzyme-linked immunosorbent assay, англ.)

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген (Human Leukocyte Antigens, англ.)

IgG – иммуноглобулин G (Immunoglobulin G, англ.)

IMSGC – Международный консорциум по генетике рассеянного склероза (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, англ.)

MHC – главный комплекс гистосовместимости (Major Histocompatibility complex, англ.)

MOG – миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein, англ.)

OR – отношение шансов (Odds ratio, англ.)

KIF1B – белок семейства кинезинов 1B (Kinesin Family Member 1B, англ.)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы распространенности рассеянного склероза в Ставропольском крае / И.Г. Потапова, Н.Н. Диденко, В.В. Денисюк [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 6. – С. 126–128.
2. Анализ вероятности перехода монофокального клинически изолированного синдрома в клинически достоверный рассеянный склероз / А.В. Захаров, И.Е. Повереннова, Е.В. Хивинцева [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8. – № 2. – С. 432–435.
3. Ахмедова, Г.М. Особенности лекарственной и медицинской помощи при рассеянном склерозе / Г.М. Ахмедова // Практическая медицина. – 2017. – Т. 1, № 1(102). – С. 73–77.
4. Барабаш, И.А. Варианты течения и качество жизни больных рассеянным склерозом в Амурской области : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.13 / Барабаш Ирина Александровна; Новосиб. гос. мед. ун-т. – Новосибирск, 2007. – 24 с.
5. Белова, А.Н. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств / А.Н. Белова, А.Н. Бойко, Е.М. Белова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 32–40.
6. Бикмеева, А.М. Изучение молекулярно-генетических основ предрасположенности к рассеянному склерозу: анализ ассоциаций с полиморфными маркерами генов-кандидатов : автореферат дис. ... кандидата биологических наук : 03.00.15 / Бикмеева Анна Михайловна; Ин-т биохимии и генетики Уфим. науч. центра РАН. – Уфа, 2004. – 22 с.
7. Бойко, А.Н. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее / А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2009. – № 7. – С. 90–99.
8. Бойко, А.Н. Рекомендации по использованию препарата финголимод (гилениа) / А.Н. Бойко // Медицинский совет. – 2012. – № 4. – С. 3–10.

9. Бойко, А.Н. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента / А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – № 2-2. – С. 92–106.
10. В РФ за три года почти на 5 тыс. выросло число пациентов с рассеянным склерозом // Информационное агентство России ТАСС. – 2020. – URL: <https://tass.ru/obschestvo/8880425>. – Текст : электронный.
11. Вирус Эпштейна–Барр в патогенезе рассеянного склероза (обзор) / Е.В. Попова, А.Н. Бойко, Н.В. Хачанова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2014. – № 2 (114). – С. 29–34.
12. Вовлечение эпигенетического механизма метилирования ДНК в развитие рассеянного склероза / И.С. Киселев, О.Г. Кулакова, А. Бойко [и др.] // Acta Naturae. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 45–57.
13. Возрастные особенности рассеянного склероза на территории Удмуртской республики / Д.Р. Мичкова, К.А. Кубашева, М.А. Урбан [и др.] // StudNet. – 2021. – № 6. – С. 306–314.
14. Герпес-вирусы и рассеянный склероз / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – № 9 (116). – С. 133–143.
15. Гончарова, З.А. Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы: современный взгляд на классификацию, опыт создания регистра / З.А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнова, Н.М. Ярош // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 10. – С. 30–34.
16. Гончарова, З.А. Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания: оптимизация ранней диагностики, предикторы течения / З.А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 2. – С. 80–87.
17. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания : [рук. для врачей] / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко ; под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А. Н. Бойко. – М.: Миклош, 2004. – 528 с.

18. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз: достижения десятилетия / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 4. – С. 4–13.
19. Даминова, Х.М. Дифференциальная диагностика по МРТ картины поражения ЦНС при НМОСД и РС / Х.М. Даминова, Ш.Ш. Шохимардонов // Журнал реабилитации. – 2020. – № 1 (5). – С. 66–68.
20. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы: учебное пособие / В.М. Алифирова, М.А. Титова, Н.Ф. Мусина [и др.]. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2020. – 111 с.
21. Дети с очаговыми изменениями на МРТ головного мозга, направленные для исключения рассеянного склероза / А.Н. Платонова, И.А. Нанкина, О.В. Быкова [и др.] // Forcipe. – 2022. – Т. 5, № S2. – С. 403–404.
22. Диагностика и лечение рассеянного склероза / И.А. Завалишин, А.В. Переседова, Н.И. Стойда [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – № 6. – С. 89–96.
23. Диагностическая значимость интратекального синтеза иммуноглобулинов против вирусов кори, краснухи и ветряной оспы в дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы / А.Н. Мошникова, С.В. Лапин, В.Д. Назаров [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 15–22.
24. Жан Мартен Шарко // Неврологическая газета. – 2016. – URL: [https://con-med.ru/magazines/gazeta\\_nevrologa/gazeta\\_nevrologa-02-2016/zhan\\_marten\\_sharko](https://con-med.ru/magazines/gazeta_nevrologa/gazeta_nevrologa-02-2016/zhan_marten_sharko). – Текст : электронный.
25. Завалишин, И.А. Хронические нейроинфекции / И.А. Завалишин, Н.Н. Спирина, А.Н. Бойко. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 560 с.
26. Захарова, М.Н. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения / М.Н. Захарова. – М.: Медиа Менте, 2018. – 240 с.
27. Иванова, Е.В. Клинико-эпидемиологическая и медико-социальная характеристика рассеянного склероза в городе Уфа : автореферат дис. ...

кандидата медицинских наук : 14.01.11 / Иванова Елена Владимировна; [Место защиты: Сиб. федер. науч.-клин. центр]. – Томск, 2018. – 24 с.

28. Иванова, Е.В. Оценка экономического ущерба от рассеянного склероза в городе Уфе / Е.В. Иванова, К.З. Бахтиярова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 22–27.

29. Изучение заболеваемости и частоты возможных факторов риска рассеянного склероза / А.В. Светличная, Ю.Е. Вязовиченко, Н.В. Торчинский [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 98–105.

30. Использование методов внутриклеточного определения цитокинов для мониторинга активности патологического процесса при рассеянном склерозе / А.Н. Бойко, Л.М. Ханукова, Б.В. Пинегин [и др.] // Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. – Казань, 2001. – С. 57.

31. К вопросу эпидемиологии рассеянного склероза / З.Д. Кульбаева, М.А. Григолашвили, Ш.С. Калиева [и др.] // Медицина и экология. – 2019. – № 4 (93). – С. 11–18.

32. Карнаух, В.Н. Диагностика и ведение больных рассеянным склерозом согласно стандартам оказания медицинской помощи. Методическое пособие / В.Н. Карнаух, И.А. Барабаш. – Благовещенск, 2016. – 35 с.

33. Кичерова, О.А. Демиелинизирующие заболевания: современные стратегии постановки диагноза достоверного рассеянного склероза (обзор литературы) / О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20, № 4. – С. 186–192.

34. Клинико-эпидемиологические аспекты редких заболеваний. Проблемы сбора информации и диагностики оптиконевромиелита, болезни Девика / Т.О. Симанив, Н.Ш. Арзуманян, Н.А. Малкова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 2. – С. 301–321.

35. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Российской Федерации / И.В. Бойнова, Д.В. Самарина, А.В. Каторова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 5. – С. 139.

36. Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза и оптиконеуромиелимита в Центральной Азии / Т.Н. Хайбуллин, Е.В. Кириллова, Р.М. Бикбаев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 2. – С. 12–17.
37. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в городе Москве: Описательная эпидемиология на примере популяции одного из округов города / А.Н. Бойко, Т.М. Кукель, М.А. Лысенко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 10, № 2. – С. 8–14.
38. Концентрический склероз Бало (клинические наблюдения) / М.А. Полозов, Е.Л. Турова, Л.И. Волкова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 9 (123). – С. 33–39.
39. Концентрический склероз Бало / А.С. Котов, С.Г. Долгова, М.С. Бунак [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – № 6 (119). – С. 107–112.
40. Кочергин, И.А. Опыт создания электронного регистра пациентов с рассеянным склерозом / И.А. Кочергин, А.А. Абрамова, М.Н. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020. – Т. 120, № 7-2. – С. 77–82.
41. Курение как фактор риска развития и прогрессирования рассеянного склероза (обзор и собственные данные) / Л.Р. Шарафутдинова, Р.В. Магжанов, А.Р. Рахматуллин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – № 10 (113). – С. 18–22.
42. Лебедев, В.М. Педиатрический рассеянный склероз: особенности патогенеза, клинической и радиологической картины, современные подходы к диагностике и лечению / В.М. Лебедев // Неврологический вестник. – 2023. – № 3. – С. 40–54.
43. Лечение обострений рассеянного склероза (обзор) / Р.Р. Беркович, Н.А. Тотолян, А.Ю. Соколов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 10. – С. 69–77.

44. Лечение рассеянного склероза у детей: обзор клинических исследований / Л.М. Абдуллаева, Б.И. Бурсагова, А.Л. Куренков [и др.] // Неврологический журнал им. Л. О. Бадаляна. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 43–51.
45. Макарова, Ю.А. Патологические основы дифференциальной диагностики рассеянного склероза и оптикомиелита / Ю.А. Макарова, Л.М. Тибекина, Л.П. Чурилов // Клиническая патофизиология. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 61–71.
46. Новикова, Е.С. Возможности терапии при заболеваниях спектра оптиконевромиелита / Е.С. Новикова // Русский журнал детской неврологии. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 49-58.
47. Новикова, Л.Б. Эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Республике Башкортостан / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, К.М. Шарапова // Пермский медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 5–13.
48. Нурмухамедова, М.А. Демиелинизирующие заболевания ЦНС / М.А. Нурмухамедова // Образование, наука и инновационные идеи в мире. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 125–133.
49. Онегин, Е.В. Особенности детского рассеянного склероза / Е.В. Онегин, М.Д. Семашко, В.П. Вдовиченко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 270–273.
50. Опыт длительного использования бетаферона и копаксона в повседневной практике неврологов – результаты 5-летнего лечения больных рассеянным склерозом в Московском городском центре рассеянного склероза / А.Н. Бойко, М.В. Давыдовская, Т.Л. Демина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 4. – С. 84–94.
51. Очаг демиелинизации в головном мозге // Лестер. – URL: <https://lestercentr.ru/articles/ochag-demielinizatsii-v-golovnom-mozge-chto-eto>. – Текст : электронный.
52. Патогенетические механизмы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В.

- Бессонова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6. – С. 48–52.
53. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее / А.Н. Бойко, И.Д. Столяров, Т.В. Сидоренко [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии. – 2009. – № 7. – С. 91–97.
54. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) / В.И. Стародубов, О.В. Зеленова, С.И. Абрамов [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 1. – С. 130–141.
55. Пилипович, А.А. Рассеянный склероз / А.А. Пилипович // Новая аптека. – 2010. – № 9. – С. 83–85.
56. Прогрессирующие формы рассеянного склероза / Ф.А. Хабилов, Т.И. Хайбуллин, Е.В. Гранатов [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – № 10. – С. 39–42.
57. Радиологически изолированный синдром (MPT – критерии и тактика ведения больного) / В.В. Брюхов, Е. В. Попова, М.В. Кротенкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 52–57.
58. Ранние проявления рассеянного склероза: клинически изолированный синдром / Ю.В. Тринитатский, Т.В. Сычева, М.Г. Волкова [и др.] // Главный врач Юга России. – 2011. – № 1 (24). – С. 51–53.
59. Рассеянный склероз : клиническое руководство / Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. – М.: Реал Тайм, 2011. – 528 с.
60. Рассеянный склероз. Анализ неудовлетворенных потребностей системы здравоохранения в Российской Федерации / Е.П. Евдошенко, Т.С. Тепцова, И.А. Железнякова [и др.]; под ред. В.В. Омеляновского. – М.: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи" Минздрава России, 2020. – 103 с.

61. Рассеянный склероз: этиология, патогенез и клиника (часть II) / Р.Ф. Абдурахманова, Х.Н. Иззатов, Г.Р. Хадибаева [и др.] // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2017. – № 1. – С. 84–90.
62. Роль инфекционных заболеваний в развитии рассеянного склероза в республике Северная Осетия-Алания / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, М.А. Ходова [и др.] // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 19–25.
63. Светличная, А.В. Эпидемиологическая характеристика идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС, включая рассеянный склероз / А. В. Светличная // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2024. – № 23 (1). – С. 21–32.
64. Синдром CADASIL: дифференциальная диагностика с рассеянным склерозом / И.Ю. Данченко, А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – Т. 119, № 10-2. – С. 128–136.
65. Создание и внедрение динамического регистра (электронной базы данных) на примере пациентов с демиелинизирующими болезнями центральной нервной системы / С.И. Абрамов, С.А. Стерликов, О.В. Ходакова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 1. – С. 390–403.
66. Столяров, И.Д. Атрофия головного мозга и эффективность препаратов патогенетической терапии при рассеянном склерозе / И.Д. Столяров, А.М. Петров, М.В. Вотинцева // Нервные болезни. – 2017. – № 4. – С. 10–15.
67. Тенденции формирования инвалидности вследствие рассеянного склероза в г. Москве за 2014 – 2021 гг. / С.П. Запарий, А.Г. Самусенко, Ю.Е. Вязовиченко [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 59–67.
68. Тотолян, Н.А. Диагностика и дифференциальная диагностика идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.13 / Тотолян Наталья Агафоновна; [Место защиты: ГОУВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет"]. – Санкт-Петербург, 2004. – 334 с.

69. Турова, Е.Л. Роль дефицита витамина D при рассеянном склерозе (обзор литературы) / Е.Л. Турова, С.А. Сиверцева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2014. – № 10 (114). – С. 18–24.
70. Фаворова, О.О. Рассеянный склероз как полигенное заболевание: современное состояние проблемы / О.О. Фаворова, О.Г. Кулакова, А.Н. Бойко // Генетика. – 2010. – Т. 46, № 3. – С. 302–313.
71. Фармакоэкономические аспекты применения кладрибина для лечения взрослых пациентов с высокоактивным ремиттирующим рассеянным склерозом / Н.А. Авксентьев, М.В. Давыдовская, Ю.В. Макарова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 8. – С. 30–36.
72. Хаузер, С.Л. Лечение рассеянного склероза: обзор / С.Л. Хаузер, Б.А.К. Кри // Am J Med. – 2020. – № 133 (12). – С. 1380–1390.
73. Хусаинова, А.Н. Молекулярно-генетическое исследование рассеянного склероза : полиморфизм генов цитокиновой сети : автореферат дис. ... кандидата биологических наук : 03.02.07 / Хусаинова Альвина Наилевна; [Место защиты: Ин-т биохимии и генетики Уфим. науч. центра РАН]. – Уфа, 2012. – 23 с.
74. Шарапханова, А.М. Болезнь Девика. Дифференциальная диагностика с рассеянным склерозом (собственное клиническое наблюдение) / А.М. Шарапханова, С.У. Каменова, К.К. Кужыбаева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2019. – № 2. – С. 69–74.
75. Шварц, Г.Я. Витамин D и D-гормон / Г.Я. Шварц. – М.: Анахарсис, 2005. – 152 с.
76. Шмидт, Т.Е. Лечение и дифференциальный диагноз рассеянного склероза и оптикомиелита (по материалам 29-го конгресса ECTRIMS) / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 53–62.
77. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
78. Эволюция нейровизуализационных критериев диагностики рассеянного склероза / М.А. Андреева, А.С. Федулов, Г.М. Карапетян [и др.] // Медицинские новости. – 2018. – Т. 1, № 280. – С. 13–21.

79. Юша, Е.Г. Анализ инвалидности вследствие рассеянного склероза в Ямало-Ненецком автономном округе (2014-2019) / Е.Г. Юша, О.А. Кипко, С.В. Стеценко // *Врач.* – 2020. – Т. 31, № 12. – С. 81–84.
80. A case-control study of multiple sclerosis / E.A. Operskalski, B.R. Visscher, R.M. Malmgren [et al.] // *Neurology.* – 1989. – Vol. 39. – P. 825–829.
81. A longitudinal real-life comparison study of natalizumab and fingolimod / R. Lanzillo, A. Carotenuto, M. Moccia [et al.] // *Acta Neurol Scand.* – 2017. – Vol. 136(3). – P. 217–222.
82. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis / V.A. Lennon, D.M. Wingerchuk, T.J. Kryzer [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364(9451). – P. 2106–2112.
83. Adherence to a healthy lifestyle and multiple sclerosis: a case-control study from the UK Biobank / N. Veronese, L. Yang, L. Piccio [et al.] // *Nutr Neurosci.* – 2022. – Vol. 25(6). – P. 1231–1239.
84. Affective Temperament Profiles in Patients with Multiple Sclerosis: Association with Mood Disorders / A. Ozkan, K. Altinbaş, E.R. Koç [et al.] // *Noro Psikiyatr Ars.* – 2016. – Vol. 53(4). – P. 311–316.
85. Alcohol and substance use in multiple sclerosis / M. Beier, V. D'orio, J. Spat [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2014. – Vol. 338. – P. 122–127.
86. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk / A.K. Hedstrom, J. Hillert, T. Olsson, L. Alfredsson // *JAMA Neurol.* – 2014. – Vol. 71. – P. 300–305.
87. Alfredsson, L. Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis / L. Alfredsson, T. Olsson // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2019. – Vol. 1(4). – P. 028944.
88. Alroughani, R. Pediatric multiple sclerosis: a review / R. Alroughani, A. Boyko // *BMC Neurol.* – 2018. – Vol. 9(18). – P. 27.
89. An altered immune response to Epstein – Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study / P. Sundstrom, P. Juto, G. Wadell [et al.] // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62. – P. 2277–2282.

90. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis / A.E. Handel, A.J. Williamson, G. Disanto [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5. – P. 2496.
91. Antibodies to Epstein-Barr virus and neurotropic viruses in multiple sclerosis and optic neuritis / G. Houen, J. Heiden, N.H. Trier [et al.] // *J Neuroimmunol*. – 2020. – Vol. 346. – P. 577314.
92. Aquaporin 4 antibody positive central nervous system autoimmunity and multiple sclerosis are characterized by a distinct profile of antibodies to herpes viruses / J. Sellner, S. Cepok, S. Kalluri [et al.] // *Neurochem Int*. – 2010. – Vol. 57(6). – P. 662–667.
93. Ascherio, A. Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis: a review / A. Ascherio, K. Munger // *J Neuroimmune Pharmacol*. – 2010. – Vol. 5(3). – P. 271–277.
94. Ascherio, A. Vitamin D and multiple sclerosis / A. Ascherio, K.L. Munger, K.C. Simon // *The Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9 (6). – P. 599–612.
95. Association of acute stress with multiple sclerosis onset and relapse in Saudi Arabia / A.S. AlZahrani, F.J. Alshamrani, F.A. Al-Khamis [et al.] // *Saudi Med J*. – 2019. – Vol. 40(4). – P. 372–378.
96. Association of initial disease modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis / J.W.L. Brown, A. Coles, D. Horakova [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321(2). – P. 175–187.
97. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity / P. Browne, D. Chandraratna, C. Angood [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83(11). – P. 1022-1024.
98. Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008. – Geneva, Switzerland: The Multiple Sclerosis International, 2008.
99. Bevan, C. Disease activity free status: a new end point for a new era in multiple sclerosis clinical research? / C. Bevan, B.A. Cree // *JAMA Neurol*. – 2014. – Vol. 71(3). – P. 269–270.

100. Bouzar, M. Neuromyelitis optica spectrum disorders with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein or aquaporin-4: Clinical and paraclinical characteristics in Algerian patients / M. Bouzar // *J. Neurol Sci.* – 2017. – Vol. 381. – P. 240–244.
101. Boyko, A. Epidemiology of MS in Russia, a historical review / A. Boyko // *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders.* – 2016. – Vol. 1(1). – P. 13–18.
102. Boyko, A. Long-term results of the first line DMT depend on the presence of minimal MS activity during first years of therapy: data of 15 years observation / A. Boyko // *Multiple Sclerosis & Demyelinating Diseases.* – 2016. – Vol. 1. – P. 14.
103. Boyko, A. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies / A. Boyko, M. Melnikov // *Brain Sci.* – 2020. – Vol. 10. – № 5. – P. 305.
104. Brownlee, W.J Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis / W.J. Brownlee, D.H. Miller // *J Clin Neurosci.* – 2014. – Vol. 21(12). – P. 2065–2071.
105. Casiraghi, C. Epstein – Barr virus infection of human brain microvessel endothelial cells: a novel role in multiple sclerosis / C. Casiraghi, K. Dorovini-Zis, M.S. Horwitz // *J Neuroimmunol.* – 2011. – Vol. 230. – P. 173–177.
106. CD40/CD40L interaction induces Eselectin dependent leukocyte adhesion to human endothelial cells and inhibits endothelial cell migration / D. Urban, U. Thanabalasingam, D. Stibenz [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 404(1). – P. 448452.
107. Central Atrophy Early in Multiple Sclerosis: Third Ventricle Volumetry versus Planimetry / T. Lutz, B. Bellenberg, R. Schneider [et al.] // *J Neuroimaging.* – 2017. – Vol. 27(3). – P. 348–354.
108. Chan, K. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders / K.-H. Chan, C.-Y. Lee // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22(16). – P. 8638.
109. Characteristics of children and adolescents with multiple sclerosis / A.L. Belman, L.B. Krupp, C.S. Olsen [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 138(1). – P. e20160120.

110. Cigarette smoking, alcohol consumption and overweight in multiple sclerosis: disability progression / W.C. Paz-Ballesteros, E.A. Monterrubio-Flores, J. De Jesus Flores-Rivera [et al.] // *Arch Med Res.* – 2017. – Vol. 48. – P. 113–120.
111. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk / E. Waubant, E. Mowry, L. Krupp // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76 (23). – P. 1989–1995.
112. Comparative pharmacogenetics of multiple sclerosis: IFN- $\beta$  versus glatiramer acetate / O.G. Kulakova, E.Y. Tsareva, D. Lvovs [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2014. – Vol. 15(5). – P. 679–685.
113. Correale, J. Smoking worsens multiple sclerosis prognosis: two different pathways are involved / J. Correale, M.F. Farez // *J Neuroimmunol.* – 2015. – Vol. 281. – P. 23–34.
114. Correlation between anti-JC-virus and anti-cytomegalovirus, -Epstein-Barr virus and -measles/-rubella/-varicella-zoster-virus antibodies / M. Auer, W. Borena, D. Holm-von Laer [et al.] // *J Med Virol.* – 2017. – Vol. 89(1). – P. 3–9.
115. Degelman, M.L. Smoking and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation / M.L. Degelman, K.M. Herman // *Mult Scler Relat Disord.* – 2017. – Vol. 17. – P. 207–216.
116. Di Dier, K. Balo Concentric Sclerosis / K. Di Dier, M. Lemmerling // *J Belg Soc Radiol.* – 2022. – Vol. 106(1). – P. 97.
117. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria / A.J. Thompson, B.L. Banwell, F. Barkhof [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 17(2). – P. 162–173.
118. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria / C.H. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell [et al.] // *Ann Neurol.* – 2011. – Vol. 69. – P. 292–302.
119. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders / S.M. Kim, S.J. Kim, H.J. Lee [et al.] // *Ther Adv Neurol Disord.* – 2017. – Vol. 10(7). – P. 265–289.
120. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach / D.H. Miller, B.G. Weinshenker, M. Filippi [et al.] // *Mult Scler.* – 2008. – Vol. 14(9). – P. 1157–1174.

121. Differentiating societal costs of disability worsening in multiple sclerosis / N.H. Ness, D. Schriefer, R. Haase [et al.] // *J Neurol.* – 2020. – Vol. 267(4). – P. 1035–1042.
122. Dinarello, C.A. IL-18: A TH1 – inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family / C.A. Dinarello // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 103(1). – P. 11–24.
123. Djelilovic-Vranic J. Role of early viral infections in development of multiple sclerosis / J. Djelilovic-Vranic, A. Alajbegovic // *Med Arch.* – 2012. – Vol. 66(3). – P. 37–40.
124. Dobson, R. Multiple sclerosis – a review / R. Dobson, G. Giovannoni // *European Journal of Neurology.* – 2019. – Vol. 14(26). – P. 27–40.
125. Dunn, N. The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy / N. Dunn, N. Kharlamova, A. Fogdell-Hahn // *Scand J Immunol.* – 2020. – Vol. 92(6). – P. e12984.
126. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study / T.A. Chalmer, L.M. Baggesen, M. Norgaard [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2018. – Vol. 25(10). – P. 1262–e110.
127. Effect of age at puberty on risk of multiple sclerosis: A mendelian randomization study / A. Harroud, J.A. Morris, V. Forgetta [et al.] // *Neurology.* – 2019. – Vol. 92(16). – P. 1803–1810.
128. Environmental exposures and the risk of multiple sclerosis investigated in a Norwegian case-control study / M. Gustavsen, C. Page, S. Moen [et al.] // *BMC Neurol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 196.
129. Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis / M.W. Koch, L.M. Metz, S.M. Agrawal, V.W. Yong // *J Neurol Sci.* – 2013. – Vol. 324. – P. 10–16.
130. Environmental risk factors in MS: a case-control study in Moscow / E. Gusev, A. Boiko, K. Lauer [et al.] // *Acta Neurol Scand.* – 1996. – Vol. 94(6). – P. 386–394.
131. Environmental risk factors in multiple sclerosis: bridging Mendelian randomization and observational studies / M. Vandeborgh, N. Degryse, B. Dubois, A. Goris // *J Neurol.* – 2022. – Vol. 269(8). – P. 4565–4574.

132. Epidemiological investigation of the association between infectious mononucleosis and multiple sclerosis / C. Lindberg, O. Andersen, A. Vahlne [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 1991. – Vol. 10. – P. 62–65.
133. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: evidence of association from a prospective study with a long-term follow-up / G.N. DeLorenze, K.L. Munger, E.T. Lannette [et al.] // *Arch Neurol*. – 2006. – Vol. 63. – P. 839–844.
134. Epstein-Barr virus, latitude and multiple sclerosis / G. Disanto, A. Merelli, F. M. [et al.] // *J Mult Scler*. – 2013. – Vol. 19(3). – P. 362–365.
135. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances / R.A. Marrie, J.D. Fisk, K. Fitzgerald [et al.] // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1197195.
136. Excess mortality among patients with multiple sclerosis in Denmark has dropped significantly over the past six decades: population-based study / N. Koch-Henriksen, B. Laursen, E. Stenager [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2017. – Vol. 88(8). – P. 626–631.
137. Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions / S. Pfeifenbring, R.F. Bunyan, I. Metz [et al.] // *Ann. Neurol*. – 2015. – Vol. 77(4). – P. 655–667.
138. Factors associated with relapses in relapsing – remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta – analysis / Y. Xie, Z. Tian, F. Han // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99(27). – P. e20885.
139. Farahmandfard, M.A. Ambient air pollution and multiple sclerosis: a systematic review / M.A. Farahmandfard, A. Naghibzadeh-Tahami, N. Khanjani // *Rev Environ Health*. – 2021. – Vol. 36(4). – P. 535–544.
140. Federation, Atlas of MS. 3rd Edition (September 2020). – URL: <https://www.msif.org/resource/atlas-of-ms-2020/WorldHealthOrganisation>. – текст : электронный.
141. Fettig, N.M. Direct and indirect effects of microbiota-derived metabolites on neuroinflammation in multiple sclerosis / N.M. Fettig, L.C. Osborne // *Microbes Infect*. – 2021. – Vol. 23(6-7). – P. 104814.

142. Field Synopsis and Re-analysis of Systematic Meta-analyses of Genetic Association Studies in Multiple Sclerosis: a Bayesian Approach / J.H. Park, J.H. Kim, K.E. Jo [et al.] // *Mol Neurobiol.* – 2018. – Vol. 55(7). – P. 5672–5688.
143. Friese, M.A. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis / M.A. Friese, B. Schattling, L. Fugger // *Nat. Rev. Neurol.* – 2014. – Vol. 10(4). – P. 225–238.
144. Genetic diseases mimicking multiple sclerosis / C.L. Hsu, P. Iwanowski, C.H. Hsu, W. Kozubski // *Postgrad Med.* – 2021. – Vol. 133(7). – P. 728–749.
145. Gill, S. Multiple Sclerosis Part 1: Essentials and the McDonald Criteria / S. Gill, M. Agarwal // *Magn Reson Imaging Clin N Am.* – 2024. – Vol. 32(2). – P. 207–220.
146. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis from 1990 to 2019: Findings of global burden of disease study 2019 / Z. Qian, Y. Li, Z. Guan [et al.] // *Front Public Health.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1073278.
147. Gomes Mda, M. Jean-Martin Charcot, father of modern neurology: an homage 120 years after his death / M. Mda Gomes, E. Engelhardt // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2013. – Vol. 71(10). – P. 815–817.
148. Goodin, D.S. The genetic basis of multiple sclerosis: a model for MS susceptibility / D.S. Goodin // *BMC Neurol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 101.
149. Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: Possible Influence of Immunomodulators / B.L. Cantarel, E. Waubant, C. Chehoud [et al.] // *J. Investig Med.* – 2015. – Vol. 63(5). – P. 729–734.
150. Hauser, S. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review / S. Hauser, B. Cree // *The American Journal of Medicine.* – 2020. – Vol. 133(12). – P. 1380–1390.
151. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in People with Active Secondary Progressive Multiple Sclerosis / G. Boffa, A. Signori, L. Massacesi [et al.] // *Neurology.* – 2023. – Vol. 100(11). – P. e1109–e1122.
152. Hofker, M.H. The genome revolution and its role in understanding complex diseases / M.H. Hofker, J. Fu, C. Wijmenga // *Biochim Biophys Acta.* – 2014. – № 1842(10). – P. 1889–1895.

153. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis / K.I. Voumvourakis, P.C. Fragkou, D.K. Kitsos [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2010. – Vol. 85(11). – P. 1023–1030.
154. Hunter, S.F. Overview and diagnosis of multiple sclerosis / S.F. Hunter // *Am J Manag Care.* – 2016. – Vol. 22(6). – P. 141–150.
155. Improved relapse recovery in paediatric compared to adult multiple sclerosis / T. Chitnis, G. Aaen, A. Belman [et al.] // *Brain.* – 2020. – Vol. 143(9). – P. 2733–2741.
156. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders / D.M. Wingerchuk, B. Banwell, J.L. Bennett [et.al.] // *Neurology.* – 2015. – Vol. 85(2). – P. 177–189.
157. Jarius, S. The history of neuromyelitis optica / S. Jarius, B. Wildemann // *J Neuroinflammation.* – 2013. – Vol. 10(1). – P. 797.
158. Jersild, C. HL-A antigens and multiple sclerosis / C. Jersild, A. Svejgaard, T. Fog // *Lancet.* – 1972. – Vol. 11(776). – P. 1240.
159. Kif1b is essential for mRNA localization in oligodendrocytes and development of myelinated axons / D.A. Lyons, S.G. Naylor, A. Scholze [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41. – P. 854–858.
160. Lassmann, H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis / H. Lassmann // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 3116.
161. Lebrun, C. The radiologically isolated syndrome / C. Lebrun // *Rev Neurol.* – 2015. – Vol. 171(10). – P. 698–706.
162. Libbey, J. Role of pathogens in multiple sclerosis / J. Libbey, M. Cusick, R. Fujinami // *Int Rev Immunol.* – 2014. – Vol. 33(4). – P. 266–283.
163. Link, H. The cytokine storm in multiple sclerosis / H. Link // *Mult. Scler.* – 1998. – Vol. 4. – P. 1215.
164. Living with Multiple Sclerosis in Europe: Pharmacological Treatments, Cost of Illness, and Health – Related Quality of Life Across Countries / L. Gitto // *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis* / I.S. Zagon, P.J. McLaughlin. – Brisbane (AU): Codon Publications, 2017. – P. 17–37.

165. Lublin, F.D. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions / F.D. Lublin, S.C. Reingold // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83(3). – P. 278–286.
166. Marcoci, C. Prevalence of multiple sclerosis in the Republic of Moldova / C. Marcoci // *Neuroepidemiology*. – 2016. – Vol. 46(3). – P. 166–172.
167. McGinley, M. Bringing the HEET: the argument for high-efficacy early treatment for pediatric-onset multiple sclerosis / M. McGinley, I.T. Rossman // *Neurotherapeutics*. – 2017. – Vol. 14(4). – P. 985–998.
168. Mechanistic underpinning of an inside-out concept for autoimmunity in multiple sclerosis / B.A. Hart, A. Luchicchi, G.J. Schenk [et al.] // *Ann Clin Transl Neurol*. – 2021. – Vol. 8(8). – P. 1709–1719.
169. Methylation differences at the HLA-DRB1 locus in CD4+ T-cells are associated with multiple sclerosis / M.C. Graves, M. Benton, R.A. Lea [et al.] // *Mult Scler*. – 2014. – Vol. 20(8). – P. 1033–1041.
170. Mortality in Hungarian patients with multiple sclerosis between 1993 and 2013 / D. Sandi, V. Zsiros, J. Füvesi [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2016. – Vol. 15(367). – P. 329–332.
171. Mortality of multiple sclerosis in Iceland population – based mortality of MS in incidence and prevalence cohorts / O. Eliasdottir, O. Kjartansson, E. Olafsson [et al.] // *Mult Scler J Exp Transl Clin*. – 2023. – Vol. 24. – N9(2). – P. 1–8.
172. Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorder patients in an Argentinean population: A study from the RelevaEM registry / E. Carnero Contentti, P.A. Lopez, J.P. Pettinicchi [et al.] // *Mult Scler J Exp Transl Clin*. – 2023. – Vol. 9(4). – P. 20552.
173. Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorders in a Chinese population / Q. Du, Z. Shi, H. Chen [et al.] // *Ann Clin Transl Neurol*. – 2021. – Vol. 8(7). – P. 1471–1479.
174. Mortality trends for multiple sclerosis patients in Sweden from 1968 to 2012 / S. Burkill, S. Montgomery, M. Hajiebrahimi [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 89(6). – P. 555–562.

175. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update / H.J. Kim, F. Paul, M.A. Lana-Peixoto [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84(11). – P. 1165–1173.
176. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines / M. Filippi, M.A. Rocca, O. Ciccarelli [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2016. – Vol. 15(3). – P. 292–303.
177. Neuberger, J.S. Prevalence of multiple sclerosis in a residential area bordering an oil refinery / J.S. Neuberger // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63(10). – P. 1796–1802.
178. Niino, M. Genetic polymorphisms related to vitamin D and the therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis / M. Niino, Y. Miyazaki // *Can J Physiol Pharmacol*. – 2015. – Vol. 93(5). – P. 319–325.
179. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis / X. Montalban, S.L. Hauser, L. Kappos [et al.] // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 376(3). – P. 209–220.
180. Olsson, T. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis / T. Olsson, L.F. Barcellos, L. Alfredsson // *Nat Rev Neurol*. – 2017. – Vol. 13(1). – P. 25–36.
181. Paediatric multiple sclerosis and antibody – associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care / G. Fadda, T. Armangue, Y. Hachon [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2021. – Vol. 20(2). – P. 136–149.
182. Patients' experiences of self – identification, seeking support, and anticipation of potential relapse in multiple sclerosis / C.R. Wicks, R. Sloan, S. DiMauro [et al.] // *Mult Scler Relat Disord*. – 2021. – Vol. 56. – P. 103259.
183. Patients report worse MS symptoms after menopause: Findings from an online cohort / R. Bove, B.C. Healy, E. Secor [et al.] // *Mult Scler Relat Disord*. – 2015. – Vol. 4(1). – P. 18–24.
184. Pender, M. The essential role of Epstein – Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis / M. Pender // *Neuroscientist*. – 2011. – Vol. 17(4). – P. 351–367.

185. Pharmacogenetics of multiple sclerosis: personalized therapy with immunomodulatory drugs / E. Tsareva, O. Kulakova, A. Boyko, O. Favorova // *Pharmacogenet Genomics*. – 2016. – Vol. 26(3). – P. 103–115.
186. Pierrot-Deseilligny, C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis / C. Pierrot-Deseilligny // *J. Neurol.* – 2009. – Vol. 256(9). – P. 1468–1479.
187. Pramitasuri, T.I. Bacterial meningitis-induced demyelination: A logical fallacy or groundbreaking avenue in neuroscience? / T.I. Pramitasuri, N.M. Susilawathi, A.R. Sudewi // *AIMS Neurosci.* – 2023. – Vol. 10(2). – P. 172–174.
188. Predictors of long-term interferon discontinuation in newly diagnosed relapsing multiple sclerosis / M. Moccia, R. Palladino, A. Carotenuto [et al.] // *Mult Scler Relat Disord.* – 2016. – Vol. 10. – P. 90–96.
189. Quality of Life of Children and Adolescents with Multiple Sclerosis-A Literature Review of the Quantitative Evidence / S. Mrosková, E. Klímová, Ľ. Majerníková, Ľ. Tkáčová // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – Vol. 18(16). – P. 8645.
190. Rahmanian, M. Tumor Necrosis Factor – Alpha Polymorphism and Susceptibility to Multiple Sclerosis in the Iranian Population / M. Rahmanian, M. Kargar // *Iran Red Crescent Med J.* – 2015. – Vol. 17(1). – P. e18247.
191. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis / W.I. McDonald, A. Compston, G. Edon [et al.] // *Ann Neurol.* – 2001. – Vol. 50. – P. 121–127.
192. Regression of intestinal metaplasia after installation of the magnetic sphincter device / E.T. Alikuben, J.M. Tatum, N. Bildzukewicz [et al.] // *Surg Endosc.* – 2019. – Vol. 33(2). – P. 576–579.
193. Reich, D.S. Multiple Sclerosis / D.S. Reich, C.F. Lucchinetti, P.A. Calabresi // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378(2). – P. 169–180.
194. Revised McDonald criteria for multiple sclerosis diagnostics in central Russia: sensitivity and specificity / A.N. Belova, I.V. Shalenkov, D.N. Shakurova [et al.] // *Mult Scler.* – 2014. – Vol. 20(14). – P. 1896–1899.

195. Reyes-Vazquez, C. Interferon modulates central nervous system function / C. Reyes-Vazquez, B. Prieto-Gomez, N. Dafny // *Brain Res.* – 2012. – Vol. 1442. – P. 76–89.
196. Ruprecht, K. The role of Epstein-Barr virus in the etiology of multiple sclerosis: a current review / K. Ruprecht // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 16(12). – P. 1143–1157.
197. Sawcer, S. Multiple sclerosis genetics / S. Sawcer, R.J. Franklin, M. Ban // *Lancet Neurol.* – 2014. – Vol. 13(7). – P. 700–709.
198. Smith, P. Animal models of multiple sclerosis / P. Smith // *Current Protocols.* – 2021. – Vol. 1(6). – P. e185.
199. Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis / F. Pittas, A.L. Ponsonby, I.A. Van Der Mei [et al.] // *J Neurol.* – 2009. – Vol. 256. – P. 577–585.
200. Standardized mortality ratios in multiple sclerosis: Systematic review with meta-analysis / N. Smyrke, N. Dunn, C. Murley, D. Mason // *Acta Neurol Scand.* – 2022. – Vol. 145(3). – P. 360–370.
201. Steelman, A.J. Infection as an environmental trigger of multiple sclerosis disease exacerbation / A.J. Steelman // *Front. Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 520.
202. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study / H.M.B. Lunde, J. Assmus, K.M. Myhr [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2017. – Vol. 88(8). – P. 621–625.
203. Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis / L.L. Levin, K.L. Munger, M.V. Rubertone [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 2496–2500.
204. Thacker, E. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis / E. Thacker, F. Mirzaei, A. Ascherio // *Ann Neurol.* – 2006. – Vol. 59. – P. 499–503.
205. The association of alcohol consumption and smoking with quality of life, disability and disease activity in an international sample of people with multiple

- sclerosis / T.J. Weiland, E.J. Hadgkiss, G.A. Jelinek [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2014. – Vol. 336. – P. 211–219.
206. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / G. Deuschl, E. Beghi, F. Fazekas [et al.] // *Lancet Public Health.* – 2020. – Vol. 5(10). – P. e551–e567.
207. The Central Vein Sign in Multiple Sclerosis Lesions Is Present Irrespective of the T2\* Sequence at 3 T / A.P. Samaraweera, M.A. Clarke, A.J. Whitehead [et al.] // *Neuroimaging.* – 2017. – Vol. 27(1). – P. 114–121.
208. The effectiveness of glatiramer acetate in clinical practice: an observational study / O. Fernandez-Fernandez, L. Garcia-Trujillo, M. Guerrero-Fernández [et al.] // *Neurol.* – 2012. – Vol. 54(1). – P. 1–9.
209. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis / J. Pakpoor, G. Disanto, J.E. Gerber [et al.] // *Mult Scler.* – 2013. – Vol. 19(2). – P. 162–166.
210. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis / P. Huppke, B. Huppke, D. Ellenberger [et al.] // *Mult Scler J.* – 2019. – Vol. 25(1). – P. 72–78.
211. Treatment of multiple sclerosis in children: A brief overview / A.G. Nicotera, G. Spoto, M.C. Saia [et al.] // *Clin Immunol.* – 2022. – Vol. 237. – P. 108947.
212. Ward, M. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis / M. Ward, M.D. Goldman // *Continuum (Minneap Minn).* – 2022. – Vol. 17(28). – P. 988–1005.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Распределение смещений по годам между показателями заболеваемости инфекционным заболеванием и рассеянным склерозом

Интервал между заболеваемостью корью и рассеянным склерозом в годах	Заболевание	Года изучения																			
		2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Год в год	Инфекционное заболевание																				
	Рассеянный склероз							2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
1	Инфекционное заболевание	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	Рассеянный склероз						2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
2	Инфекционное заболевание	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	Рассеянный склероз					2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022		

## Продолжение Таблицы А.1

3	Инфекционное заболевание	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	Рассеянный склероз				2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022			
4	Инфекционное заболевание	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	Рассеянный склероз			2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022				
5	Инфекционное заболевание	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	Рассеянный склероз		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022					
6	Инфекционное заболевание	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	Рассеянный склероз	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022						