

УДК 616.832-004.2-036.2

DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-5-121-126

**АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
(Обзор литературы)**

А.Т. Жусупова, Б.Б. Кадырова, Н.Т. Джапаралиева, Б.Б. Кулов

Аннотация. Авторами проведен обзор литературы с анализом факторов риска и распространенности рассеянного склероза (РС). Согласно литературным данным, генетические факторы, по-видимому, вносят свой вклад в риск рассеянного склероза, особенно вариации, связанные с локусом *HLA-DRB1*. Хотя многие вирусы, в частности вирус Эпштейна – Барра, связаны с РС, конкретных доказательств прямой связи вирусов с развитием рассеянного склероза нет. Существует обратная связь между пребыванием на солнце, воздействием ультрафиолетового излучения или уровнями витамина D в сыворотке крови и риском или распространенностью рассеянного склероза. Факторами риска рассеянного склероза могут быть табакокурение и детское или подростковое ожирение. Нет никакой связи между вакцинами и риском рассеянного склероза.

Ключевые слова: демиелинизация; рассеянный склероз; распространенность; факторы риска.

**ЖАЙЫЛГАН СКЛЕРОЗДУН ТОБОКЕЛДИК ФАКТОРЛОРУНА
ЖАНА ТАРАЛЫШЫНА ТАЛДОО ЖҮРГҮЗҮҮ
(Адабияттарга сереп салуу)**

А.Т. Жусупова, Б.Б. Кадырова, Н.Т. Джапаралиева, Б.Б. Кулов

Аннотация. Авторлор жайылган склероздун тобокелдик факторлорун жана таралышын талдоо менен адабияттарды сереп салышкан. Адабияттардын маалыматтарына ылайык, генетикалык факторлор склероздун, айрыкча *HLA-DRB1* локусу менен байланышкан вариациялардын пайда болушуна салым кошот. Көптөгөн вирустар, атап айтканда, Эпштейн-Барр вирусу жайылган склероз менен байланышта болсо да, вирустар менен склероздун өнүгүшүнүн ортосунда түз байланыштын конкреттүү далилдери жок. Күндүн таасири, ультрафиолет нурлануусу же кандагы D витамининин деңгээли менен склероздун коркунучу же таралышынын ортосунда тескери байланыш бар. Жайылган склероздун тобокелдик факторлоруна тамеки чегүү жана балдардын же өспүрүмдөрдүн семирүүсү кирет. Вакциналар менен жайылган склероз коркунучунун ортосунда эч кандай байланыш жок.

Түйүндүү сөздөр: демиелинизация; жайылган склероз; таралышы; тобокелдик факторлору.

**ANALYSIS OF THE RISK FACTORS
AND THE PREVALENCE OF MULTIPLE SCLEROSIS
(Literature review)**

A.T. Zhusupova, B.B. Kadyrova, N.T. Dzhaparaliev, B.B. Kulov

Abstract. The authors reviewed the literature with an analysis of risk factors and prevalence of multiple sclerosis. According to the literature, genetic factors seem to contribute to the risk of multiple sclerosis, especially variations associated with the *HLA-DRB1* locus. Although many viruses, and in particular the Epstein – Barr virus, are associated with MS, there is no concrete evidence of a direct link between viruses and the development of MS. There is an inverse relationship between sun exposure, ultraviolet radiation exposure, or serum vitamin D levels and the risk or prevalence of multiple sclerosis. Tobacco smoking and childhood or adolescent obesity may be risk factors for multiple sclerosis. There is no link between vaccines and the risk of multiple sclerosis.

Keywords: demyelination; multiple sclerosis; prevalence; risk factors.

Введение. Рассеянный склероз (РС) представляет собой гетерогенное заболевание с различными клиническими и патологическими особенностями, отражающими различные пути повреждения тканей. Воспаление, демиелинизация и дегенерация аксонов являются основными патологическими механизмами, вызывающими клинические проявления. Однако причина рассеянного склероза остается неизвестной. Наиболее широко распространенная теория состоит в том, что рассеянный склероз начинается как воспалительное аутоиммунное заболевание, опосредованное аутореактивными лимфоцитами. Позднее в заболевании преобладают активация микроглии и хроническая нейродегенерация. Среди заболеваний центральной нервной системы рассеянный склероз является наиболее частой причиной постоянной нетрудоспособности у молодых людей, помимо травм [1, 2]. РС поражает больше женщин, чем мужчин. Систематический обзор 28 эпидемиологических исследований показал, что с 1955 по 2000 г. расчетное соотношение заболеваемости РС среди женщин и мужчин увеличилось с 1,4:1 до 2,3:1 [3]. В исследовании “случай – контроль” на Крите было отмечено, что рост заболеваемости РС у женщин с 1980 г. совпал с перемещением населения из сельских районов в городские, и было высказано предположение, что факторы окружающей среды, сопровождающие урбанизацию, могут спровоцировать развитие РС [4].

Средний возраст начала рассеянного склероза в различных исследованиях колеблется от 28 до 31 года; клинические проявления заболевания обычно проявляются в возрасте от 15 до 45 лет, хотя клиническое начало редко возникает уже в первые годы жизни или даже на седьмом десятилетии [5]. Средний возраст начала заболевания у женщин на несколько лет раньше, чем у мужчин [1]. Ремиттирующий рассеянный склероз имеет более раннее начало, в среднем в 25–29 лет; это может перейти во вторично-прогрессирующий рассеянный склероз в среднем в возрасте от 40 до 49 лет [5]. Первично-прогрессирующий РС имеет средний возраст начала от 39 до 41 года.

В поддержку возможной аутоиммунной основы рассеянного склероза некоторые [6, 7],

но не все [8] исследования показали, что пациенты с РС чаще, чем контрольная группа, имеют другие аутоиммунные расстройства. На основе мета-анализа популяционных исследований наиболее распространенными аутоиммунными состояниями, выявленными в систематическом обзоре, были псориаз и заболевания щитовидной железы (7,7 и 6,4 %, соответственно) [9].

В различных исследованиях выявлено более 200 полиморфизмов генов, связанных с РС [10]. Среди самых сильных ассоциаций отмечено то, что риск развития рассеянного склероза связан с определенными аллелями класса I и класса II главного комплекса гистосовместимости (HLA), особенно с локусом *HLA-DRB1* [11]. Наличие элемента ответа на витамин D (VDRE), расположенного в промоторной области многих, но не всех аллелей *HLA-DRB1*, предполагает, что различия в витамине D в окружающей среде могут взаимодействовать с *HLA-DRB1*, чтобы влиять на риск рассеянного склероза [12]. Частота семейного рассеянного склероза варьируется от 3 до 23 процентов в разных исследованиях. Одно хорошо спланированное популяционное исследование 8205 датских пациентов с РС показало, что относительный пожизненный риск РС был увеличен в семь раз (95 % ДИ 5,8–8,8) среди родственников первой степени родства ($n = 19\ 615$) [13]. Избыточный семейный пожизненный риск для родственников первой степени родства составил 2,5 % (95 % ДИ 2,0–3,2) в дополнение к спорадическому абсолютному риску рассеянного склероза у датских женщин и мужчин, составляющему 0,5 и 0,3 %, соответственно. Эти спорадические показатели среди датского населения являются одними из самых высоких в мире.

По мере увеличения масштабов полногеномных ассоциативных исследований, увеличивается способность обнаруживать аллели риска, вызывающие даже очень небольшое увеличение восприимчивости к РС. В отчете за 2019 г. количество генетических вариантов, связанных с риском рассеянного склероза, составляло > 200 [10]. Хотя точные функциональные эффекты этих вариантов в основном неизвестны, они чрезмерно представлены в регуляторных,

а не в кодирующих областях генов, связанных с иммунологической функцией, и многие из вариантов также связаны с другими аутоиммунными состояниями [14]. Например, полногеномное ассоциативное исследование было сосредоточено на населении Сардинии, где наблюдается высокая распространенность РС и системной красной волчанки (СКВ) [15]. Вариант гена *TNFSF13B*, кодирующий фактор активации В-клеток (BAFF), был связан как с РС, так и с СКВ. Предлагаемый механизм заключается в том, что вариант *TNFSF13B* вызывает более высокую продукцию растворимого BAFF, что приводит к усилению гуморального иммунитета и повышенному риску аутоиммунитета.

Факторы окружающей среды, по-видимому, играют важную роль в определении риска рассеянного склероза. К ним относятся вирусные инфекции, географическая широта и место рождения, воздействие солнечного света, уровень витамина D и другие. Литература поддерживает возможный инфекционный стимул иммунной системы как триггер для РС больше, чем какой-либо эффект от вакцинации [16]. Хотя многие вирусы были связаны с РС [17], никаких конкретных доказательств, связывающих вирусы непосредственно с развитием РС, не поступало.

Одним из затруднений в доказательстве связи между вирусом Эпштейна – Барра (ВЭБ) и РС является то, что серологические признаки ВЭБ можно обнаружить у 83–90 % взрослых в Западном полушарии [18]. С другой стороны, серопозитивность к ВЭБ среди взрослых пациентов с рассеянным склерозом составляет около 100 %, что значительно выше, чем у здоровых людей. Кроме того, дети с РС значительно чаще, чем здоровые сверстники, имеют серологические признаки предшествующей инфекции ВЭБ в возрасте, когда серопозитивность к ВЭБ встречается гораздо реже, чем у взрослых [19].

Хотя эти результаты не подтверждают, что ВЭБ является этиологическим агентом, они требуют дальнейшего изучения. В двух исследованиях типа “случай – контроль” Waubant E. et al. (2013) и Sundqvist E. et al. (2014) было показано, что цитомегаловирусная инфекция потенциально связана с защитой от рассеянного склероза в двух исследованиях типа “случай –

контроль”, одно из которых было сосредоточено на развитии рассеянного склероза у детей [20], а другое – на широком диапазоне дебютов [21]. Исследование Sundqvist E. et al. (2014) показало, что отрицательная связь была устойчивой, когда из анализа были исключены случаи РС с началом у детей, что позволяет предположить, что цитомегаловирусная инфекция также защищает от РС с началом во взрослом возрасте [21].

В ряде работ выявлено, что и вирус *Varicella zoster* (VZV) также был связан с РС. Исследование “случай – контроль” обнаружило вирусные частицы, идентичные VZV, и ДНК VZV в образцах спинномозговой жидкости (ЦСЖ) пациентов с острыми рецидивами рассеянного склероза [22]. Вирусные частицы не были обнаружены в образцах спинномозговой жидкости у пациентов с рассеянным склерозом в стадии ремиссии или в образцах у контрольных субъектов, а ДНК VZV не была обнаружена у большинства пациентов в стадии ремиссии. Эти данные свидетельствуют о том, что VZV может участвовать или активироваться одновременно с обострениями рассеянного склероза. Однако они требуют подтверждения в дополнительных исследованиях.

Другая гипотеза предполагает, что инфекции в раннем возрасте могут ослаблять реакцию, которая приводит к аутоиммунным заболеваниям, таким как рассеянный склероз [23]. В поддержку этой теории популяционное исследование Ponsonby A-L. et al. (2005) выявило, что более тесный контакт с младенцами братьев и сестер в течение первых шести лет жизни было обратно связано с риском рассеянного склероза [24]. Предложенное объяснение заключалось в том, что больший контакт младенцев с братьями и сестрами приводит к увеличению подверженности инфекциям в раннем возрасте или повторному воздействию; это, в свою очередь, обеспечивает защиту от аутоиммунитета в более позднем возрасте.

Заболеваемость и распространенность РС различаются также и географически [25, 26]. Районы высокой частоты в мире (распространенность 60 на 100 тыс. населения и более) включают всю Европу (включая азиатскую часть России), юг Канады, север США, Новую Зеландию и юго-восток Австралии. Во многих

из этих районов распространенность составляет более 100 случаев на 100 тыс. человек; самый высокий зарегистрированный показатель (300 на 100 тыс. населения) приходится на Оркнейские острова. В Соединенных Штатах оценочная распространенность составляет от 100 до 150 на 100 тыс., в общей сложности от 300 тыс. до 400 тыс. человек с РС [27]. Следует отметить, что уверенность в этих оценках распространенности ограничена непоследовательной регистрацией, отслеживанием и отчетностью о случаях РС [28].

Ранее считалось, что географические различия в распространенности РС частично объясняются расовыми различиями; Белое население, особенно из Северной Европы, оказалось наиболее восприимчивым, в то время как люди азиатского, африканского или индейского происхождения (коренные американцы), по-видимому, имели самый низкий риск, а другие группы были промежуточными. Однако последующие исследования в Соединенных Штатах продемонстрировали повышенную заболеваемость рассеянным склерозом у чернокожих взрослых [29], предполагая, что эта расовая предрасположенность может меняться. Существует хорошо задокументированная связь между широтой и распространенностью рассеянного склероза, при этом распространенность рассеянного склероза увеличивается с юга на север [3, 26]. Считается, что лица, мигрирующие из зоны высокого риска в зону низкого риска после достижения половой зрелости, несут с собой прежний высокий риск, в то время как те, кто мигрирует в детстве, по-видимому, имеют риск, связанный с новым районом, в который они мигрировали.

Одно из предложенных объяснений возможной связи рассеянного склероза с географической широтой заключается в том, что воздействие солнечного света может оказывать защитное действие либо из-за воздействия ультрафиолетового излучения, либо из-за действия витамина D [30]. В ряде исследований была обнаружена обратная зависимость между пребыванием на солнце, воздействием ультрафиолетового излучения или уровнями витамина D в сыворотке и риском или распространенностью РС [31, 32], в то время как другие исследования

показали, что эти факторы обратно пропорциональны активности заболевания РС [33].

В ряде исследований была предложена связь между курением табака и рассеянным склерозом [34]. Riise T. et al. (2003) в поперечном исследовании 22 312 человек в Норвегии выявили более высокий риск РС у курильщиков, чем у никогда не куривших (относительный риск 1,81, 95 % ДИ 1,13–2,92) Согласно Ramanujam R. et al. (2015) курение также может быть фактором риска прогрессирования заболевания [35].

Ожирение в детстве или подростковом возрасте также может быть фактором риска развития рассеянного склероза, как это было предложено в нескольких исследованиях [36].

Поскольку считается, что в патогенезе РС участвует иммунная система, было высказано предположение, что стимул иммунной системы (например, вакцина) может спровоцировать заболевание. Тем не менее несколько исследований не смогли показать какой-либо связи между вакцинами и РС [37, 38].

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений, что предрасположенность к рассеянному склерозу является мультифакториальной, а ее реализация требует сложного взаимодействия генетических (особенно вариаций, связанных с локусом HLA-DRB1, наличие ожирения в детском возрасте, заболеваний щитовидной железы или псориаза) и средовых факторов (вирусные инфекции, географическая широта и место рождения, воздействие солнечного света и уровень витамина D, табакокурение и другие), в том числе с участием эпигенетических механизмов.

Поступила: 07.02.22; рецензирована: 22.02.22;
принята: 28.02.22.

Литература

1. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis // *Neurol Clin.* 2011; 29:207.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis // *N Engl J Med.* 2000; 343:938.
3. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review // *Neurology.* 2008; 71:129.

4. *Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, et al.* Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization // *Neurology*. 2012; 78:1728.
5. *Goodin DS.* The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis // *Handb Clin Neurol*. 2014; 122:231.
6. *Karni A, Abramsky O.* Association of MS with thyroid disorders // *Neurology*. 1999; 53:883.
7. *Heinzlef O, Alamowitch S, Sazdovitch V, et al.* Autoimmune diseases in families of French patients with multiple sclerosis // *Acta Neurol Scand*. 2000; 101:36.
8. *Ramagopalan SV, Dymont DA, Valdar W, et al.* Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a population-based study // *Lancet Neurol*. 2007; 6:604.
9. *Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al.* A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis // *Mult Scler*. 2015; 21:282.
10. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility // *Science*. 2019; 365.
11. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis // *Nature*. 2011; 476:214.
12. *Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, et al.* Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D // *PLoS Genet*. 2009; 5:e1000369.
13. *Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, et al.* Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study // *Am J Epidemiol*. 2005; 162:774.
14. *Sawcer S, Franklin RJ, Ban M.* Multiple sclerosis genetics // *Lancet Neurol*. 2014; 13:700.
15. *Steri M, Orrù V, Idda ML, et al.* Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk // *N Engl J Med*. 2017; 376:1615.
16. *Xu Y, Smith KA, Hiyoshi A, et al.* Hospital-diagnosed infections before age 20 and risk of a subsequent multiple sclerosis diagnosis // *Brain*. 2021; 144:2390.
17. *Hernán MA, Zhang SM, Lipworth L, et al.* Multiple sclerosis and age at infection with common viruses // *Epidemiology*. 2001; 12:301.
18. *Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, et al.* Epstein - Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study // *JAMA*. 2001; 286:3083.
19. *Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, et al.* Epstein - Barr virus in pediatric multiple sclerosis // *JAMA*. 2004; 291:1875.
20. *Waubant E, Mowry EM, Krupp L, et al.* Antibody response to common viruses and human leukocyte antigen-DRB1 in pediatric multiple sclerosis // *Mult Scler*. 2013; 19:891.
21. *Sundqvist E, Bergström T, Daialhosein H, et al.* Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis // *Mult Scler*. 2014; 20:165.
22. *Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B.* Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis // *Ann Neurol*. 2008; 63:303.
23. *Bach JF.* The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases // *N Engl J Med*. 2002; 347:911.
24. *Ponsonby A-L, van der Mei I, Dwyer T, et al.* Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis // *JAMA*. 2005; 293:463.
25. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol*. 2019; 18:269.
26. *Simpson S Jr, Wang W, Otahal P, et al.* Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90:1193.
27. *Dilokthornsakul P, Valuck RJ, Nair KV, et al.* Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population // *Neurology*. 2016; 86:1014.
28. National Multiple Sclerosis Society. MS prevalence. URL: <http://www.nationalmssociety.org/About-the-Society/MS-Prevalence> (дата обращения: 21.12.2021).
29. *Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Zhang JL.* Incidence of multiple sclerosis in multiple

- racial and ethnic groups // *Neurology*. 2013; 80:1734.
30. *Ascherio A, Munger KL*. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors // *Ann Neurol*. 2007; 61:504.
31. *Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, et al*. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study // *PLoS Med*. 2015; 12:e1001866.
32. *Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, et al*. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination // *Neurology*. 2011; 76:540.
33. *Ascherio A, Munger KL, White R, et al*. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression // *JAMA Neurol*. 2014; 71:306.
34. *Franklin GM, Nelson L*. Environmental risk factors in multiple sclerosis: causes, triggers, and patient autonomy // *Neurology*. 2003; 61:1032.
35. *Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, et al*. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis // *JAMA Neurol*. 2015; 72:1117.
36. *Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C*. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome // *Neurology*. 2013; 80:548.
37. *Hernán MA, Alonso A, Hernández-Díaz S*. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review // *Neurology*. 2006; 67:212.
38. *Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, et al*. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases // *JAMA Neurol*. 2014; 71:1506.