

## COVID-19 и рассеянный склероз: есть ли связь?

И.Е. Архипов<sup>1,2</sup>, А.И. Прокаева<sup>1,2,3</sup>, А.В. Затеев<sup>2</sup>, В.К. Козырева<sup>2</sup>, Д.С. Коробко<sup>1,2,3</sup>,  
Н.А. Малкова<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>3</sup> Институт «Международный томографический центр» СО РАН  
630090, Новосибирск, ул. Институтская, 3а

### Резюме

Рассеянный склероз (РС) является хроническим иммуноопосредованным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), в основе которого лежат воспалительная демиелинизация и нейродегенерация. За время пандемии COVID-19 сложилось мнение, что вирус оказывает влияние на течение иммунных процессов. Обсуждаются вопросы, изменилась ли частота аутоиммунных заболеваний, в том числе нервной системы, и их течение. Цель исследования – оценка клинико-эпидемиологических характеристик РС в период пандемии COVID-19 с 01.01.2020 до 01.01.2023 в г. Новосибирске. В процессе работы мы изучили заболеваемость РС и особенности клинической картины дебюта РС, связанного с инфекцией COVID-19. **Материал и методы.** В исследование включены 628 пациентов с РС, проживающих в г. Новосибирске, с дебютом заболевания в период до пандемии с 01.01.2017 до 31.12.2019 (341 человек) и во время пандемии с 01.01.2020 до 01.1.2023 (287 больных). **Результаты.** Рассчитаны показатели заболеваемости РС в г. Новосибирске, которые в 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 и 2020 гг. составили соответственно 7,1, 7,6, 6,4, 7,38, 6,92 и 3,2 на 100 тыс. населения. Средняя заболеваемость РС в исследуемый период до пандемии равнялась 7,03 на 100 тыс. населения, во время пандемии – 5,83 на 100 тыс. населения ( $p = 0,05$ ). При анализе ассоциации клинических проявлений дебюта РС с COVID-19 установлено, что у больных с инфекцией средней степени тяжести чаще, чем у пациентов с инфекцией легкой степени тяжести, наблюдались координаторные нарушения ( $p < 0,05$ ; отношение шансов 0,410, 95%-й доверительный интервал 0,162–1,035). Для пациентов с первично-прогрессирующим РС не показано статистически значимой корреляции клинических проявлений со степенью тяжести инфекции, однако отмечено преобладание многоочагового характера заболевания после более тяжелого течения COVID-19 (40 %). После первого клинического демиелинизирующего эпизода в группе пациентов с ремиттирующим РС шансы на полное восстановление у больных с легкой степенью течения инфекции в 2,8 раза выше, чем у пациентов с инфекцией, протекающей со средней степенью тяжести ( $p < 0,05$ ). **Выводы.** В результате проведенного исследования не выявлено влияния COVID-19 на изменение заболеваемости РС. В процессе анализа клинических особенностей РС в период пандемии установлено, что перенесенная инфекция COVID-19 может способствовать неблагоприятному течению РС с худшим восстановлением неврологического дефицита после эпизодов обострений, что ведет к накоплению инвалидизации пациентов.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, заболеваемость, дебют, обострение, COVID-19.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-15-00377).

**Автор для переписки:** Архипов И.Е., e-mail: sicvell739@list.ru

**Для цитирования:** Архипов И.Е., Прокаева А.И., Затеев А.В., Козырева В.К., Коробко Д.С., Малкова Н.А. COVID-19 и рассеянный склероз: есть ли связь? *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):7–14. doi: 10.18699/SSMJ20240101

## COVID-19 and multiple sclerosis: is there a connection?

I.E. Arkhipov<sup>1,2</sup>, A.I. Prokaeva<sup>1,2,3</sup>, A.V. Zateev<sup>2</sup>, V.K. Kozyreva<sup>2</sup>, D.S. Korobko<sup>1,2,3</sup>,  
N.A. Malkova<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital

630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia

630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

<sup>3</sup> International Tomography Center of SB RAS

630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

## Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic immune-mediated disease of the central nervous system, which is based on inflammatory demyelination and neurodegeneration. Over the course of the COVID-19 pandemic, there has been a perception that the virus has an effect on the course of immune processes. The questions of whether the frequency of autoimmune diseases, including the nervous system, and their course has changed have been discussed. Aim of the study was to assess the clinical and epidemiological characteristics of MS during the COVID-19 pandemic from 01.01.2020 to 01.01.2023 in Novosibirsk. In the course of our work, we studied the incidence of MS and the features of the clinical picture of the debut of MS associated with COVID-19 infection. **Material and methods.** The study included 628 patients with MS living in Novosibirsk with the onset of the disease in the period before the pandemic from 01.01.2017 to 12/31/2019 (341 patients) and during the pandemic from 01.01.2020 to 01.1.2023 (287 patients). **Results.** The incidence rates of MS in Novosibirsk were calculated, it was 7.1 7.6 6.4 7.38 6.92 and 3.2 per 100 thousand population in 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 and 2022, respectively. The average incidence of MS in the study period before the pandemic was 7.03 per 100 thousand population, during the pandemic – 5.83 per 100 thousand population (critical value of the Student's t-test = 1.972, with a significance level of  $\alpha = 0.05$ ). When analyzing the association of clinical manifestations of the onset of MS with COVID-19, it was found that coordination disorders were observed in patients with moderate infection more often than in patients with mild infection ( $p < 0.05$ ; odds ratio 0.410, 95% confidence interval 0.162–1.035). No statistically significant correlation of clinical manifestations with the severity of infection was shown for patients with primary progressive MS, however, the predominance of the multi-focal nature of disease after a more severe course of COVID-19 was noted (40 %). After the first clinical demyelinating episode in the group of patients with relapsing-remitting MS, the chances of complete recovery in patients with mild infection are 2.8 times higher than in patients with moderate infection ( $p < 0.05$ ). **Conclusions.** Thus, as a result of the conducted study, the effect of COVID-19 on the change in the incidence of MS was not revealed. In the process of analyzing the clinical features of MS during the pandemic, it was found that COVID-19 infection can contribute to an unfavorable course of MS with worse recovery of neurological deficits after episodes of exacerbations, which leads to the accumulation of disability of patients.

**Key words:** multiple sclerosis, incidence, onset, exacerbation, COVID-19.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00377).

**Correspondence author:** Arkhipov I.E., e-mail: sicvel1739@list.ru

**Citation:** Arkhipov I.E., Prokaeva A.I., Zateev A.V., Kozyreva V.K., Korobko D.S., Malkova N.A. COVID-19 and multiple sclerosis: is there a connection? *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):7–14. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240101

## Введение

Рассеянный склероз (РС) является хроническим воспалительным демиелинизирующим нейродегенеративным заболеванием ЦНС и наиболее частой причиной инвалидизации лиц молодого возраста после травматических повреждений [1]. В последние десятилетия во всем мире наблюдается увеличение количества больных с РС, что связано как с улучшением диагностики, повышением возможностей патогенетической и симптоматической терапии, так и с истинным ростом заболеваемости. По данным Атласа международной ассоциации РС, число пациентов с РС во всем мире увеличилось с 2,3 млн человек в 2013 г. до 2,9 млн человек в 2023 г. [2].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что коронавирусная инфекция может быть связана с РС. Ранние исследования показали наличие коронавирусаподобных частиц у пациентов с РС в сыворотке крови [3]. Позднее этот вывод был подтвержден исследованием, в ходе которого РНК коронавируса человека (HCV) 229E обнаружена в тканях ЦНС больных РС [4]. Присутствие РНК HCV и антител к HCV в спинномозговой жидкости также обнаружено у пациентов с РС, что подтверждает инфекцию ЦНС после коронавирусной инфекции [5]. Помимо непосредственного эффекта вирусной инфекции, ее латентная фаза сопровождается реактивацией активности вируса, что приводит к лизису олигодендроци-

тов с развитием демиелинизации. Следовательно, нельзя исключать возможность развития РС вследствие долгосрочного воздействия инфекции SARS-CoV-2 на ЦНС [5].

MHV (тип коронавируса, поражающий мышей) широко использовался для понимания неврологических проявлений и развития РС при коронавирусной инфекции. Введение MHV вызывало у мышей острый тяжелый энцефаломиелит, поражающий астроциты, микроглию и олигодендроциты. Хотя вирусная нагрузка не обнаружена, у выживших животных олигодендроциты экспрессировали вирусные антигены. Это показывает проявление активности MHV с прогрессированием демиелинизации, опосредованной несколькими иммунными клетками. Инфицирование MHV считается идеальной моделью для изучения патогенеза РС, поскольку при моделировании на мышах оно способствовало как демиелинизации, так и ремиелинизации, что является важной характеристикой РС [6]. Интраназальное и внутривенное введение MHV мышам и приматам вызвало инфекцию ЦНС и подтвердило нейротропный эффект коронавируса [5], который может быть связан со снижением уровня IFN- $\beta$  в эндотелиальных клетках микрососудов мозга, что способствует острому энцефаломиелиту и демиелинизации. Демиелинизация вследствие инфекции MHV включает активацию микроглии и воспалительных реакций, опосредованных иммунными клетками. J. Matías-Guñu et al. предоставили в своем исследовании потенциальную основу для понимания патологии РС при коронавирусной инфекции. Следовательно, вполне вероятно, что у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 развитие неврологических осложнений произойдет раньше, а реакции неврологических осложнений будут отложены, и РС может быть отсроченным проявлением заболевания. Кроме того, сообщалось о неврите зрительного нерва с последующей инфекцией SARS-CoV-2 с демиелинизирующими поражениями ЦНС [7].

Опубликовано несколько сообщений о пациентах, инфицированных SARS-CoV-2, с возможной ассоциацией с острым рассеянным энцефаломиелитом (ОРЭМ), как о случаях иммуноопосредованного воздействия на ЦНС, возникшего после заражения SARS-CoV-2 [8, 9]. Эти исследования подтверждают тесную связь COVID-19 с ОРЭМ, который может считаться ранним симптомом, связанным с развитием РС в будущем через прямое или косвенное воздействие вируса. ОРЭМ – в основном монофазное заболевание с редкими рецидивами, и отличить его от РС достаточно сложно. Клинически и РС, и ОРЭМ представляют собой демиелинизиру-

ющие аутоиммунные патологии, поражающие ЦНС [10]. В исследовании A. Javed et al. отмечено, что в течение трех лет у 35 % взрослых пациентов с первоначальным диагнозом ОРЭМ развивался РС [11]. Установлено, что развитие РС у детей происходит в течение нескольких лет после возникновения ОРЭМ [12]. Таким образом, можно предположить, что РС может возникнуть как вторичный эффект от SARS-CoV-2, поскольку инфекция сопровождается развитием энцефалита/энцефалопатии и ОРЭМ является ее непосредственным неврологическим осложнением.

В ходе исследования G. Bellucci et al. [13] обнаружили влияние SARS-CoV-2 на экспрессию генов, связанных с аутоиммунными процессами, особенно с РС. Авторы выделили три пересекающихся пути: ответ IFN I типа, ось Th17 и путь воспаления, которые считались критическими во взаимодействии COVID-19 и РС. Гипотеза о том, что РС является разновидностью синдрома дефицита IFN I типа, в настоящее время охватывает и другие аутоиммунные заболевания [14]. Данные цитокины, по-видимому, играют ключевую роль в ЦНС, позволяя как противостоять инфекциям, особенно вирусным благодаря своему противовирусному эффекту, так и способствовать развитию местного воспаления благодаря иммуномодулирующему потенциалу [15]. IFN I типа, главным образом IFN $\beta$ -1a, используются в качестве первой линии терапии, модифицирующей заболевание при РС [16]. Нарушение регуляции и/или задержка реакции IFN I типа также связаны с тяжелым прогнозом при COVID-19. Нарушение их продукции может быть вызвано врожденными ошибками, наличием аутоантител и ингибированием синтеза несколькими белками SARS-CoV-2 [17]. В этом контексте можно предположить, что пациенты с РС и дефицитом IFN I типа будут более восприимчивы к SARS-CoV-2. С другой стороны, пациенты с РС, получающие терапию IFN I типа, будут более защищены от тяжелых форм COVID-19. Эта возможность подтверждена в работе M.P. Sormani IFN [18], которая показала более низкий, хотя и незначительный, риск заражения вирусом SARS-CoV-2 у пациентов с РС. Таким образом, учитывая способность вируса проникать в ЦНС и заражать пациентов с РС с дефицитом IFN I, можно предположить, что COVID-19 способен вызывать рецидив основного заболевания или ухудшать его симптомы. Ось Th1/Th17, отвечающая за выработку IFN- $\gamma$  и IL-17, также является общей для обеих патологий. Вклад этих подгрупп Т-хелперов в иммунопатогенез РС убедительно подтверждается данными литературы [19]. Установлено, что подмножество Th17 развивается в кишечнике и варьирует в зави-

симости от изменений микробиоты. Тяжелая форма COVID-19 связана с высоким уровнем IFN- $\gamma$ , поляризацией Th17 и дисбактериозом кишечника [20]. Этот сценарий предполагает, что активная ось Th1/Th17 у пациентов с COVID-19 или РС может усугублять симптомы данных заболеваний.

Еще одним важным звеном связи между COVID-19 и РС являются инфламмосомы – сложные молекулярные платформы, включающие сенсорный белок, воспалительные каспазы и, в некоторых случаях, адаптерные белки. Их активация способствует выработке IL-1 $\beta$  и IL-18, пироптозу [21]. Дизрегуляция инфламмосом может быть связана с инфекциями и воспалительными патологиями, в том числе с развитием РС, особенно важная роль отводится NLRP3-инфламмосомам. Активация последних участвует в различных стадиях РС, таких как начальное воспаление, поляризация Т-клеток, разрушение барьера ЦНС и нейродегенерация [22]. Способность SARS-CoV-2 активировать эту платформу также продемонстрирована при COVID-19 и усиливается при более агрессивном заболевании [23]. Важной причиной патогенеза и последующего течения COVID-19 является цитокиновый шторм, связанный с гиперактивацией NLRP3-инфламмосом [24].

В некоторых исследованиях показано влияние COVID-19 на риск обострения РС. Так, A. di Stadio et al. отмечают, что долгосрочные неврологические последствия, возникающие в результате инфекции SARS-CoV-2 при РС, могут быть связаны как с увеличением количества цитокинов, так и с активацией NLRP3-зависимого воспаления [25]. Авторы также предполагают, что интенсивная иммунная стимуляция и системный стресс, вызванные COVID-19, могут быть ответственны за более высокую частоту рецидивов РС [26]. M. Barzegar et al. также предполагают, что COVID-19 может спровоцировать рецидив РС [27]. Они подтверждают, что может существовать связь между COVID-19 и РС, опосредованная гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-7, IL-17, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ), которые вызывают SARS-синдром и могут усугублять дисфункцию гематоэнцефалического барьера и стимулировать миграцию моноцитов, макрофагов и CD4+ и CD8+ Т-клеток в ЦНС, вызывая неврологическое ухудшение и обострение РС [28].

В исследовании, проведенном A. Garjani et al., обнаружено, что при РС и инфекции SARS-CoV-2 у 57 % из 404 участников наблюдалось обострение РС; в 207 случаях отмечалось усугубление ранее существовавших симптомов РС, в 82 развились новые, а у 59 пациентов сообщалось об обоих явлениях. Авторы пришли к выводу, что у людей с

большей длительностью РС во время COVID-19 тяжесть заболевания будет с большей вероятностью увеличиваться [29]. Напротив, авторы ретроспективного когортного исследования [30] заметили, что частота обострений была ниже у пациентов с рецидивирующим РС, заразившихся SARS-CoV-2, чем у неинфицированных больных. Они предполагают, что лимфопения, связанная с COVID-19, может частично препятствовать экспансии аутореактивных клеток памяти и иницированию рецидивов посредством так называемого «эффекта свидетеля инфекции SARS-CoV-2» [30]. Аналогичным образом M. Nowak-Kiczmer et al. в своем исследовании пришли к выводу, что инфекция SARS-CoV-2 не связана с ухудшением РС у большинства пациентов [31]. Несмотря на ожидание негативного влияния COVID-19 на проявления РС, исследование Y. Shi et al. показало, что независимо от тяжести течения COVID-19 не был связан с повышенным риском рецидива РС вскоре после заражения [32]. Авторы объяснили это лимфопенией после COVID-19 и использованием иммуномодулирующих препаратов для борьбы с РС, однако не исключают возможности пагубных последствий, связанных с постковидным состоянием. В.А. Малько и соавт. [33] среди лиц с РС, переболевших COVID-19, выявлено достоверно больше людей с умеренным снижением качества жизни, более высокими баллами по шкале усталости по сравнению со здоровыми добровольцами, но меньше испытывавших апатию по сравнению с не болевшими COVID-19 пациентами с РС.

Итак, многие исследования подтвердили существование неврологических проблем как долгосрочного эффекта, связанного с инфекцией COVID-19. В целом полученные на сегодняшний день результаты по связи COVID-19 и РС противоречивы и требуют дальнейших исследований. Цель настоящей работы – оценить динамику клинико-эпидемиологических характеристик РС в период пандемии COVID-19 с 01.01.2020 по 01.01.2023 в г. Новосибирске.

## **Материал и методы**

В ретроспективное исследование включено 628 пациентов с РС, проживающих в г. Новосибирске, с дебютом заболевания с 01.01.2017 до 01.01.2023. Проанализированы данные о больных РС, наблюдающихся в Областном центре рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы (г. Новосибирск). В исследование включили больных с ремиттирующим РС (РРС) и первично-прогрессирующим РС (ППРС). Собраны клинико-демографические данные, такие как пол, возраст и год дебюта РС, клинические особенности дебюта РС, возраст и

год постановки диагноза РС, количество случаев инфекции COVID-19. Пациенты были разделены на две группы: с дебютом РС в период до пандемии COVID-19 (с 01.01.2017 по 31.12.2019,  $n = 341$ ) и в период пандемии (с 01.01.2020 по 01.01.2023,  $n = 287$ ). В первой группе диагноз РРС установлен у 325, ППРС – у 16 больных, во второй – соответственно у 262 и 25 человек. За все периоды наблюдения 148 пациентов перенесли COVID-19 легкой степени тяжести (143 человека – с РРС, 5 – с ППРС; в 65 случаях дебют РС был связан с инфекцией), 117 – средней степени тяжести (соответственно 101, 16 и 116 пациентов).

Рассчитана истинная заболеваемость РС в Новосибирске: количество случаев первого клинического события заболевания в год на 100 тыс. населения согласно данным Росстата по Новосибирской области (<https://54.rosstat.gov.ru/folder/31729>). Заболеваемость РС оценивалась за 3 года до пандемии (2017–2019 гг.) и в годы пандемии (2020–2022 гг.).

Новая коронавирусная инфекция подтверждалась положительными результатами ПЦР мазка из зева и носоглотки или обнаружением антител по данным ИФА сыворотки крови (при обнаружении IgM к COVID-19 при признаках ОРВИ или IgG к COVID-19 после перенесенного ОРВИ без предварительной вакцинации). У данных пациентов оценивалась связь COVID-19 с дебютом РС, которая устанавливалась при появлении неврологической симптоматики в период клинической манифестации инфекции и в срок до 12 недель от момента выздоровления (отрицательного ПЦР-теста).

Для оценки характера течения дебюта РС в период пандемии COVID-19 выделено три группы пациентов: в первую вошли 106 человек без COVID-19, во вторую – 116 больных с инфекцией средней степени тяжести, в третью – 65 пациентов с инфекцией легкой степени тяжести. Тяжесть течения COVID-19 определялась согласно Временным рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [34]. Во всех группах оценивалась клиническая картина РС (1 – зрительные нарушения, 2 – стволовые нарушения, 3 – пирамидные нарушения, 4 – координаторные нарушения, 5 – чувствительные нарушения, 6 – тазовые нарушения, 7 – когнитивные нарушения) и степень восстановления неврологического дефицита (0 – полное восстановление, 1 – неполное восстановление).

Для анализа частот были использованы критерии  $\chi^2$  Пирсона, Стьюдента. При наличии хотя бы в одной группе менее пяти наблюдений применялся точный критерий Фишера. Также оцени-

вали отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95 % ДИ). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Рассчитаны показатели заболеваемости РС в г. Новосибирске, которые в 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 и 2020 гг. составили соответственно 7,1, 7,6, 6,4, 7,38, 6,92, и 3,2 на 100 тыс. населения. Средняя заболеваемость РС в исследуемый период до пандемии равнялась 7,03 на 100 тыс. населения, во время пандемии – 5,83 на 100 тыс. населения ( $p = 0,05$ ).

В ходе исследования дебюта РС были сформированы две основные группы больных: с РРС и ППРС. Каждая группа разбивалась на подгруппы в соответствии с сопутствующей инфекцией, протекающей в легкой форме или средней степени тяжести. Группа РРС с легким течением инфекции включала 61 пациента (93,8 %), с инфекцией средней степени тяжести – 100 человек (86,2 %), группа ППРС – соответственно 4 (6,2 %) и 16 (13,8 %) больных.

Для каждой группы исследования выявлены клинические особенности дебюта РС. Среди них выделены зрительные нарушения, стволовые нарушения, а также пирамидальные, координаторные, чувствительные и тазовые. Наибольшая часть клинических особенностей у больных РРС независимо от течения инфекции приходилась на чувствительные нарушения, встречавшиеся у 54 пациентов (33,5 %). Также значительную часть составляли пациенты со стволовыми и зрительными нарушениями, наблюдавшимися у 42 (26,1 %) и 39 (24,2 %) пациентов. Остальные типы клинических особенностей встречались реже и составляли 19,3 % (пирамидные нарушения), 15,6 % (координаторные нарушения), 3,1 % (когнитивные нарушения) и 0,6 % (тазовые нарушения). Тазовые и когнитивные нарушения встречались лишь в комплексе с другими нарушениями и в сумме составляли 16,5 % случаев. Для оценки ассоциации клинических особенностей РС со степенью тяжести течения инфекции проанализированы частоты каждого типа нарушения при легкой и средней тяжести инфекции (таблица). По итогам анализа статистически значимая связь течения инфекции выявлена только с нарушениями координаторного типа (ОШ 0,410, 95 % ДИ 0,162–1,035), ассоциированного с более тяжелым течением инфекции.

Анализ клинических особенностей среди больных ППРС при дебюте основного заболевания позволил выявить всего четыре типа нарушений: пирамидные, координаторные, чувствительные и тазовые. При этом у 80 % пациентов

## Клинические особенности дебюта РС, связанного с COVID-19

## Clinical features of the onset of MS associated with COVID-19

Клинические особенности	Легкая степень тяжести COVID-19	Средняя степень тяжести COVID-19	<i>p</i>
РРС			
Зрительные нарушения	19 (29,2 %)	20 (17,2 %)	0,060
Стволовые нарушения	16 (24,6 %)	26 (22,4 %)	0,7
Пирамидные нарушения	14 (21,5 %)	33 (28,4 %)	0,3
Координаторные нарушения	7 (10,8 %)	31 (26,7 %)	0,011
Чувствительные нарушения	23 (35,4 %)	34 (29,3 %)	0,4
Тазовые нарушения	2 (3,1 %)	2 (1,7 %)	0,6
Когнитивные нарушения	1 (1,5 %)	4 (3,4 %)	0,7
ППРС			
Пирамидные нарушения	4 (100,0 %)	12 (75,0 %)	0,5
Координаторные нарушения	2 (50,0 %)	11 (68,8 %)	0,6
Чувствительные нарушения	1 (25,0 %)	2 (12,5 %)	0,5
Тазовые нарушения	1 (25,0 %)	2 (12,5 %)	0,5

были диагностированы пирамидные нарушения, составившие основную часть симптомов среди больных. Также часто наблюдались координаторные нарушения – 65 %. Чувствительные и тазовые проявления были менее распространены и были обнаружены у 15 % больных. Частотный анализ показал отсутствие зависимости между клиническими проявлениями ППРС и тяжестью течения инфекции (см. таблицу).

Кроме анализа клинических особенностей, в группах исследования изучался исход дебюта РС. Так, в группе РРС полное восстановление было отмечено у 101 пациента, неполное – у 69, при легком течении – соответственно у 47 (77 %) и 14 (23 %), при средней степени тяжести COVID-19 – у 54 (55 %) и 45 (45 %) ( $p = 0,0042$ ), т.е. шансы на полное восстановление у больных с легкой формой течения инфекции примерно в 3 раза выше, чем у пациентов с инфекцией, протекающей со средней степенью тяжести (ОШ = 2,80, 95 % ДИ 1,37–5,72).

### Обсуждение

Рассчитанные показатели заболеваемости РС в г. Новосибирске с 2017 по 2022 г. свидетельствуют, что первые два года пандемии не демонстрируют существенных отличий заболеваемости в сравнении с годами до пандемии. Значительно более низкий показатель (3,2 на 100 тыс. населения) мы видим в 2022 г., однако эта величина не является достоверным показателем заболеваемости, поскольку при расчете необходимо учитывать эффект накопления данных. Принимая во внимание особенности первых эпизодов РС (не-

большая длительность, частый полный регресс), необходимо отметить, что достаточно большое количество пациентов обращаются за специализированной медицинской помощью на 1–2 года позже истинного начала болезни. Таким образом, складывается впечатление об отсутствии влияния инфекции COVID-19 на заболеваемость РС в период пандемии COVID-19, а низкий показатель заболеваемости за 2022 г. обусловлен несвоевременным обращением пациентов за специализированной помощью, что требует дальнейшего наблюдения и исследования.

При анализе ассоциации клинических проявлений дебюта РС с COVID-19 установлено, что у больных с инфекцией средней степени тяжести чаще, чем у пациентов с инфекцией легкой степени тяжести, наблюдались координаторные нарушения. Для пациентов с ППРС не показано статистически значимой корреляции клинических проявлений со степенью тяжести инфекции, однако отмечено преобладание многоочагового характера ППРС после более тяжелого течения инфекции (40 %). После первого клинического демиелинизирующего эпизода в группе пациентов с РРС шансы у больных с легкой степенью течения инфекции в 2,8 раза больше шансов на полное восстановление, чем у пациентов с инфекцией, протекающей со средней степенью тяжести ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно сделать вывод, что инфекция COVID-19 и степень ее тяжести влияют на степень инвалидизации пациентов с РС, что является одним из определяющих факторов дальнейшего ухудшения состояния пациентов.

## Список литературы / References

1. Koch-Henriksen N., Sørensen P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520–532. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8
2. Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition. Available at: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
3. Burks J.S., DeVald B.L., Jankovsky L.D., Gerdes J.C. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science.* 1980;209(4459):933–934. doi: 10.1126/science.7403860
4. Stewart J.N., Mounir S., Talbot P.J. Human coronavirus gene expression in the brains of multiple sclerosis patients. *Virology.* 1992;191(1):502–505. doi: 10.1016/0042-6822(92)90220-J
5. Matías-Guiu J., Gomez-Pinedo U., Montero-Escribano P., Gomez-Iglesias P., Porta-Etessam J., Matias-Guiu J.A. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia (Engl. Ed.).* 2020;35(3):170–175. doi: 10.1016/j.nrl.2020.03.001
6. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O., Boulay C., Fafi-Kremer S., Ohana M., Anheim M., Meziani F. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597
7. Palao M., Fernández-Díaz E., Gracia-Gil J., Romero-Sánchez C., Díaz-Maroto I., Segura T. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;45:102377. doi: 10.1016/j.msard.2020.102377
8. Parsons T., Banks S., Bae C., Gelber J., Alahmadi H., Tichauer M. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) *J. Neurol.* 2020;267(10):2799–2802. doi: 10.1007/s00415-020-09951-9
9. Novi G., Rossi T., Pedemonte E., Saitta L., Rolla C., Roccatagliata L., Inglese M., Farinini D. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020;7(5):e797. doi: 10.1212/NXI.0000000000000797
10. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A., Constantopoulos E., Guo Y., Lucchinetti C.F. Neuropathology of COVID-19: A spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020;140(1):1–6. doi: 10.1007/s00401-020-02166-2
11. Javed A., Khan O. Acute disseminated encephalomyelitis. *Handb. Clin. Neurol.* 2014;123:705–717. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00035-3
12. Smyk D.S., Alexander A.K., Walker M., Walker M. Acute disseminated encephalomyelitis progressing to multiple sclerosis: Are infectious triggers involved? *Immunol. Res.* 2014;60(1):16–22. doi: 10.1007/s12026-014-8499-y
13. Bellucci G., Rinaldi V., Buscarinu M.C., Reniè R., Bigi R., Pellicciari G., Morena E., Romano C., Marrone A., Mechelli R., Salvetti M., Ristori G. Multiple sclerosis and SARS-CoV-2: Has the interplay started? *Front. Immunol.* 2021;12:755333. doi: 10.3389/fimmu.2021.755333
14. Brod S.A. Hypothesis: Multiple sclerosis is a type I interferon deficiency syndrome. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998;218(4):278–283. doi: 10.3181/00379727-218-44295
15. Paul S., Ricour C., Sommereyns C., Sorgeloos F., Michiels T. Type I interferon response in the central nervous system. *Biochimie.* 2007;89(6-7):770–778. doi: 10.1016/j.biochi.2007.02.009
16. Cohan S.L., Hendin B.A., Reder A.T., Smoot K., Avila R., Mendoza J.P., Weinstock-Guttman B. Interferons and multiple sclerosis: lessons from 25 years of clinical and real-world experience with intramuscular interferon beta-1a (avonex). *CNS Drugs.* 2021;35(7):743–767. doi: 10.1007/s40263-021-00822-z
17. Sui L., Zhao Y., Wang W., Wu P., Wang Z., Yu Y., Hou Z., Tan G., Liu Q. SARS-CoV-2 Membrane protein inhibits type I interferon production through ubiquitin-mediated degradation of TBK1. *Front. Immunol.* 2021;12:662989. doi: 10.3389/fimmu.2021.662989
18. Sormani M.P., Salvetti M., Labauge P., Schiavetti I., Zephir H., Carmisciano L., Bensa C., de Rossi N., Pelletier J., Cordioli C., ... Covisep study groups. DMTs and COVID-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021;8(8):1738–1744. doi: 10.1002/acn3.51408
19. Kaskow B.J., Baecher-Allan C. Effector T cells in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018;8(4):a029025. doi: 10.1101/cshperspect.a029025
20. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., Zhang F., Liu Q., Li A.Y., Chung A.C., Cheung C.P., Tso E.Y., Fung K.S., ... Ng S.C. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021;70(4):698–706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020
21. Franchi L., Eigenbrod T., Muñoz-Planillo R., Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat. Immunol.* 2009;10(3):241–247. doi: 10.1038/ni.1703
22. Barclay W., Shinohara M.L. Inflammasome activation in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE): inflammasomes in CNS autoimmunity. *Brain Pathol.* 2017;27(2):213–219. doi: 10.1111/bpa.12477
23. Rodrigues T.S., de Sá K.S.G., Ishimoto A.Y., Bécerra A., Oliveira S., Almeida L., Gonçalves A.V., Perucello D.B., Andrade W.A., Castro R., ... Zamboni D.S. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J. Exp. Med.* 2021;218(3):e20201707. doi: 10.1084/jem.20201707
24. Dutta D., Liu J., Xiong H. NLRP3 Inflammasome activation and SARS-CoV-2-mediated hyperinflammation, cytokine storm and neurological

syndromes. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2022;14(3):138–160.

25. di Stadio A., Romani L., Bernitsas E. Could Sars-Cov2 affect MS progression? *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;46:102540. doi: 10.1016/j.msard.2020.102540

26. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(6):355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4

27. Barzegar M., Vaheb S., Mirmosayyeb O., Afshari-Safavi A., Nehzat N., Shaygannejad V. Can coronavirus disease 2019 (COVID-19) trigger exacerbation of multiple sclerosis? A retrospective study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;52:102947. doi: 10.1016/J.MSARD.2021.102947

28. Dziejdz A., Saluk-Bijak J., Miller E., Niemcewicz M., Bijak M. The impact of sars-cov-2 infection on the development of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(4):1–23. doi: 10.3390/ijms22041804

29. Garjani A., Middleton R., Hunter R., Tuite-Dalton K., Coles A., Dobson R., Duddy M., Hughes S., Pearson O., Rog D., ... Evangelou N. COVID-19 is associated with new symptoms of multiple sclerosis that are prevented by disease modifying therapies. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;52:102939. doi: 10.1016/J.MSARD.2021.102939

30. Etemadifar M., Sedaghat N., Aghababae A., Kargar P., Maracy M., Ganjalikhani-Hakemi M., Rayani M., Abhari A., Khorvash R., Salari M., Nouri H. COVID-19 and the risk of relapse in multiple sclerosis patients: a fight with no bystander effect? *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;51:102915. doi: 10.1016/J.MSARD.2021.102915

31. Nowak-Kiczmer M., Kubicka-Bączek K., Niedziela N., Adamczyk B., Wierzbicki K., Bartman W., Adamczyk-Sowa M. The course of COVID-19

infection in patients with multiple sclerosis—the experience of one center based on the population of Upper Silesia. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;51:102925. doi: 10.1016/J.MSARD.2021.102925

32. Shi Y., Wang Y., Shao C., Huangl J., Ganl J., Huangl X., Bucci E., Piacentini M., Ippolito G., Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell. Death Differ.* 2020;27(5):1451–1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3

33. Малько В.А., Бисага Г.Н., Топузова М.П., Власенко А.И., ЩербакOVA О.А., Михеева А.Г., Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Каронова Т.Л., Алексеева Т.М.. Течение новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом: пилотное исследование. *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2023;38(2):198–208. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-198-208

Malko V.A., Bisaga G.N., Topuzova M.P., Vlasenko A.I., Shcherbakova O.A., Mikheeva A.G., Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Karonova T.L., Alekseeva T.M.. Analysis of new coronavirus infection and post-COVID-19 syndrome in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(2):198–208. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-198-208

34. Временные рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (09.12.2022). Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP\\_COVID-19\\_V17.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf)

Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (09.12.2022). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP\\_COVID-19\\_V17.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf) [In Russian].

#### Сведения об авторах:

Архипов Иван Евгеньевич, ORCID: 0000-0003-2740-6388, e-mail: sicvel1739@list.ru

Прокаева Анна Ивановна, ORCID: 0000-0003-2541-9302, e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru

Затеев Антон Владимирович, ORCID: 0000-0002-8863-2672

Козырева Владислава Константиновна, ORCID: 0009-0001-2390-8332

Коробко Денис Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7938-3782, e-mail: denis.s.korobko@gmail.com

Малкова Надежда Алексеевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1255-8525, e-mail: yadan1@mail.ru

#### Information about the authors:

Ivan E. Arkhipov, ORCID: 0000-0003-2740-6388, e-mail: sicvel1739@list.ru

Anna I. Prokaeva, ORCID: 0000-0003-2541-9302, e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru

Anton V. Zateev, ORCID: 0000-0002-8863-2672

Vladislava K. Kozyreva, ORCID: 0009-0001-2390-8332

Denis S. Korobko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7938-3782, e-mail: denis.s.korobko@gmail.com

Nadezhda A. Malkova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1255-8525, e-mail: yadan1@mail.ru

Поступила в редакцию 23.09.2023

После доработки 15.12.2023

После повторной доработки 16.01.2024

Принята к публикации 17.01.2024

Received 23.09.2023

Revision received 15.12.2023

Second revision received 16.01.2024

Accepted 17.01.2024