

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-98-105>

ИЗУЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ЧАСТОТЫ ВОЗМОЖНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

СВЕТЛИЧНАЯ А.В.*, ВЯЗОВИЧЕНКО Ю.Е., ТОРЧИНСКИЙ Н.В., КОРШУНОВ В.А.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучить заболеваемость рассеянным склерозом населения Российской Федерации и выявить наиболее часто встречающиеся факторы риска.

Материалы и методы. В исследовании были использованы официальные статистические данные Министерства здравоохранения Российской Федерации и проведено анкетирование среди пациентов клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с диагнозом «рассеянный склероз» в количестве 50 человек (16 мужчин и 34 женщины).

Результаты. Среднемноголетний показатель заболеваемости РС совокупного населения составляет 3,8 на 100 тыс. населения. Установлен выраженный рост заболеваемости населения Российской Федерации рассеянным склерозом с 2009-го по 2019 год. В структуре заболеваемости наиболее высокие показатели выявлены в Центральном федеральном округе (4,5 на 100 тыс.), самые низкие – в Дальневосточном федеральном округе (2 на 100 тыс.). Выявлены наи-

более часто встречающиеся факторы риска среди пациентов, такие как женский пол, перенесенные вирусные заболевания, наличие очагов хронической бактериальной инфекции и эмоциональный стресс.

Заключение. Выявлена тенденция к росту заболеваемости РС в Российской Федерации с выраженной территориальной неравномерностью. Показана необходимость изучения влияния инфекционной патологии и эмоционального стресса на риск развития РС, уточнения роли других факторов риска в современных условиях.

Ключевые слова: эпидемиология, рассеянный склероз, аутоиммунные заболевания, вирусные заболевания, факторы риска, анкетирование

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Светличная А.В., Вязовиченко Ю.Е., Торчинский Н.В., Коршунов В.А. Изучение заболеваемости и частоты возможных факторов риска рассеянного склероза. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 98-105. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-98-105>

*Корреспонденцию адресовать:

Светличная Анастасия Владимировна, 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8 стр. 2 anastasia.svetlichnaya2015@yandex.ru
© Светличная А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

INCIDENCE OF MULTIPLE SCLEROSIS AND PREVALENCE OF ITS RISK FACTORS IN RUSSIAN FEDERATION

ANASTASIA V. SVETLICHNAYA**, YURI E. VYAZOVICHENKO, NIKOLAY I. TORCHINSKIY, VLADIMIR A. KORSHUNOV

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the incidence and prevalence of multiple sclerosis risk factors in Russian Federation from 2009 to 2019.

Materials and Methods. We used official records of Ministry of Health of Russian Federation and conducted a survey of 50 patients with multiple sclerosis (16 men and 34 women) admitted to the Sechenov University Clinic of Neurological Disorders to determine subjective risk factors.

Results. Current incidence of multiple sclerosis in Russian Federation is 3.8 per 100,000 population, with a steady increase from 2009 to 2019. The highest and the lowest incidence values were registered in the Central Federal District (4.5 per

100,000 population) and Far Eastern Federal District (2.0 per 100,000 population). The most common subjective risk factors were female gender, past medical history of viral diseases, chronic bacterial infections, and emotional stress.

Conclusion. Incidence of multiple sclerosis in Russian Federation is currently rising that highlights the need in the improved therapeutic protocols.

Keywords: epidemiology, multiple sclerosis, autoimmune diseases, viral diseases, risk factors, questionnaires.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Anastasia V. Svetlichnaya, Yuri E. Vyazovichenko, Nikolay I. Torchinskiy, Vladimir A. Korshunov. Incidence of multiple sclerosis and prevalence of its risk factors in Russian Federation. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 98-105. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-98-105>

**Corresponding author:

Dr. Anastasia V. Svetlichnaya, 8/2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russian Federation, E-mail: anastasia.svetlichnaya2015@yandex.ru
© Anastasia V. Svetlichnaya et al.

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное, как демиелинизирующее, так и нейродегенеративное заболевание, протекающее с поражением миелиновых оболочек и аксонов головного и спинного мозга человека, которое не имеет единой этиологии. Как известно, РС относится к мультифакториальным заболеваниям, развивающимся вследствие взаимодействия внутренних и внешних факторов риска.

В настоящее время первичной профилактики, направленной на предотвращение заболевания, не существует. В контексте данной болезни пока разработаны только меры вторичной профилактики, направленные на снижение частоты обострений у пациентов с уже установленным диагнозом.

Рост заболеваемости РС в России и в мире обуславливает необходимость поиска причин негативных тенденций, изучения факторов риска.

Цель исследования

Изучить заболеваемость рассеянным склерозом населения Российской Федерации и выявить наиболее часто встречающиеся факторы риска.

Материал и методы

Изучена заболеваемость РС совокупного, взрослого и детского населения Российской

Федерации с 2009-го по 2019 год. Источник получения информации – статистические сборники ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Заболеваемость населения» (2009–2019 гг.). Для изучения факторов риска возникновения РС была составлена анкета, содержащая вопросы, направленные на выявление критических точек в течение жизни человека, которые могли бы способствовать развитию заболевания, а именно: перенесенные инфекции, контакт с профессиональными вредностями, нарушения гормонального фона, эмоциональный и физический стресс. В исследовании приняли участие пациенты клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с диагнозом РС. Анкета одобрена локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (выписка из протокола №10–19 заседания ЛЭК от 17.07.2019). Сбор материала проводился с 01.08.2019 г. по 29.02.2020 г. В исследовании приняли участие 50 человек (16 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 21 до 54 лет, поступившие в клинику в плановом порядке и с впервые установленным диагнозом.

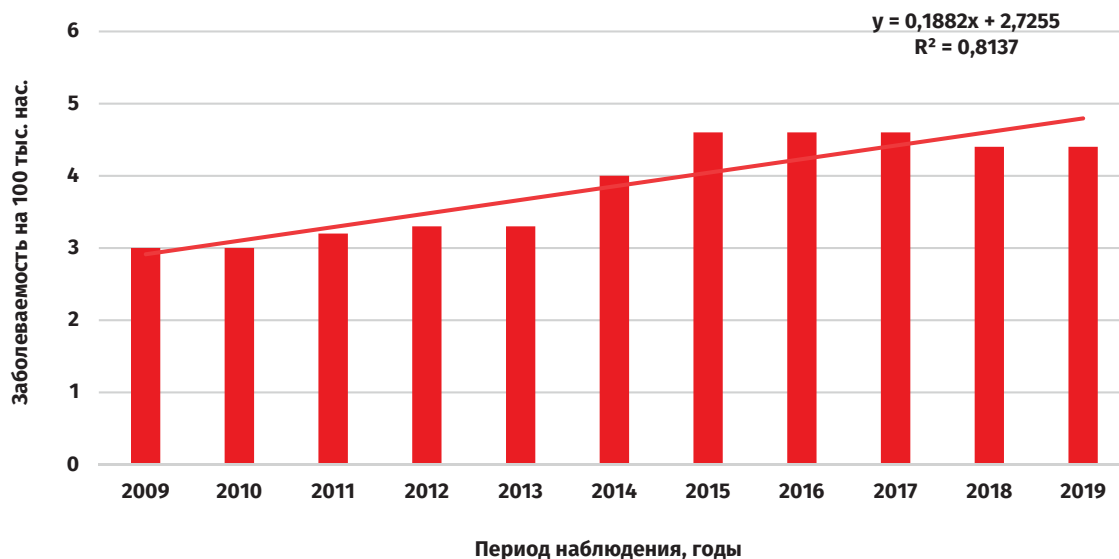
Обработка данных производилась в программе Microsoft Office Excel 2013. Использо-

Рисунок 1.

Заболеваемость населения Российской Федерации рассеянным склерозом в 2009–2019 гг.

Figure 1.

Incidence of multiple sclerosis in Russian Federation (2009–2019).



вались методы непараметрической статистики с расчетом медианы, межквартильного интервала [P25 – P75], критерий Манна-Уитни. При расчете заболеваемости рассчитывали относительные величины (инцидентность на 100 тыс. нас.), при сравнении которых применяли критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты

Среднеголетний показатель заболеваемости

РС совокупного населения составляет 3,8 на 100 тыс. населения (рисунок 1). Выявлена тенденция к росту заболеваемости РС (с 2009-го по 2019 г.) в Российской Федерации. Среднегодовой темп прироста составил в среднем 4,8% ($p=0,0001$).

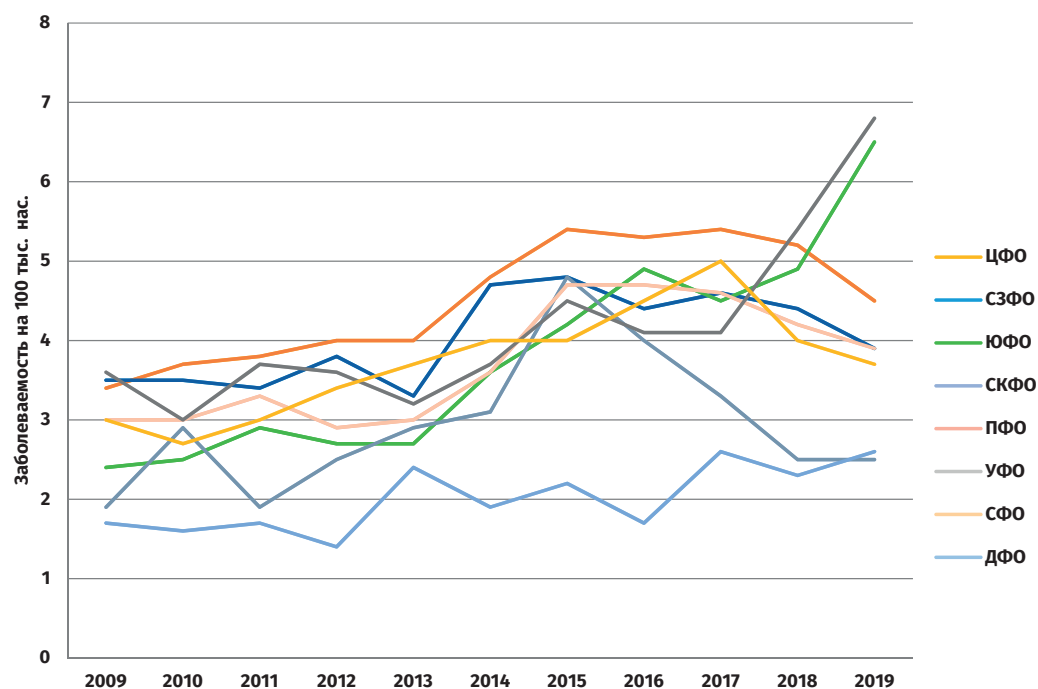
В структуре заболеваемости по федеральным округам наиболее высокие показатели выявлены в Центральном федеральном округе (4,5 на 100 тыс.), самые низкие – в Дальневосточном федеральном округе (2 на 100 тыс.), $p<0,0001$.

Рисунок 2.

Динамика заболеваемости рассеянным склерозом в федеральных округах Российской Федерации в 2009–2019 гг.

Figure 2.

Incidence of multiple sclerosis in the federal districts of the Russian Federation (2009–2019).



На **рисунке 2** показана динамика заболеваемости РС в федеральных округах в исследуемый период. С 2013 г. во всех округах наблюдался рост заболеваемости, значительно ускорившийся в Южном и Уральском федеральных округах с 2017 г. В других округах с 2017 г. наблюдается некоторое снижение показателей, значительно выраженное в Северо-Кавказском федеральном округе.

В Центральном федеральном округе, как в округе с самой большой заболеваемостью в Российской Федерации, на первом месте находится Тверская область (9,1 на 100 тыс.), далее – Белгородская (8,4 на 100 тыс.), Орловская (7,3 на 100 тыс.), минимальная заболеваемость – в городе Москве (3,3 на 100 тыс. нас.). В остальных регионах страны среднегодовой показатель заболеваемости составил от 4,9 до 6,8 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость детей РС находится на гораздо более низком уровне (0,18 на 100 тыс. детского населения в сравнении с 4,6 – на 100 тыс. взрослого населения, $p < 0,0001$) и характеризуется стабильными многолетними показателями.

Изучение вероятных факторов риска развития РС показало, что появление первых симптомов заболевания наблюдалось в 30-летнем возрасте без различий в возрасте дебюта у женщин (23–39,75 лет) и мужчин (22,75–38,5), $p > 0,05$.

Распределение случаев РС в каждой категории возрастов также подтверждает, что РС – болезнь молодых, так как наибольшее количество первых симптомов приходится на возраст от 18 до 30 лет, что составляет 46% (23 человека), а наименьшее – у лиц от 50 до 59 лет и старше – 6% (3 человека). Число новых случаев в других

категориях возрастов: от 30 до 39 лет – 24% (12 человек), от 40 до 49 лет – 16% (8 человек) и у лиц до 18 лет – 8% (4 человека).

Опрос пациентов выявил неравномерность частоты заболеваний в анамнезе различными инфекциями. Этот показатель составил для ветряной оспы 60 на 100 респондентов, орального герпеса – 58, краснухи – 24, хронического тонзиллита – 28, кори – 18, пневмонии – 22, гриппа – 22, эпидемического паротита – 14, коклюша – 14, частых ОРЗ – 8, инфекционного мононуклеоза – 6, гепатита А – 4 на 100 пациентов.

Наличие до заболевания психоэмоциональной неустойчивости, проявляющейся тревожными состояниями, отмечалось с частотой 58 на 100 случаев РС, бессонницей – 50, беспричинными беспокойствами – 48, депрессией – 34 на 100 случаев РС. Этот фактор, возможно, является предпосылкой для развития РС вследствие психологической травмы.

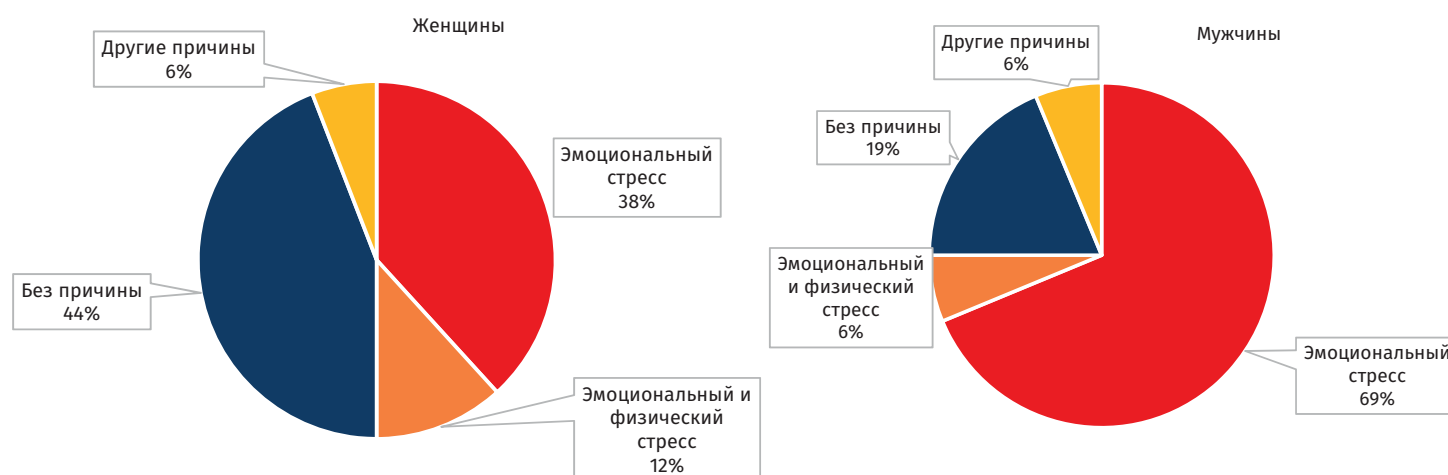
Респонденты субъективно связывали начало симптомов РС с эмоциональным стрессом (48% опрошенных), эмоциональным и физическим стрессом (10%). При этом 36% респондентов считали, что симптомы у них возникли на фоне полного благополучия, с другими причинами (протезирование зубов, после грудного вскармливания, прием лекарств, смена места проживания и др.) связывали начало заболевания 6% заболевших. Под физическим стрессом пациенты понимали длительные физические нагрузки без возможности полноценного отдыха (сверхурочная работа). Частота психоэмоционального стресса как события, которое могло способствовать началу РС в группах мужчин и женщин, отражена на **рисунке 3**.

Рисунок 3.

Распределение событий внутри групп женщин и мужчин, повлекших, по их мнению, появление симптомов РС.

Figure 3.

Distribution of subjective risk factors of multiple sclerosis among men and women.



Стоит отметить, что, по нашим наблюдениям, мужчины субъективно чаще связывают начало симптомов с конкретным событием, в отличие от женщин (**рисунок 3**). Тот факт, что пациенты сами часто связывают появление симптомов с эмоциональным стрессом, может свидетельствовать, что они в тот момент испытывали психологические проблемы и нуждались в психологической помощи.

Наличие в анамнезе черепно-мозговых травм и травм позвоночника, переломов конечностей указали 38% респондентов.

В группе аллергических заболеваний лекарственные аллергии обнаруживались в 14 случаях из 100 опрошенных пациентов, пищевые аллергии – в 12 случаях из 100, аллергические реакции на укус насекомого – в 12 случаях из 100, на домашнюю пыль и шерсть животных – в 4 случаях из 100, поллиноз – в 12 случаях из 100 респондентов.

Наличие демиелинизирующих заболеваний в семьях ближайших родственников, в том числе с РС, отмечалось в 4% случаев (2 человека).

Вредные привычки: частота курения как фактора риска у женщин составила 18 на 100, у мужчин – 24 на 100 респондентов. Потребление наркотических и психотропных веществ до начала заболевания (марихуана, гашиш) зарегистрировано у 4 мужчин (8 на 100 респондентов).

Обсуждение

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении РС: была определена обширная группа факторов риска, способствующих возникновению заболевания, найдена эффективная патогенетическая терапия. Результаты многочисленных проведенных исследований доказывают, что рассеянный склероз – очень сложное в этиологическом отношении заболевание, в понимании которого еще много белых пятен. Наличие уже доказанных факторов риска открывает возможности более детального и персонифицированного подхода к определению индивидуального риска. Тот факт, что некоторые этиологические факторы, участвующие в развитии РС, потенциально могут быть изменены до развития болезни, определяет возможность эффективных профилактических мероприятий и контроля заболеваемости в будущем.

Исследования свидетельствуют о наличии связи наследственности с развитием РС. По ре-

зультатам систематического обзора, семейный РС встречается в среднем в 12,6% случаев (от 2% до 32,7%) среди всех больных [1]. Выявлено, что группа генов главного комплекса гистосовместимости (гены человеческого лейкоцитарного антигена классов I и II) ассоциирована с РС. Эти гены кодируют белки, регулирующие иммунный ответ, в частности, участвуют в презентации антигенов миелиновой оболочки Т-хелперам. Для европеоидной популяции один из главных аллелей риска развития РС — аллель*1501 гена *HLA-DRB1* [2]. В нашем исследовании указание на наличие наследственной связи встретилось с частотой 8 на 100 пациентов.

Соотношение женщин к мужчинам в выборке составило 2,1:1, что тоже соответствует общемировой тенденции. Женский пол является фактором риска возникновения РС [3, 4]. Женщины чаще болеют аутоиммунными заболеваниями, в том числе РС. Предположительно, причина этого лежит во влиянии половых гормонов, которые, помимо поведенческих и физиологических функций, регулируют еще и иммунный ответ. К примеру, эстрогены считаются стимуляторами аутоиммунитета, а андрогены играют защитную роль в механизмах аутовоспаления [5]. Иногда триггером становится беременность [6]. Предполагают, что причина высокой распространенности РС среди женщин лежит в самой X-хромосоме. Было выяснено, что экспрессии гена *Kdm6a* в CD4+ Т-клетках у женщин выше, чем у мужчин. Глобальный транскриптомный анализ показал, что удаление *Kdm6a* в CD4+ Т-клетках мышей с экспериментально вызванным аутоиммунным энцефаломиелитом, способствует повышению регуляции Т-хелперов 2 и Т-хелперов 1 и подавлению путей передачи сигналов нейровоспаления [7].

По данным Всемирной организации здравоохранения и Международной Федерации РС, дебют заболевания наблюдается между 25 (Восточное Средиземноморье) и 32 годами (Западное побережье Тихого океана), со средним возрастом начала около 29 лет [3], что согласуется с полученными нами данными.

Известно, что повышенный риск развития РС ассоциируется с перенесенным инфекционным мононуклеозом. В течение последних двух десятилетий эпидемиологические исследования убедительно продемонстрировали выявление антител к вирусу Эпштейна-Барр у пациентов с РС [8]. Была показана связь между РС с

перенесенными в возрасте от 7 до 15 лет инфекционным мононуклеозом и мононуклеозоподобными заболеваниями, хроническими тонзиллитами и синуситами, а также с перенесенной в возрасте от 0 до 7 лет ветряной оспой, краснухой и корью [9]. Выявлено, что больные РС чаще, чем им не страдающие, болели в детстве коклюшем и скарлатиной [10].

Многочисленные литературные источники указывают на то, что в развитии РС участвуют герпесвирусы, способные к пожизненному персистированию в организме человека. При этом ряд герпесвирусов (ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-3, ВПГ-1) могут как непосредственно влиять на развитие РС, так и активировать HERV (human endogenous retroviruses) – эндогенные ретровирусы человека, роль которых в патогенезе РС активно изучается в последние годы [11]. Особое внимание привлекает ретровирус семейства W-HERVs, ассоциированный с РС (HERV-W/MSRV). Белки оболочки HERV-W/MSRV известны как патогенные гликопротеины, способные вызывать стресс-реакцию эндоплазматического ретикулума, нейровоспаление и нейродегенерацию [12].

По нашим данным, респонденты чаще всего болели ветряной оспой, имели оральный герпес и хронический тонзиллит. Безусловно, распространенность ветряной оспы в популяции изначально достаточно высока, однако вирус герпеса 3 типа до сих пор считается претендентом на фактор риска развития РС [13]. В дальнейшем, безусловно, будет рассмотрено влияние перенесенной инфекции COVID-19 на распространенность РС.

В последние годы активно изучается влияние кишечной микробиоты на развитие РС. Так, при пересаживании кишечного содержимого лабораторным от больных РС признаки заболевания наблюдались более чем у 60% животных, получивших микроорганизмы от субъектов с РС, и не наблюдались у 30% животных, получивших их от здоровых субъектов [14].

Многие пациенты в нашем исследовании указали на то, что дебют заболевания, а также обострения коррелируют с перенесенным эмоциональным стрессом. В литературе есть исследования, подтверждающие такую связь [15]. Однако в других работах не доказана связь возникновения РС с перенесенной психологической травмой, но определяется четкая связь между перенесенным эмоциональным стрессом и возникновением его рецидива [16, 17, 18].

Не менее важным внешним ФР является место проживания. Большинство авторов склоняется к тому, что это связано с недостатком витамина D, который может действовать, как супрессор аутоиммунных процессов. Многие исследования показали, что люди, родившиеся весной, подвержены более высокому риску развития рассеянного склероза [19]. В нашем исследовании также выявлены различия в уровне заболеваемости на разных территориях, однако это многокомпонентное явление требует более подробного изучения причин такого различия.

Ещё одним ФР является курение, запускающее каскад провоспалительных реакций, кроме того, свободные радикалы, цианаты и окись углерода, содержащиеся в сигаретном дыме, могут непосредственно оказывать токсичное влияние на нейроны. Связь между курением сигарет и риском РС была еще раз подтверждена в недавнем систематическом обзоре [20], полученные нами данные согласуются с имеющимися в литературе исследованиями.

Первые результаты исследования факторов риска РС наглядно показали необходимость его дальнейшего и всестороннего изучения, так как фактор риска, связанный с инфекционной патологией, приобретающий характер эпидемического распространения в последние годы, по нашему мнению, будет занимать центральную позицию в изучении этиологии РС.

Заключение

Выявлена тенденция к росту заболеваемости РС в Российской Федерации с выраженной территориальной неравномерностью. Показана необходимость изучения влияния инфекционной патологии и эмоционального стресса на риск развития РС, уточнения роли других факторов риска в современных условиях.

Благодарность

Авторы выражают признательность сотрудникам клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и лично к.м.н., доценту Шмидт Татьяне Евгеньевне за оказанную помощь при проведении анкетирования.

Литература:

1. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:43-47. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.015>
2. Захарова М.Ю., Белянина Т.А., Соколов А.В., Киселев И.С., Мамедов А.Э. Вклад генов главного комплекса гистосовместимости класса II в предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям. *Acta Naturae*. 2019;11(4) (43):4-12. <https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-4-12>
3. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I, Wallin M, Helme A, Angood Napier C, Rijke N, Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14): 1816-1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
4. Golden LC, Voskuhl R. The importance of studying sex differences in disease: The example of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 2017;95(1-2):633-643. <https://doi.org/doi: 10.1002/jnr.23955>
5. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):205-212. https://doi.org/10.4415/ANN_16_02_12
6. Tincani A, Nalli C, Khizroeva J, Bitsadze V, Lojaco A, Andreoli L, Shoenfeld Y, Makatsariya A. Autoimmune diseases and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101322. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101322>
7. Wu GF. X-tra X: An escape to autoimmunity. *J Clin Invest*. 2019;129(9):3536-3538. <https://doi.org/10.1172/JCI130312>
8. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;11:587380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587380>
9. Auer M, Borena W, Holm-von Laer D, Deisenhammer F. Correlation between anti-JC-virus and anti-cytomegalovirus, -Epstein-Barr virus and -measles/-rubella/-varicella-zoster-virus antibodies. *J Med Virol*. 2017;89(1):3-9. <https://doi.org/10.1002/jmv.24590>
10. Rubin K, Glazer S. The potential role of subclinical Bordetella Pertussis colonization in the etiology of multiple sclerosis. *Immunobiology*. 2016;221(4):512-5. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2015.12.008>
11. Dolei A. The aliens inside us: HERV-W endogenous retroviruses and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(1):42-47. <https://doi.org/10.1177/1352458517737370>
12. Christensen T. Human endogenous retroviruses in the aetiology of MS. *Acta Neurol Scand*. 2017;136 Suppl 201:18-21. <https://doi.org/10.1111/ane.12836>
13. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Kareem H, Jerca OP, Jabeen F, Shafei R, Breuer J, Neal K, Irving W, Constantinescu CS. Prevalence of a history of prior varicella/herpes zoster infection in multiple sclerosis. *J Neurovirol*. 2017;23(6):839-844. <https://doi.org/10.1007/s13365-017-0569-1>
14. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, Liu C, Klotz L, Stauffer U, Baranzini SE, Kumpfel T, Hohlfeld R, Krishnamoorthy G, Wekerle H. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(40):10719-10724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>
15. Abdollahpour I, Nedjat S, Mansournia MA, Eckert S, Weinstock-Guttman B. Stress-full life events and multiple sclerosis: A population-based incident case-control study. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;26:168-172. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.026>
16. AlZahrani AS, Alshamrani FJ, Al-Khamis FA, Al-Sulaiman AA, Al Ghamdi WS, Al Ghamdi OA, Mohammad MY, Alshayea MS, Alhazmi RA, Alkhaja MA. Association of acute stress with multiple sclerosis onset and relapse in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2019;40(4):372-378. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.4.24010>
17. Xie Y, Tian Z, Han F, Liang S, Gao Y, Wu D. Factors associated with relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27):e20885. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020885>
18. Wicks CR, Sloan R, DiMauro S, Thompson EL, Billington S, Webb M, Pepper G. Patients' experiences of self-identification, seeking support, and anticipation of potential relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;56:103259. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103259>
19. Jasper EA, Nidey NL, Schweizer ML, Ryckman KK. Gestational vitamin D and offspring risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2020;43:11-17. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2019.12.010>
20. Arneith B. Multiple Sclerosis and Smoking. *Am J Med*. 2020;133(7):783-788. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.008>

References:

1. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:43-47. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.015>
2. Zakharova MYu, Belyanina TA, Sokolov AV, Kiselev IS, Mamedov AE. The contribution of major histocompatibility complex class II genes to an association with autoimmune diseases. *Acta Naturae*. 2019;11(4) (43):4-12. (in Russ). <https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-4-12>
3. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I, Wallin M, Helme A, Angood Napier C, Rijke N, Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
4. Golden LC, Voskuhl R. The importance of studying sex differences in disease: The example of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 2017;95(1-2):633-643. <https://doi.org/doi: 10.1002/jnr.23955>
5. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):205-212. https://doi.org/10.4415/ANN_16_02_12
6. Tincani A, Nalli C, Khizroeva J, Bitsadze V, Lojaco A, Andreoli L, Shoenfeld Y, Makatsariya A. Autoimmune diseases and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101322. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101322>
7. Wu GF. X-tra X: An escape to autoimmunity. *J Clin Invest*. 2019;129(9):3536-3538. <https://doi.org/10.1172/JCI130312>
8. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;11:587380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587380>
9. Auer M, Borena W, Holm-von Laer D, Deisenhammer F. Correlation between anti-JC-virus and anti-cytomegalovirus, -Epstein-Barr virus and -measles/-rubella/-varicella-zoster-virus antibodies. *J Med Virol*. 2017;89(1):3-9. <https://doi.org/10.1002/jmv.24590>
10. Rubin K, Glazer S. The potential role of subclinical Bordetella Pertussis colonization in the etiology of multiple sclerosis. *Immunobiology*. 2016;221(4):512-5. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2015.12.008>
11. Dolei A. The aliens inside us: HERV-W endogenous retroviruses and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(1):42-47. <https://doi.org/10.1177/1352458517737370>
12. Christensen T. Human endogenous retroviruses in the aetiology of MS. *Acta Neurol Scand*. 2017;136 Suppl 201:18-21. <https://doi.org/10.1111/ane.12836>
13. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Kareem H, Jerca OP, Jabeen F, Shafei R, Breuer J, Neal K, Irving W, Constantinescu CS. Prevalence of a history of prior varicella/herpes zoster infection in multiple sclerosis. *J Neurovirol*. 2017;23(6):839-844. <https://doi.org/10.1007/s13365-017-0569-1>
14. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, Liu C, Klotz L, Stauffer U, Baranzini SE, Kumpfel T, Hohlfeld R, Krishnamoorthy G, Wekerle H. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(40):10719-10724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>

15. Abdollahpour I, Nedjat S, Mansournia MA, Eckert S, Weinstock-Guttman B. Stress-full life events and multiple sclerosis: A population-based incident case-control study. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;26:168-172. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.026>
16. AlZahrani AS, Alshamrani FJ, Al-Khamis FA, Al-Sulaiman AA, Al Ghamdi WS, Al Ghamdi OA, Mohammad MY, Alshayea MS, Alhazmi RA, Alkhaja MA. Association of acute stress with multiple sclerosis onset and relapse in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2019;40(4):372-378. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.4.24010>
17. Xie Y, Tian Z, Han F, Liang S, Gao Y, Wu D. Factors associated with relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(27):e20885. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020885>
18. Wicks CR, Sloan R, DiMauro S, Thompson EL, Billington S, Webb M, Pepper G. Patients' experiences of self-identification, seeking support, and anticipation of potential relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;56:103259. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103259>
19. Jasper EA, Nidey NL, Schweizer ML, Ryckman KK. Gestational vitamin D and offspring risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Epi-demiol.* 2020;43:11-17. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2019.12.010>
20. Arneth B. Multiple Sclerosis and Smoking. *Am J Med.* 2020;133(7):783-788. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.008>

Сведения об авторах

Светличная Анастасия Владимировна, аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

Вклад в статью: сбор и анализ данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-9189-506X

Вязовиченко Юрий Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

Вклад в статью: идея и дизайн исследования.
ORCID: 0000-0003-3986-9566

Торчинский Николай Викторович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

Вклад в статью: статистическая обработка.
ORCID: 0000-0003-3835-0842

Коришунов Владимир Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

Вклад в статью: анализ результатов исследования.
ORCID: 0000-0002-2562-9695

Статья поступила: 13.09.2021 г.

Принята в печать: 30.11.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Anastasia V. Svetlichnaya, MD, PhD Student, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (8/2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-9189-506X

Prof. Yuri E. Vyazovichenko, MD, DSc, Professor, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (8/2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0003-3986-9566

Dr. Nikolay V. Torchinskiy, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (8/2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0003-3835-0842

Dr. Vladimir A. Korshunov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (8/2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-2562-9695

Received: 13.09.2021

Accepted: 30.11.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.