



© Ю. М. Кирьянов, В. М. Лебедев, Н. А. Тотолян, 2024
УДК 616.832-004.2-06 : 616.831-005.1
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-62-72>

Ю. М. Кирьянов^{1*}, В. М. Лебедев², Н. А. Тотолян¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

ФАКТОРЫ РИСКА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНСУЛЬТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Поступила в редакцию 12.05.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Введение. Представление о повышенной частоте инсультов у пациентов с рассеянным склерозом (РС) нуждается в уточнении в связи с общими патогенетическими аспектами и рисками иммунотерапии.

Цель — оценить факторы риска, частоту и ошибки диагностики инсультов у больных РС для последующей оптимизации превентивных мер.

Методы и материалы. Выполнена оценка распространенности инсультов, факторов их риска и гипердиагностики в кросс-секционном ретроспективном исследовании 563 пациентов с РС с возрастным цензом ≥ 40 лет.

Результаты. Исследуемая когорта была репрезентативной по гендерному соотношению и вариантам РС. Распространенность инсультов у больных РС в когорте старше 40 лет составила 1,78 %. У 9/10 инсульты были ишемическими и у 1/10 — венозный ишемический инсульт с геморрагией. Ошибочная диагностика инсульта при клинической манифестации РС составила 1,95 %. Частота факторов риска инсульта у пациентов с РС была ниже приводимых в публикациях данных для общей популяции, а наиболее значимыми факторами были ишемическая болезнь сердца (OR = 23,9) и артериальная гипертензия (OR = 7,2).

Выводы. Распространенность инсультов у пациентов с РС может быть ниже, чем в общей популяции. Невысокая частота артериальной гипертензии (25,4 %), ишемической болезни сердца (3,4 %), курения (10,7 %), сахарного диабета (3,2 %), ожирения (9,1 %) — могут влиять на низкие риски инсультов при РС. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — наиболее значимые факторы риска инсульта при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, инсульт, факторы риска инсульта

Для цитирования: Кирьянов Ю. М., Лебедев В. М., Тотолян Н. А. Факторы риска и распространенность инсультов у пациентов с рассеянным склерозом. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(2):62–72. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-62-72>.

* **Автор для связи:** Юрий Михайлович Кирьянов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: dontwritehere@gmail.com.

Yuriy M. Kiryanov^{1*}, Valeriy M. Lebedev², Natalia A. Totolyan¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

RISK FACTORS AND PREVALENCE OF STROKES IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Received 12.05.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Introduction. Numerous data on increased risk of stroke in people with multiple sclerosis (MS) needs clarification in view of shared pathogenesis and immunotherapy risks.

The **objective** was to assess risk factors, prevalence and misdiagnosis of stroke in MS patients for future prevention optimization.

Methods and materials. Cross-sectional retrospective study of risk factors, prevalence and misdiagnosis of stroke in cohort of 563 MS patients aged 40 years and older.

Results. The cohort under study was representative in terms of gender ratio and MS variants. Stroke rate established as 1.78 % in MS type and gender representative cohort. Ischemic stroke was in 9/10 cases and ischemic venous stroke with hemorrhage in 1/10. Stroke misdiagnosis at MS first presentation estimated as 1.95 %. Stroke risk factors seems to be less prevalent in MS cohort compared to general population, with ischemic heart disease (OR = 23.9) and arterial hypertension (OR = 7.2) as most significant risk indicators.

Conclusion. Stroke prevalence in MS patients may be lower than that in general population. Low rate of arterial hypertension (25.4 %), ischemic heart disease (3.4 %), smoking (10.7 %), diabetes mellitus (3.2 %), and obesity (9.1 %) may influence stroke low rate in MS. Arterial hypertension and ischemic heart disease are the most significant stroke risk factors in MS.

Keywords: multiple sclerosis, stroke, stroke risk factors

For citation: Kiryanov Yu. M., Lebedev V. M., Totolyan N. A. Risk factors and prevalence of strokes in patients with multiple sclerosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(2):62–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-62-72>.

* **Corresponding author:** Yuriy M. Kiryanov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dontwritehere@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросам риска инсультов у пациентов с рассеянным склерозом (РС) в последние годы посвящено много публикаций, включая данные систематических обзоров и метаанализов [1–7]. Исходно это было связано с клиническими наблюдениями и предположением, что инсульты, как ишемические, так и геморрагические, встречаются при РС существенно чаще, чем в общей популяции [2, 4–7]. Большинство современных исследований это подтверждают, однако результаты весьма неоднородны, включая исследуемые показатели, и не позволяют сделать однозначные выводы. Обсуждается роль аутоиммунного воспаления и нейровоспаления, характерных для РС, которые могут служить дополнительными патогенетическими факторами развития инсультов у больных с РС [2, 8–11]. Особое место в публикациях занимают возможные риски сосудистых церебральных осложнений, связанные с терапией РС. Некоторые препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) или глюкокортикостероиды, используемые для купирования обострений, могут увеличивать риски артериальной гипертензии и инсульта [11, 12], FDA drug safety announcement 11-29-2018. Вместе с тем, крайне мало данных о частоте общеизвестных факторов риска развития инсульта в популяциях пациентов с РС, знание которой способствовало бы как лучшему пониманию причин цереброваскулярных осложнений при РС, так и принятию решений по выбору терапии ПИТРС. Еще одним актуальным аспектом проблемы инсультов при РС являются ошибки диагностики [13, 14]. Первое клиническое обострение РС может быть ошибочно расценено как инсульт, особенно у пациентов старших возрастных групп и с сопутствующими факторами риска инсульта. Это приводит к поздней диагностике РС и к позднему началу терапии ПИТРС, поскольку интервал между первым и последующими обострениями РС может составлять несколько лет. С другой стороны, гипердиагностика РС и ошибочное назначение иммунотерапии представляют не менее серьезную проблему.

В мультицентровом исследовании с участием четырех специализированных академических центров анализ случаев ошибочной диагностики РС в общеневрологической практике показал, что пациенты ошибочно получали специфичную для РС иммунотерапию от 1 до 20 лет. Почти в $\frac{1}{3}$ из этих случаев ошибочный диагноз РС был установлен пациентам с церебральной сосудистой патологией [13]. Ошибки диагностики вероятны в случаях заболеваний, при которых нередкими клиническими проявлениями бывают инсульты или инсультоподобные эпизоды, напоминающие обострения РС, а при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга многоочаговый паттерн может включать сочетание МРТ-критериев РС и признаков сосудистой патологии, что затрудняет трактовку нейровизуализационной картины радиологами и отражает объективные трудности диагностики. К этой категории заболеваний, в определенных ситуациях «имитаторов» РС, можно отнести церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с инсультами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ), первичный и вторичный антифосфолипидный синдром (АФЛС) и некоторые другие состояния, для клинической картины которых характерны инсульты [15]. Уточнение распространенности факторов риска инсультов, частоты развития инсультов у пациентов с РС, а также ошибок диагностики представляется по-прежнему актуальной задачей в условиях роста заболеваемости РС, а также расширения спектра и ранних показаний для иммуносупрессивной терапии РС [15].

Цель исследования — определить показатели факторов риска и частоты инсультов, а также ошибочной их диагностики у пациентов с рассеянным склерозом в смешанной когорте с вероятностными возрастными рисками для оптимизации диагностики и определения необходимости профилактических мероприятий.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Кросс-секционное ретроспективное когортное исследование выполнено с использованием

объединенных данных двух когорт пациентов с рассеянным склерозом, установленным и подтвержденным согласно международным диагностическим критериям W. I. McDonald 2017 [16]. Критериями включения в исследование были: 1) достоверный диагноз РС [16]; 2) первичная медицинская документация содержит демографические данные пациента, даты первых клинических проявлений и подтверждения диагноза РС, данные о неврологических проявлениях обострений, терапии ПИТРС, коморбидности и сосудистых факторах риска; 3) возраст обследуемых 40 лет и старше. Критерием невключения было несоответствие любому из критериев включения в исследование. Исследование выполнялось в период 2019–2023 гг. включительно, в двух референтных центрах со специализацией в области рассеянного склероза: в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ (ПСПбГМУ) и ФГБУН ИМЧ им. Н. П. Бехтерева РАН (ИМЧ РАН). Для сбора и анализа данных медицинской документации было получено одобрение локальных комитетов по этике.

Возрастной ценз обследуемых был определен с учетом известных данных о распределении по возрастным категориям случаев инсульта в популяции [17]. Таким образом, обследование проводилось в когорте больных РС с более высокой вероятностью цереброваскулярных заболеваний, что определялось задачами последующего анализа, не вошедшего в данное исследование. Суммарный анализ включал данные обследования 563 больных РС из двух когорт. Первая когорта, численностью 270 человек, обследованных в ПСПбГМУ, состояла из жителей мегаполиса (Санкт-Петербург), вторая, 293 человека, обследованных в ИМЧ РАН — представляла преимущественно пациентов из разных географических регионов России, различающихся по климатическим и экологическим условиям проживания, а также по этническому составу. Таким образом, суммарно в обследуемой смешанной когорте был представлен широкий спектр известных и вероятных факторов, формирующих риски и особенности развития исследуемых заболеваний. Обследование в референс-центрах, которые имеют большой и многолетний опыт участия в международных клинических исследованиях в области РС, обеспечивало оптимальный уровень достоверности информации, оно включало документированное подтверждение подробных медицинских данных, в том числе различных факторов риска и сопутствующих заболеваний. Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета SPSS 26.0. Количественные показатели представлены в виде медианы и квартилей [Q1 и Q3]. Категориальные переменные представлены количеством (N) и процентной долей категорий (%), сравнение долей проводили с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Для оценки риска встречаемости категориальных

дихотомических переменных были рассчитаны отношения шансов (OR) с 95 % доверительными интервалами (ДИ). При выполнении статистического анализа критический уровень значимости был равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Демографические и клинические данные обследованных лиц представлены в табл. 1.

Распределение по полу пациентов с РС было характерным для этого заболевания: обследовано 165 мужчин и 398 женщин, соотношение мужчин и женщин составило 1:2,4, что характерно для РС и отражает репрезентативность исследуемой когорты в целом. Возраст первых клинических проявлений был несколько выше, чем принято считать, медиана составила 37,0 лет. Более половины случаев составили пациенты с ремиттирующим течением заболевания (РРС) — 315 человек (56,0 %). Более поздняя стадия болезни, с вторичным прогрессированием РС (ВПРС), диагностирована у 187 пациентов (33,2 %). Первично-прогрессирующий вариант течения (ППРС) наблюдался у 61 пациента (10,8 %), что в целом соответствует современным популяционным исследованиям [18]. Таким образом, по представленным общим клинико-демографическим характеристикам обследованную когорту можно считать в целом типичной для РС.

Группа пациентов с РС, перенесших инсульт, составила 10 человек, что соответствует распространенности инсульта в нашей когорте 1,78 %. Соотношение мужчин (n = 3) и женщин (n = 7) в этой группе составило 1 к 2,33, что статистически не отличалось от соответствующего показателя в общей обследованной когорте пациентов с РС. У 3 (30,0 %) пациентов с РС, перенесших инсульт, было ремиттирующее течение (РРС), у 7 (70,0 %) — вторично-прогрессирующее (ВПРС), соответствующее более поздним патофизиологическим стадиям болезни при большей ее длительности. Средний возраст на момент развития инсульта у пациентов с РС составил 52,7 лет. В большинстве случаев инсульты были ишемическими — у 9 из 10 больных, в одном случае венозный инсульт типично сопровождался как зоной ишемии, так и вторичными гемorragиями. Повторные инсульты развились в 2 наблюдениях. Клинико-демографические показатели группы пациентов с РС, у которых развился инсульт, представлены в табл. 2.

Из 10 больных с РС, перенесших инсульт, у 9 были нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Указания на патогенетический вариант инсульта не всегда были доступны из первичной документации, однако в большинстве случаев они предположительно были атеротромботическими с учетом коморбидности, и в 2 из 9 случаев у пациентов с аритмиями указан кардиоэмболический вариант. В 1 случае у молодой пациентки

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов с рассеянным склерозом

Table 1

Demographic and clinical characteristics of patients with multiple sclerosis

Признак	Женщины	Мужчины	Вся группа
Пол, n (%)	398 (70,7 %)	165 (29,2 %)	563 (100 %)
Возраст, лет медиана [Q1 – Q3]	48,5 [44,0 – 55,0]	48,0 [42,0 – 54,0]	48,0 [43,0 – 55,0]
Возраст клинического дебюта, лет медиана [Q1 – Q3]	38,0 [29,0 – 44,0]	36,0 [30,0 – 42,0]	37,0 [29,0 – 44,0]
РРС, n (%)	234 (58,8 %)	81 (49,1 %)	315 (56,0 %)
ВПРС, n (%)	129 (32,4 %)	58 (35,2 %)	187 (33,2 %)
ППРС, n (%)	35 (8,8 %)	26 (15,8 %)	61 (10,8 %)

Примечание: РРС – ремиттирующий рассеянный склероз; ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз.

Таблица 2

Характеристики пациентов с рассеянным склерозом (РС), у которых развился инсульт, n=10

Table 2

Characteristics of patients with multiple sclerosis (MS) who developed a stroke, n=10

№	Пол	Тип течения РС	Длительность РС на момент развития инсульта, лет	Возраст на момент развития инсульта, лет	Тип инсульта	Факторы риска инсульта*	ПИТРС	
1	ж	ВПРС	4	51	Ишемический	АГ, курение, АИТ	Интерферон-b	
2	ж	ВПРС	7	54	Ишемический	АГ, курение	Интерферон-b	
3	ж	ВПРС	20**	67, 69, 71	Ишемический (ВББ, СМА)	АГ, ИБС, аритмия, СД, дислипидемия, мигрень, АИТ	–	
4	ж	РРС	6	53	Ишемический (СМА)	АГ, курение, ожирение, дислипидемия	Глатирамера ацетат	
5	м	РРС	33	52	Ишемический (тромбоз ВСА)	–	Интерферон-b	
6	м	ВПРС	8	60	Ишемический (тромбоэмболия ЗМА)	ИБС (ОИМ), аритмия, дислипидемия	Алемтузумаб	
7	ж	ВПРС	15	60	Ишемический (ВББ)	АГ, ИБС	–	Гепатит В
8	м	ВПРС	14	55	Ишемический (тромбоэмболия СМА + ВББ)	АГ, ИБС (ОИМ), аневризма бифуркации ОСА	Митоксантрон	
9	ж	ВПРС	– 3**	32, 35	Ишемический (СМА, ВББ)	–	–	Исключали ЦАДАСИЛ
10	ж	РРС	21	43	Венозный (ишемия + геморрагии)	–	Глатирамера ацетат	

Примечание: * – некоторые факторы риска инсульта считаются спорными (мигрень, аутоиммунный тиреоидит), однако они включены в связи с дифференциально-диагностическим алгоритмом; ** – длительность проявлений РС на момент первого инсульта; АГ – артериальная гипертензия; АИТ – аутоиммунный тиреоидит; ВББ – вертебрально-базиллярный бассейн; ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ВСА – внутренняя сонная артерия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОСА – общая сонная артерия; ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; РРС – ремиттирующий рассеянный склероз; СД – сахарный диабет; СМА – средняя мозговая артерия; ЦАДАСИЛ – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией.

Таблица 3

Факторы риска инсульта в группах пациентов с рассеянным склерозом

Table 3

Stroke risk factors in MS patient's groups

Фактор риска	Пациенты с РС без инсульта (N = 553), N (%)	Пациенты с РС, перенесшие инсульт (N = 10), N (%)	Общая группа пациентов с РС (N = 563), N (%)	Точный критерий Фишера P=OR (95 % ДИ)
Артериальная гипертензия	136 (24,6 %)	7 (70,0 %)	143 (25,4 %)	P = 0,004 OR = 7,2 (1,8 – 28,1)
Ишемическая болезнь сердца	15 (2,7 %)	4 (40,0 %)	19 (3,4 %)	P < 0,0001 OR = 23,9 (6,1 – 93,7)
Хроническая сердечная недостаточность	6 (1,1 %)	–	6 (1,1 %)	P = 1,000
Аритмии	23 (4,2 %)	2 (20,0 %)	25 (4,4 %)	P = 0,068
Курение	57 (10,3 %)	3 (30,0 %)	60 (10,7 %)	P = 0,081
Дислипидемии	84 (15,2 %)	3 (30,0 %)	87 (15,5 %)	P = 0,190
Ожирение	50 (9,0 %)	1 (10,0 %)	51 (9,1 %)	P = 1,000
Сахарный диабет, II тип	16 (2,9 %)	–	16 (2,8 %)	P = 1,000
Сахарный диабет, I тип*	2 (0,4 %)	–	2 (0,4 %)	P = 1,000
Аутоиммунный тиреоидит*	57 (10,3 %)	2 (20,0 %)	59 (10,5 %)	P = 0,282
Мигрень без ауры*	24 (4,3 %)	–	24 (4,3 %)	P = 1,000
Мигрень с аурой*	2 (0,4 %)	1 (10,0 %)	3 (0,5 %)	P = 1,000

* – представленные коморбидные заболевания включены либо как возможные факторы риска инсульта, либо для уточнения фактора риска (варианты диабета и мигрени).

43 лет развился неуточненный венозный инсульт с ишемией и вторичными гемorragиями без указания в медицинских документах на известные факторы риска венозных инсультов.

Частота модифицируемых факторов риска инсульта у пациентов с РС представлена в табл. 3. В группе пациентов с РС, перенесших инсульт, наиболее частым фактором риска инсульта была артериальная гипертензия – у 7/10 (70,0 %), что существенно выше, чем у пациентов с РС без инсульта: OR = 7,2 (95 % ДИ: 1,8 – 28,1). Следующий по частоте фактор риска – ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 4/10 (40,0 %), но в сравнении с больными РС без инсульта этот фактор был наиболее значимым: OR = 23,9 (95 % ДИ: 6,1 – 93,7). ИБС сопровождалась развитием инфаркта миокарда у 2 мужчин (20,0 %) и аритмией у 2/10 (20,0 %) пациентов. Курение было фактором риска у 3 женщин (30,0 %), дислипидемия у 3/10 (30,0 %) пациентов, ожирение у 1/10 (10,0 %) пациентов. Сопутствующие заболевания, которые рассматривают как возможные факторы риска инсульта, включали аутоиммунный тиреоидит у 2/10 (20,0 %) человек.

У 2 пациенток развились повторные инсульты. В 1 случае женщина с большой длительностью РС и умеренным уровнем инвалидизации перенесла 3 нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу: 2 в вертебрально-базиллярном и один в каротидном бассейнах, с вероятностью тромбоза. У нее имели место сочетанные риски, включавшие несколько сосудистых и не-

сколько дисметаболических факторов (пациентка 3 в табл. 2). Это была единственная пациентка, у которой инсульты развились относительно поздно – в 69 лет, 71 и 73 года. Второй случай был сложным для диагностики, поскольку исходно у молодой женщины в возрасте 32 лет в отсутствие общеизвестных факторов риска развился ишемический инсульт, за 3 года до первых симптомов РС, в связи с чем у нее исключали ЦАДАСИЛ, однако генетический анализ и данные МРТ не подтвердили этот диагноз. Повторный инсульт у этой пациентки в другом сосудистом бассейне развился спустя 3 года, когда РС уже был выявлен клинически и подтвержден критерияльно, включая типичные очаги в спинном мозге по данным МРТ (что в целом нехарактерно для сосудистых заболеваний нервной системы) и наличие олигоклональных иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости.

При сравнении показателей факторов риска инсульта в общей группе пациентов с РС и у пациентов с РС, перенесших инсульт, выявлены различия (табл. 3).

Значимость анализируемых факторов, повышающих вероятность развития инсульта, доказана и хорошо известна. В нашем исследовании в связи с низкой частотой инсультов в когорте пациентов с РС трудно убедительно оценить реальное значение каждого из этих факторов. Тем не менее, в группе пациентов с РС, перенесших инсульт, по сравнению с пациентами РС без инсульта, с большей частотой встречались сосудистые факторы

риска: артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Также часто зарегистрированы дислипидемии и фактор курения.

В общей когорте 563 пациентов с РС обращает на себя внимание невысокая частота сердечно-сосудистых факторов риска, а именно: артериальной гипертензии — у 25,4 % пациентов, ИБС — 3,4 %, ожирения — 9,1 %, сахарного диабета (I + II типов) — 3,2 % и курения — 10,7 %. Эти особенности могут быть связаны с низкой частотой инсультов у пациентов с РС.

Кроме риска развития инсультов, другого рода проблемы могут отрицательно повлиять на тяжесть и сроки нарастания инвалидизации у больных РС, а именно — ошибки диагностики инсультов. В нашей когорте пациентов с РС сравнительно часто первое клиническое обострение (первый эпизод неврологической дисфункции) был ошибочно диагностирован как инсульт: в 11 случаях из 563 (1,95 %), причем большинству пациентов выполняли компьютерную томографию с целью уточнения характера заболевания. У пациентов с уже установленным диагнозом РС при повторных обострениях ошибочная диагностика инсульта отмечена в 4 случаях (0,71 %). Если в дебюте РС диагностические ошибки отчасти могли быть связаны с недостаточным опытом диагностики демиелинизирующего процесса, то при уже установленном РС обострения, которые были расценены как инсульт, проявлялись быстрым развитием симптомов, синдромально сходных с территориальными инсультами. У всех этих пациентов впоследствии инсульт не был подтвержден анализом клинической картины и данными нейровизуализации.

Вопросы сердечно-сосудистой коморбидности при рассеянном склерозе, включая инсульты, являются предметом ряда исследований последних лет. В большинстве публикаций обсуждаются данные о более высокой частоте инсультов при рассеянном склерозе по сравнению с общей популяцией [1–4]. Для Российской популяции эта тема, практически не освещенная в научной печати, безусловно, является не менее актуальной по ряду причин. Во-первых, развитие инсульта у пациента с обострениями РС может представлять диагностическую проблему из-за возможного сходства симптомов нарушения мозгового кровообращения с симптомами обострения РС. А упущенное для диагностики инсульта время влечет за собой потенциально драматическое усиление необратимой инвалидизации на фоне такого инвалидизирующего заболевания, как РС. Во-вторых, ошибки дифференциальной диагностики демиелинизирующего и сосудистого процесса на этапе первого клинического эпизода также чреваты либо отложенным началом терапии ПИТРС, если не диагностирован РС, либо необоснованным назначением ПИТРС при ошибочной диагностике РС в случаях церебральных васкулопатий, например, ЦАДАСИЛ. В-третьих, учитывая,

что сосудистая коморбидность у пациентов с РС увеличивает риски его неблагоприятного течения [19], необходимо представление о ее реальной частоте для планирования профилактических мероприятий. В-четвертых, необходимо понимание рисков и причин цереброваскулярных заболеваний у больных РС, включая факторы риска, которые могут быть модифицированы.

Анализируемая нами объединенная когорта имеет преимущества с точки зрения репрезентативности полученных данных. Она представлена в равной степени как жителями мегаполиса, так и лицами, проживающими в регионах, существенно отличающихся по климатогеографическим, экологическим и социально-медицинским условиям. Также полученные в ходе исследования данные отражают углубленный анализ медицинских документов и анамнеза, поскольку пациенты исходно обследовались в референтных центрах РС с целью уточнения диагноза, определения показаний и рисков назначения иммуносупрессивной терапии ПИТРС, либо для отбора в клинические исследования. Эти цели диктовали необходимость учета возможных факторов риска и коморбидности. Ограничением полученных в нашем исследовании данных может быть вероятность ошибок, связанных с низкой частотой исследуемых параметров в относительно небольшой когорте больных РС.

Частота развития инсульта у пациентов с рассеянным склерозом. В результате анализа данных 563 пациентов с РС выявлено 13 подтвержденных случаев острого нарушения мозгового кровообращения у 10 пациентов. Распространенность инсультов у пациентов с РС в обследованной нами объединенной когорте оказалась невысокой и составила 1,78 %. В основном инсульты развивались при большой длительности демиелинизирующего заболевания, возраст на момент инсульта у $\frac{8}{10}$ (80,0 %) пациентов варьировал от 51 до 71 года. У $\frac{7}{10}$ (70,0 %) пациентов было вторично-прогрессирующее течение РС. Полученные нами данные о низкой частоте инсультов у больных РС и о развитии их при большой длительности заболевания не согласуются с большинством публикаций. В одном из первых крупных исследований на основе датского регистра РС [5] частота инсультов при РС была выше, чем в популяции, особенно у пациентов молодой и средневозрастной групп, в первые годы после установления диагноза РС. В более позднем исследовании, на основе шведского регистра [6], также выявлена более высокая частота инсультов у пациентов с РС, особенно вскоре после подтверждения диагноза РС, хотя авторы с осторожностью интерпретируют полученные результаты относительно ранних сроков развития инсульта, обсуждая риски системной ошибки. Авторы опубликованного в 2023 г. критического обзора литературы [7] оценили ряд наблюдательных исследований, в которых также показано, что

инсульт у пациентов с РС встречается чаще, чем в общей популяции. В обзоре подчеркивается, что с учетом инвалидизирующего характера обоих заболеваний необходимо исследование причин повышенной частоты инсультов у пациентов с РС для разработки профилактических мероприятий. При этом в ряде работ обсуждается возможная общность и однонаправленность механизмов, участвующих как в патогенезе РС, так и в рисках инсульта, включая различные аспекты воспаления и эндотелиальную дисфункцию [2]. Для РС воспаление и нейровоспаление признаны основными процессами, которые определяют не только хроническое течение и прогрессирование болезни, но и мишени для терапии [20, 21]. Роль нейровоспаления при инсультах активно исследуется в последние годы [8–10, 22, 23], и общность нейровоспалительных механизмов сосудистого и демиелинизирующего заболеваний может стать отправной точкой для разработки новых подходов к терапии. В подтверждение перспективности этого направления можно отметить, что в ряде исследований анализируется возможное влияние одобренной терапии ПИТРС на цереброваскулярные риски [11, 24]. Кроме того, препараты для лечения РС, например, натализумаб и финголимод, исследуются по другим показаниям, в частности, для терапии инсульта [25–27].

Анализ соотношения распространенности инсульта у пациентов с РС по сравнению с общей популяцией в Российской Федерации (РФ) затруднителен. Это связано с рядом причин, одна из которых — отсутствие в открытых источниках данных о распространенности инсультов в РФ, поскольку этот показатель используется в основном для оценки бремени заболеваний с хроническим, пожизненным течением. В отчетной статистической документации и публикациях в РФ используются показатели, более актуальные для инсульта как ургентной патологии с потенциально высоким уровнем инвалидизации и смертности, включая данные о заболеваемости, смертности и исходах по степени инвалидизации, что отражено в Клинических рекомендациях Минздрава России «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых», 2021 [28]. Работ, в которых анализировался наиболее простой, «скрининговый» показатель распространенности инсульта у пациентов с РС, немного, но и в них частота инсульта существенно выше, чем в нашем исследовании. Так, например, по международным статистическим данным распространенность инсульта в США составляет 3,3 % [29], а при сравнении показателей заболеваемости инсультом между США и РФ, по данным системного анализа Global Burden of Disease Study, 2019 [30] в США она составляет 64–100,5, а в РФ — 196,2–218,3 на 100 000 населения, что определенно превышает показатели США. Приведенные данные косвенно свидетельствуют о том, что и распро-

страненность инсультов в РФ может быть выше, чем в США. Таким образом, невысокая частота инсультов у пациентов с РС в нашем исследовании не согласуется с большинством опубликованных данных, и, следовательно, требует углубленного анализа причин, среди которых могут быть как ограничения, связанные с возрастными различиями популяций, так и различия в частоте и влиянии факторов риска развития инсульта.

Факторы риска развития инсульта у пациентов с рассеянным склерозом. В группе 10 пациентов с РС, перенесших инсульт, частота потенциально модифицируемых факторов риска инсульта была высокой. Артериальная гипертензия имела место в 70,0 % случаев, ишемическая болезнь сердца в 40,0 %, дислипидемии в 30,0 %. Длительное курение в этой группе также было фактором риска у 30,0 % пациентов. Данные, представленные на малом количестве наших наблюдений, тем не менее, сходны по частоте этих факторов риска с результатами крупных исследований в группах лиц, перенесших инсульт [31]. Напротив, другие известные факторы риска инсульта у пациентов с РС, перенесших инсульт, наблюдались редко: ожирение в 1 случае (10,0 %) и сахарный диабет в 1 случае (10,0 %). В целом же наши данные не только согласуются с данными исследований ряда факторов риска инсульта (у лиц, перенесших инсульт) в общей популяции, но и отражают несомненную значимость этих факторов для больных рассеянным склерозом.

При анализе факторов риска в группе больных РС, у которых не было инсульта (553 человека), их частота оказалась невысокой, а именно: артериальная гипертензия наблюдалась в 24,6 % случаев, ИБС — в 2,7 %, курение — в 10,3 %, дислипидемии в 15,2 %, ожирение — в 9,0 %, сахарный диабет I и II типов — в 3,3 %. Сравнение с данными в популяции в РФ затруднительно в связи с их неоднородностью: в одних исследованиях анализируемые факторы не идентичны тем, которые учитывались в нашей когорте (например, из аритмий учитывалась только фибрилляция предсердий, или аритмии в комбинации с ИБС, или различные лабораторные показатели дислипидемий, нарушений углеводного обмена) [32]; в других исследованиях проводился анализ в определенных возрастных и гендерных подгруппах [32, 33]. Так, при исследовании большой когорты жителей мегаполиса в возрасте от 40 до 59 лет распределение факторов риска цереброваскулярных заболеваний было следующим: артериальная гипертензия у женщин и мужчин наблюдалась в 45,0 и 48,1 % случаев соответственно, ИБС — в 7,7 и 5,0 %, курение — в 25,9 % и 40,4 % соответственно, дислипидемии (за счет холестерина) в 43,2 % и 32,7 % соответственно, ожирение — в 34,1 % и 28,2 % соответственно, сахарный диабет II типа — в 2,7 % и 3,8 % соответственно [32]. Эти показатели, несмотря на невозможность статистиче-

ского сравнения с нашей когортой пациентов с РС, в целом демонстрируют более высокий уровень частоты некоторых сосудистых, поведенческих и метаболических факторов риска инсультов в популяции, близкой по демографическим показателям к исследуемой нами когорте. Та же тенденция по ряду показателей выявлена для групп пациентов с РС и инсультом с одной стороны (табл. 3) и лиц с инсультом (без РС) — с другой [33]. А именно, в группе 247 мужчин в возрасте 45–74 лет, перенесших ишемический инсульт, частота факторов риска была следующей: артериальная гипертензия 97,2 %; ИБС 27,9 %; курение 43,8 %; сахарный диабет II типа 27,5 %; дислипидемия 80,6 %; ожирение 41,3 %. Анализ причин вероятных различий частоты факторов риска инсульта у пациентов с РС и в общей популяции возможен только при проведении соответствующего прямого сравнительного клинико-эпидемиологического исследования. Если предположить, что частота модифицируемых факторов риска инсульта у пациентов с РС по разным причинам действительно ниже, чем в сравнимой по демографическим показателям популяции, то это отчасти может объяснить, почему и показатель частоты инсультов у пациентов с РС более низкий.

Некоторым факторам риска, традиционным для цереброваскулярных заболеваний, в последние годы посвящено немало исследований в когортах пациентов с РС, включая данные, анализируемые в крупных клинических исследованиях [19]. О негативном влиянии как на риски развития РС, так и на риски его неблагоприятного течения, неоднократно получены доказательства для таких факторов, как артериальная гипертензия и курение. Существенно повышает риск развития РС ожирение в пубертатном возрасте [34]. Большое внимание уделяется вопросам возрастания рисков при взаимодействии потенциально модифицируемых сосудистых, метаболических и средовых факторов с генетическими факторами предрасположенности к РС [34]. Таким образом, проблема факторов риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний по результатам многих исследований демонстрирует общность с проблемами риска развития и прогрессирования РС, что подтверждает актуальность дальнейших исследований в этой области с позиций как фундаментальной, так и практической медицины.

Ошибочная диагностика инсультов. В тех случаях, когда инсульты представляют лишь часть спектра клинических проявлений цереброваскулярного заболевания, особенно с поражением мелких сосудов и соответствующими изменениями на МРТ, они могут быть ошибочно интерпретированы как проявления РС. По данным мультицентрового исследования с участием четырех академических центров со специализацией в области РС было показано, что в 29 % случаев ошибочной диагностики

РС имели место цереброваскулярные заболевания: мигрень (в том числе в комбинации с другим заболеванием), неэмболические инсульты, ЦАДА-СИЛ, болезнь мойя-мойя, болезнь Бехчета, цереброваскулярная болезнь с поражением мелких сосудов [13]. В нашей когорте подобных ошибок не ожидалось в связи с критериями отбора только достоверных случаев РС, однако в реальной клинической практике это представляет не частую, но потенциально неблагоприятную ситуацию. По результатам нашего исследования мы могли оценить противоположную проблему — когда диагноз РС устанавливали с опозданием в связи с ошибочной трактовкой первого эпизода неврологической дисфункции как острого нарушения мозгового кровообращения. В нашей когорте больных РС первое клиническое обострение было ошибочно диагностировано как инсульт в 11 случаях (1,95 %), что повлекло за собой позднее начало терапии ПИ-ТРС. Проблема первого неврологического эпизода, расцененного как инсульт, состоит в последующей поздней диагностике РС (нередко спустя несколько лет, после второго обострения) и позднем старте терапии. Это может ухудшать отдаленные исходы заболевания. Но даже при установленном диагнозе РС не исключена ошибочная диагностика инсульта при последующих обострениях как в связи с особенностями клинических проявлений, так и в связи с трудностями интерпретации данных МРТ. В наших наблюдениях таких случаев было 4 (0,71 %). С учетом современных требований по организации медицинской помощи при инсульте ошибочный диагноз инсульта при обострении РС является в определенной степени «благоприятной» ошибкой, поскольку комплекс требуемых мероприятий, включая нейровизуализацию, позволяет не только быстро исключить диагноз острого сосудистого эпизода, но и не пропустить инсульт, если он развился. В наших наблюдениях инсультов у 10 пациентов с РС трудности диагностики сосудистой патологии были лишь в 1 случае венозного инсульта.

ВЫВОДЫ

Распространенность инсультов у пациентов с рассеянным склерозом в возрастной группе старше 40 лет составила 1,78 %, что может быть ниже, чем в общей популяции.

Ошибочная диагностика инсульта при рассеянном склерозе наиболее вероятна при первых клинических проявлениях демиелинизирующего заболевания и составляет до 2 % всех клинических дебютов рассеянного склероза.

Модифицируемые факторы риска цереброваскулярных заболеваний у пациентов с рассеянным склерозом имеют невысокую частоту, включая артериальную гипертензию (25,4 %), ишемическую болезнь сердца (3,4 %), курение (10,7 %), сахарный диабет (3,2 %) и ожирение (9,1 %), что может влиять

на низкую частоту инсультов у пациентов с рассеянным склерозом.

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с пациентами без этих коморбидных состояний могут значимо повышать риск инсульта с отношением шансов 7,2 и 23,9 соответственно.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest

Соответствие нормам этики

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

Compliance with ethical principles

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

ЛИТЕРАТУРА

- Murtonen A., Kurki S., Hänninen K. et al. Common comorbidities and survival in MS: Risk for stroke, type 1 diabetes and infections // *Mult Scler Relat Disord.* – 2018. – Vol. 19. – P. 109–114. DOI: 10.1016/j.msard.2017.10.019. PMID: 29190573.
- Hong Y., Tang H. R., Ma M. et al. Multiple sclerosis and stroke: a systematic review and meta-analysis // *BMC Neurol.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 139. DOI: 10.1186/s12883-019-1366-7. PMID: 31234793; PMCID: PMC6591845.
- Yang F., Hu T., He K. et al. Multiple sclerosis and the risk of cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 861885. DOI: 10.3389/fimmu.2022.861885. PMID: 35371017; PMCID: PMC8964627.
- Schoeps V. A., Waubant E., Singh N. Stroke Outcomes and hyperacute treatment utilization in multiple sclerosis // *Mult Scler Relat Disord.* – 2023. – Vol. 69. – P. 104444. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104444. PMID: 36493560.
- Christiansen C. F., Christensen S., Farkas D. K. et al. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study // *Neuroepidemiology.* – 2010. – Vol. 35, № 4. – P. 267–274. DOI: 10.1159/000320245.
- Roshanifat H., Bahmanyar S., Hillert J. et al. Multiple sclerosis clinical course and cardiovascular disease risk – Swedish cohort study // *Eur J of Neurol.* 2014. – Vol. 21, № 11. – P. 1353–1388. DOI: 10.1111/ene.12518.
- Doskas T., Dardiotis E., Vavougiou G. D. et al. Stroke risk in multiple sclerosis. – P. a critical appraisal of the literature // *Int J Neurosci.* – 2023. – Vol. 133, № 10. – P. 1132–1152. DOI: 10.1080/00207454.2022.2056459. PMID: 35369835.
- Wang H., Zhang S., Xie L. et al. Neuroinflammation and peripheral immunity: Focus on ischemic stroke // *Int Immunopharmacol.* – 2023. – Vol. 120. – P. 110332. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110332. PMID: 37253316.
- Cao Y., Yue X., Jia M., Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 9, № 7. – P. e17986. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17986. PMID: 37519706; PMCID: PMC10372247.
- Coveney S., McCabe J. J., Murphy S. et al. Anti-inflammatory therapy for preventing stroke and other vascular events after ischaemic stroke or transient ischaemic attack // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. CD012825. DOI: 10.1002/14651858.CD012825.pub2. PMID: 32392374; PMCID: PMC7261652.
- Сиверцева С. А., Приленская А. М., Сиверцев М. Ю. и др. Риск развития ишемического инсульта у больных рассеянным склерозом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2018. – Т. 118, № 8, Вып. 2. – С. 88–94. DOI: 10.17116/jnevro201811808288. PMID: 30160674.
- D'haeseleer M., Cambron M., Vanopdenbosch L., De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis // *The Lancet Neurology.* – 2011. – Vol. 10, № 7. – P. 657–666. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70105-3.
- Solomon A. J., Bourdette D. N., Cross A. H. et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study // *Neurology.* – 2016. – Vol. 87, № 13. – P. 1393–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003152. PMID: 27581217; PMCID: PMC5047038.
- Solomon A. J., Naismith R. T., Cross A. H. Misdiagnosis of multiple sclerosis, Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice // *Neurology.* – 2019. – Vol. 92. – P. 26–33. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006583.
- Brownlee W. J., Hardy T. A., Fazekas F., Miller D. H. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10076. – P. 1336–1346. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.
- Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald Criteria // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Feigin V. L., Brainin M., Norrving B. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 // *Int J Stroke.* – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 18–29. DOI: 10.1177/17474930211065917. PMID: 34986727.
- Cree B. A. C., Oksenberg J. R., Hauser S. L. Multiple sclerosis: two decades of progress // *The Lancet Neurology.* – 2022. – Vol. 21, № 3. – P. 211–214. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00040-0.
- Неофидов Н. А., Тоголян Н. А., Шумилина М. В., Скоромец А. А., Евдошенко Е. П. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение рассеянного склероза (обзор литературы) // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* – 2019. – Т. 26, № 3. – С. 31–42. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-31-42.
- Yang J. H., Rempe T., Whitmire N. et al. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis // *Front. Neurol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 824926. DOI: 10.3389/fneur.2022.824926.
- Cree B. A. C., Hartung H. P., Barnett M. New drugs for multiple sclerosis: new treatment Algorithms // *Curr Opin Neurol.* – 2022. – Vol. 35. – P. 262–270. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001063.
- Alsbrook D. L., Di Napoli M., Bhatia K. et al. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2023. – Vol. 23, № 8. – P. 407–431. DOI: 10.1007/s11910-023-01282-2. PMID: 37395873; PMCID: PMC10544736.
- Zietz A., Gorey S., Kelly P. J. et al. Targeting inflammation to reduce recurrent stroke // *Int J Stroke.* – 2024. – Vol. 19, № 4. – P. 379–387. DOI: 10.1177/17474930231207777. PMID: 37800305.
- Sabidó M., Venkatesh S., Hayward B. et al. Subcutaneous Interferon-β1a does not increase the risk of stroke in

patients with multiple sclerosis: analysis of pooled clinical trials and post-marketing surveillance // *Adv Ther.* – 2018. – Vol. 35, № 11. – P. 2041–2053. DOI: 10.1007/s12325-018-0790-1. PMID: 30255416; PMCID: PMC6224000.

25. Elkind M. S. V., Veltkamp R., Montaner J. et al. Natalizumab in acute ischemic stroke (ACTION II). – P. A randomized, placebo-controlled trial // *Neurology.* – 2020. – Vol. 95, № 8. – P. e1091–e1104. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010038. PMID: 32591475; PMCID: PMC7668547.

26. Dang C., Lu Y., Li Q. et al. Efficacy of the sphingosine-1-phosphate receptor agonist fingolimod in animal models of stroke: an updated meta-analysis // *Int J Neurosci.* – 2021. – Vol. 131, № 1. – P. 85–94. DOI: 10.1080/00207454.2020.1733556. PMID: 32148137.

27. Bai P., Zhu R., Wang P. et al. The efficacy and safety of fingolimod plus standardized treatment versus standardized treatment alone for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis // *Pharmacol Res Perspect.* – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. e00972. DOI: 10.1002/prp2.972. PMID: 35585652; PMCID: PMC9117458.

28. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2?y-sclid=ltcwf8rgf3778660909 (accessed: 20.07.24).

29. Tsao C. W., Aday A. W., Almarazgo Z. I. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation.* – 2023. – Vol. 147, № 8. – P. e93–e621. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001123.

30. *GBD 2019 Stroke Collaborators.* Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Neurol.* – 2021. – Vol. 20, № 10. – P. 795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. PMID: 34487721; PMCID: PMC8443449.

31. Fan J., Li X., Yu X. et al. Global burden, risk factors analysis, and prediction study of ischemic stroke, 1990–2030 // *Neurology.* – 2023. – Vol. 101, № 2. – P. e137–e150. DOI: 10.1212/WNL.00000000000207387.

32. Гнедовская Е. В., Кравченко М. А., Прокопович М. Е. и др. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40–59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование) // *Анналы неврологии.* – 2016. – Т. 10, №3. – С. 11–18.

33. Максимова М. Ю., Сазонова В. Ю. Факторы риска, связанные с развитием основных подтипов ишемического инсульта, у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* – 2022. – Т. 122, № 12–2. – С. 5–11. DOI: 10.17116/jnevro20221221225

34. Hedström A. K., Hillert J., Brenner N. et al. DRB1-environment interactions in multiple sclerosis etiology. – P. results from two Swedish case-control studies // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2021. – Vol. 92, № 7. – P. 717–722. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325676. PMID: 33687974; PMCID: PMC8223646.

REFERENCES

1. Murtonen A., Kurki S., Hänninen K. et al. Common comorbidities and survival in MS: Risk for stroke, type 1 diabetes and infections. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;19:109–114. DOI: 10.1016/j.msard.2017.10.019. PMID: 29190573.

2. Hong Y., Tang H. R., Ma M. et al. Multiple sclerosis and stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2019;19(1):139. DOI: 10.1186/s12883-019-1366-7. PMID: 31234793; PMCID: PMC6591845.

3. Yang F., Hu T., He K. et al. Multiple sclerosis and the risk of cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2022;13:861885. DOI: 10.3389/fimmu.2022.861885. PMID: 35371017; PMCID: PMC8964627.

4. Schoeps V. A., Waubant E., Singh N. Stroke Outcomes and hyperacute treatment utilization in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;69:104444. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104444. PMID: 36493560.

5. Christiansen C. F., Christensen S., Farkas D. K. et al. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology.* 2010;35(4):267–274. DOI: 10.1159/000320245.

6. Roshanifefat H., Bahmanyar S., Hillert J. et al. Multiple sclerosis clinical course and cardiovascular disease risk – Swedish cohort study. *Eur J of Neurol.* 2014; 21(11):1353–1388. DOI: 10.1111/ene.12518.

7. Doskas T., Dardiotis E., Vavougiou G. D. et al. Stroke risk in multiple sclerosis: a critical appraisal of the literature. *Int J Neurosci.* 2023;133(10):1132–1152. DOI: 10.1080/00207454.2022.2056459. PMID: 35369835.

8. Wang H., Zhang S., Xie L. et al. Neuroinflammation and peripheral immunity: Focus on ischemic stroke. *Int Immunopharmacol.* 2023;120:110332. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110332. PMID: 37253316.

9. Cao Y., Yue X., Jia M., Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke. *Heliyon.* 2023;9(7):e17986. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17986. PMID: 37519706; PMCID: PMC10372247.

10. Coveney S., McCabe J. J., Murphy S. et al. Anti-inflammatory therapy for preventing stroke and other vascular events after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD012825. DOI: 10.1002/14651858.CD012825.pub2. PMID: 32392374; PMCID: PMC7261652.

11. Sivertseva S. A., Prilenskaya A. M., Sivertsev M. Y. et al. The risk of ischemic stroke in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov.* 2018;118(8 Iss. 2):88–94. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811808288. PMID: 30160674.

12. D’haeseleer M., Cambron M., Vanopdenbosch L., De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2011;10(7):657–666. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70105-3.

13. Solomon A. J., Bourdette D. N., Cross A. H. et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology.* 2016;87(13):1393–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003152. PMID: 27581217; PMCID: PMC5047038.

14. Solomon A. J., Naismith R. T., Cross A. H. Misdiagnosis of multiple sclerosis, Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology.* 2019;92:26–33. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006583.

15. Brownlee W. J., Hardy T. A., Fazekas F., Miller D. H. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336–1346. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.

16. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald Criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

17. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke.* 2022;17(1):18–29. DOI: 10.1177/17474930211065917. PMID: 34986727.

18. Cree B. A. C., Oksenberg J. R., Hauser S. L. Multiple sclerosis: two decades of progress. *The Lancet Neurology.* 2022;21(3):211–214. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00040-0.

19. Neofidov N. A., Totolyan N. A., Shumilina M. V., Skoromets A. A., Evdoshenko E. P The effect of cardiovascu-

- lar diseases on the course of multiple sclerosis (review of literature). *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):31–42. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-31-42.
20. Yang J. H., Rempe T., Whitmire N. et al. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.* 2022; 13:824926. DOI: 10.3389/fneur.2022.824926.
21. Cree B. A. C., Hartung H. P., Barnett M. New drugs for multiple sclerosis: new treatment Algorithms. *Curr Opin Neurol.* 2022;35:262–270. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001063.
22. Alsbrook D. L., Di Napoli M., Bhatia K. et al. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(8):407–431. DOI: 10.1007/s11910-023-01282-2. PMID: 37395873; PMCID: PMC10544736.
23. Zietz A., Gorey S., Kelly P. J. et al. Targeting inflammation to reduce recurrent stroke. *Int J Stroke.* 2024;19(4):379–387. DOI: 10.1177/17474930231207777. PMID: 37800305.
24. Sabidó M., Venkatesh S., Hayward B. et al. Subcutaneous Interferon- β 1a does not increase the risk of stroke in patients with multiple sclerosis: analysis of pooled clinical trials and post-marketing surveillance. *Adv Ther.* 2018; 35(11):2041–2053. DOI: 10.1007/s12325-018-0790-1. PMID: 30255416; PMCID: PMC6224000.
25. Elkind M. S. V., Veltkamp R., Montaner J. et al. Natalizumab in acute ischemic stroke (ACTION II): A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2020;95(8):e1091–e1104. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010038. PMID: 32591475; PMCID: PMC7668547.
26. Dang C., Lu Y., Li Q. et al. Efficacy of the sphingosine-1-phosphate receptor agonist fingolimod in animal models of stroke: an updated meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2021;131(1):85–94. DOI: 10.1080/00207454.2020.1733556. PMID: 32148137.
27. Bai P., Zhu R., Wang P. et al. The efficacy and safety of fingolimod plus standardized treatment versus standardized treatment alone for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect.* 2022;10(3):e00972. DOI: 10.1002/prp2.972. PMID: 35585652; PMCID: PMC9117458.
28. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2?y-sclid=ltcqf8rgf3778660909 (accessed: 20.07.24).
29. Tsao C. W., Aday A. W., Almarzooq Z. I. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147(8):e93–e621. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001123.
30. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. PMID: 34487721; PMCID: PMC8443449.
31. Fan J., Li X., Yu X. et al. Global burden, risk factors analysis, and prediction study of ischemic stroke, 1990–2030. *Neurology.* 2023;101(2):e137–e150. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207387.
32. Gnedovskaya E. V., Kravchenko M. A., Prokopovich M. E. et al. Prevalence of the risk factors of cerebrovascular disorders in the capital city residents aged 40–59: a clinical and epidemiological study. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2016;10(4):11–19. (In Russ.). DOI: 10.17816/psaic13 .
33. Maksimova M. Yu., Sazonova V. Yu. Risk factors associated with the development of the main subtypes of ischemic stroke in men aged 45 to 74 years. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(12–2):5–11. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20221221225.
34. Hedström A. K., Hillert J., Brenner N. et al. DRB1-environment interactions in multiple sclerosis etiology: results from two Swedish case-control studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(7):717–722. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325676. PMID: 33687974; PMCID: PMC8223646.

Информация об авторах

Кирьянов Юрий Михайлович, врач-невролог высшей квалификационной категории, аспирант кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5601-5899; **Тоголян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203; **Лебедев Валерий Михайлович**, заведующий отделением неврологии, врач-невролог, младший научный сотрудник, Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3358-5768.

Information about authors

Kiryaynov Yuriy M., Neurologist of the Highest Qualification Category, Postgraduate Student of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5601-5899; **Totolyan Natalia A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-8203; **Lebedev Valeriy M.**, Head of the Department of Neurology, Neurologist, Junior Research Fellow, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3358-5768.