

УЖАХОВ  
РУСЛАН МУРАДОВИЧ

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАССЕЯННОГО  
СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ ИНГУШЕТИЯ

3.1.24 – Неврология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Ессентуки  
2023



## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) — мультифакторное заболевание, характеризующееся значительной вариабельностью распространенности в разных регионах и популяциях и клинической гетерогенностью. В работах по эпидемиологии РС обращается внимание на рост числа больных и значительную вариабельность распространенности в разных регионах и популяциях (Смагина И.В., Ельчанинова Е.Ю. и соавт., 2019). Считается, что на распространенность и особенности клинической картины РС в той или иной местности влияет сочетание генетических факторов, характерных для данной популяции и факторов внешней среды (Тимашева Я.Р., Бахтиярова К.З и соавт., 2021). Стимулом для углубленного изучения влияния внешних факторов, в частности природно-географических, экологических, на риск развития и особенности течения РС послужили повсеместное повышение превалентности РС, выявление его в нетипичных возрастных группах (среди детей и лиц старше 45 лет) и этносах, ранее считавшихся «свободными» от этой болезни (Бахтиярова К.З., Зиннатулина Л.Р. и соавт., 2020; Хайбуллина А.Р., Хабилов 2021). В качестве примера таких этнических групп можно привести население различных республик Северного Кавказа, том числе, Республика Ингушетия (РИ). Так, по данным эпидемиологических исследований, проведенных в течение последних 10 лет, распространенность РС у чеченцев составляет 13,7 на 100 тыс. населения (Ахмадов Т.З., Исмаилова А.С. и соавт., 2012), у адыгов - 8 на 100 тыс. населения (Зихова А.Р., Березгова Л.М. и соавт., 2013), у аварцев - 14,6 на 100 тыс. населения (Магомедов М.М., Халитов И.А. и соавт., 2009), в то же время, показатели превалентности данного заболевания среди представителей некоторых этнических групп, в частности, популяции РИ до последнего времени были не изучены.

### Степень разработанности темы исследования

Проведенные исследования (Бойко А.Н., Спирин Н.Н. и соавт., 2004; Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. и соавт, 2004; Докучаева Н.Н., 2005; Малкова Н.А., Иерусалимский А.П., 2006; Гончарова З.А., 2013; Иванова Е.В., Шарафутдинова Л.Р., 2015; Montomoli С, Allemani С et al., 2002; Pekmezovic Т, Jarebinski М et al., 2001) позволили выявить, что существуют корреляционные связи между различными экологическими факторами (суммарный показатель загрязнения среды, проживание в экологически неблагоприятных районах города и др.) и показателями заболеваемости и распространенности РС, а также клиническими характеристиками и прогнозом заболевания. Был установлен (Зихова А.Р., Березгова Л.М. и соавт., 2013; Гончарова З.А.,

2013; Стрельникова О.В., Барабанова М.А., 2014) рост показателей распространенности в ряде регионов юга России, что объясняется как улучшением диагностики, так и истинным ростом анализируемых показателей. Более высокие показатели распространенности были отмечены (Ахмадов Т.З., Исмаилова А.С. и соавт., 2012; Зихова А.Р., Березгова Л.М. и соавт., 2013) у славян, проживающих на территории южных регионов, что авторы соответствующих работ объясняют генетической предрасположенностью. В то же время интерес представляет тот факт, что среди русских, родившихся и проживающих в южных регионах, заболеваемость РС несколько ниже, чем среди русского населения в остальной части страны, что может отражать роль внешних факторов в географическом распределении заболевания (Зихова А.Р., Березгова Л.М. и соавт., 2013).

#### Цель исследования

Изучить клинико-эпидемиологические показатели и факторы риска развития рассеянного склероза в популяции Республики Ингушетия для обоснования мероприятий по повышению качества лечебно-профилактической и медико-социальной помощи данной категории пациентов.

#### Задачи исследования

1. Изучить основные эпидемиологические показатели рассеянного склероза (распространённость, заболеваемость) в различных районах Республики Ингушетия
2. Выделить ведущие факторы риска развития и основные прогностические критерии течения рассеянного склероза в регионе.
3. Изучить особенности клинической картины и течения заболевания, выявить основные прогностические критерии рассеянного склероза в регионе
4. Оценить влияние уровня сывороточного витамина D на риск развития рассеянного склероза
5. Разработать программу мероприятий по совершенствованию системы оказания лечебно-профилактической помощи пациентам с рассеянным склерозом.

#### Научная новизна работы

Впервые проведено описательное и аналитическое эпидемиологическое исследование РС в Республике Ингушетия с использованием единых методов и международных критериев. Основным регламентирующим документом для настоящего исследования являются методические рекомендации Министерства здравоохранения № 2003/82 «Эпидемиологические исследования рассеянного склероза» (Гусев Е. И. и др.,

2003). Была изучена распространенность данного заболевания в популяции Республики Ингушетия в зависимости от района проживания, и этнической принадлежности, выявлены особенности клинического течения РС в Республике Ингушетия. Изучены факторы риска развития РС с применением методологии случай-контроль. Впервые в России проведено сопоставление показателей витамина концентрации сывороточного витамина D у больных РС, проживающих в регионах РФ с различными климато-географическими характеристиками.

#### Теоретическая и практическая значимость исследования

Был создан регистр больных РС в исследуемом регионе, что позволит, осуществлять мониторинг эпидемиологической ситуации по данному заболеванию в Республике Ингушетия, а также улучшить лечебно-профилактическую и медико-социальную помощь данной группе больных.

Выявлены факторы риска развития РС в популяции РИ, что с учетом потенциальной модифицируемости, многих из них дает возможность разработать мероприятия по профилактике развития и прогрессирования заболевания.

Дефицит витамина D различной степени выраженности, выявленный у больных РС в исследуемых популяциях является потенциальной мишенью для терапевтического воздействия.

#### Методология и методы исследования

Объектом исследования были больные с диагнозом рассеянный склероз (по критериям Макдональда, 2010, 2017 гг.).

Работа включала в себя: описательное эпидемиологическое исследование РС в Республике Ингушетия, включающее анализ основных эпидемиологических показателей заболевания, их динамику и современные тенденции; аналитическое эпидемиологическое исследование с использованием метода «случай - контроль»; анализ клинико-статистической характеристики больных РС, выявление особенностей течения заболевания в популяции РИ; изучение показателей концентрации витамина D в сыворотке крови у больных РС в ингушской популяции и исследование влияния данных показателей на течение РС.

#### Положения, выносимые на защиту:

1. Республика Ингушетия относится к зонам низкого-среднего риска развития рассеянного склероза. Распространенность рассеянного склероза меньше среди коренного

населения (ингуши) по сравнению с представителями других национальностей (славяне), причем наиболее выраженные различия по сравнению с русскими; распространенность и заболеваемость у женщин выше, чем у мужчин; в городах по сравнению с сельскими районами показатели распространенности и заболеваемости РС выше. Основные эпидемиологические показатели РС (распространенность и заболеваемость рассеянного склероза имеют тенденцию к росту за последние 10 лет, что связано как с улучшением диагностики заболевания, так и с истинным ростом числа больных.

2. Для популяции больных рассеянным склерозом Республики Ингушетия характерны дебют в относительно позднем возрасте (старше 45 лет), преобладание моносимптомного дебюта над полисимптомным, большая доля больных с прогрессивными (первично-прогрессивным и вторично-прогрессивным течением заболевания), тенденция к неблагоприятному течению РС у женщин по сравнению с мужчинами по всем основным показателям неврологического дефицита, активности и скорости прогрессирования заболевания, отсутствие семейных случаев.

3. Риск развития рассеянного склероза в Республике Ингушетия увеличивают проживание в городах, контакт с бензином и другими нефтепродуктами, а также красками в возрасте старше 15 лет, контакт с животными в возрасте до 15 лет, хирургические вмешательства, тяжелый карьер в возрасте старше 15 лет, травмы головы в любом возрасте, тонзиллит, корь, краснуха, перенесенные в возрасте до 15 лет и герпес-вирусная инфекция в любом возрасте

4. Особенностью популяции Республики Ингушетия является выраженный в различной степени дефицит витамина D, при этом у больных РС мужского пола он достигает выраженной степени

#### Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки, охватывающей практически всех больных РС в РИ, и адекватными методами статистической обработки результатов с использованием пакета лицензионных программ "Microsoft Excel" и " STATISTICA-8.0".

Результаты исследования представлены на 2-ой итоговой научной сессии молодых учёных РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2015); Всероссийской научно-практической конференции «Вузовское образование и наука» (Магас, 2015); 3-ей Итоговой научной сессии РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2016); 4-й Итоговой научной сессии РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2017); III Российском конгрессе с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (Конгресс РОКИРС/RUCTRIMS г.

Екатеринбург, 14-16 сентября 2018 г.); межрегиональной научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Аутоиммунные заболевания нервной системы – актуальные вопросы диагностики и лечения», приуроченной к 90-летию Ростовского государственного медицинского университета (г. Ростов-на-Дону, 2020); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Ростов-на-Дону, 2021); 9-й Итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2023); XIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Соматоневрология» (Ростов-на-Дону, 2023).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них: 2 – статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных перечнем ВАК, 2 статьи в изданиях, входящих в базу данных Scopus, 1 учебное пособие, подана заявка на регистрацию патента.

#### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу республиканского центра рассеянного склероза на базе ИРКБ, в поликлиниках, городских и районных больницах Республики Ингушетия, неврологического центра ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, поликлиника и госпитале ФКУЗ МСЧ МВД России по Ростовской области. Результаты исследования используются в учебно-методической работе кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

#### Личный вклад автора

Автором сформулирована тема исследования, определено содержание работы, постановлены цели и задачи исследования, составлен план диссертации, с определением оптимальных методик комплексного клинико-эпидемиологического исследования. Создан электронный регистр пациентов с РС. База данных включает сведения об основном заболевании (возраст дебюта, количество и частота обострений, их клинические и нейровизуализационные характеристики, показатели других значимых диагностических мероприятий), а также анамнестические факторы, которые по данным литературы значимо влияют на течение заболевания. Проведён математико-статистический анализ полученных результатов. Все пациенты, включенные в регистр РС (100% - 87 человек), осмотрены автором лично, причем пациенты с выраженным неврологическим дефицитом (от 7,0 до 9,0 баллов по шкале EDSS) были осмотрены на дому.

### Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста, состоит из 3 глав: введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных наблюдений с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована таблицами, рисунками и схемами. Список литературы включает 254 источника, в том числе 80 отечественных и 174 иностранных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Исследование проводилось на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) (г. Ростов-на-Дону), а также на базах лечебно-профилактических заведений РИ (Ингушская республиканская клиническая больница, Сунженская, Малгобекская районные больницы, Назрановская, Карабулакская городские больницы, республиканская поликлиника). Кроме того, была использована база данных Министерства здравоохранения РИ, создан регистр больных РС в Республике Ингушетия. Проводилось обследование пациентов группы сравнения, отобранной на базе неврологического отделения клиники РостГМУ и Городского центра рассеянного склероза г. Ростова-на-Дону

Исследование показателей содержания витамина D в сыворотке крови проводилось в лаборатории кафедры общей и клинической биохимии РостГМУ (заведующая кафедрой – проф. – Добаева Н. М). Исследование проводилось в период с 10.09.2015 по 01.01.2022 гг. Диагноз РС устанавливался на основании критериев Макдональда, 2017 г. Клинико-эпидемиологические методы обследования включали сбор анамнеза, неврологическое обследование, оценку катамнеза, ретроспективное исследование амбулаторных карт и выписок из историй болезни стационарного больного (архивный метод). Начало заболевания определяли по времени развития первых симптомов. Время диагностики РС соответствовало году его установления неврологом. Основным учетным документом явилась карта больного РС, разработанная на основе анкеты для клинико-эпидемиологического обследования больных РС (Гусев Е.И. и соавт., 2003). Для определения эпидемиологических показателей РС использовались данные о половозрастной структуре изучаемых популяций, полученные при Всероссийской переписи населения 2010 г., также использовались данные Росстата за 2022 год.

Было обследовано 87 пациентов, проходивших стационарное и амбулаторное лечение в период с 2014 по 2022 гг. в медицинских учреждениях Республики Ингушетия.

При выполнении описательного эпидемиологического исследования были рассчитаны показатели: распространённость, заболеваемость, смертность и инвалидность. Исследование факторов риска РС проводили методом аналитической эпидемиологии «случай-контроль», использовали «анкету для клинико-эпидемиологического обследования больных РС».

Клиническую картину анализировали в состоянии ремиссии или прогрессивности. При оценке типа течения заболевания использовалось деление на ремиттирующий РС (РРС), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) и первично-прогрессирующий РС (ППРС). При РРС осуществлялось деление на активный и неактивный типы заболевания, с использованием классификации F. Lublin (Lublin F., 2014). Активный РС устанавливался на основании следующих критериев: клинические проявления обострения РС и/или появление на МРТ новых очагов, накапливающих гадолиний, либо появление новых или увеличение старых очагов в режиме T2.

Выраженность неврологического дефицита оценивалась в соответствии с международными шкалами: FS и EDSS (Kurtzke J.F., 1983).

При изучении течения заболевания оценивались особенности дебюта РС, показатели активности и прогрессирования РС. В исследовании уделялось внимание следующим показателям дебюта РС: возраст дебюта, неврологическая симптоматика в дебюте РС, длительность первой ремиссии. При исследовании активности РС учитывалась ежегодная частота обострений заболевания при ремиттирующем течении. Оценивалась также скорость прогрессирования (СП) заболевания, которая рассчитывалась как отношение показателя EDSS к длительности болезни в годах. Учитывалось время формирования стойкого неврологического дефицита (достижение 3, 4, 5 баллов по шкале EDSS) (Бахтиярова К.З., Гончарова З.А., 2014; Бойко А.Н., Кукель Т.М. и соавт. 2014; Бойко А.Н., Мугутдинова Б.Т. и соавт., 2018; Шагаев А.С., Бойко А.Н. и соавт., 2018; Lublin F., 2014).

#### Методика исследования витамина D в сыворотке крови

С целью изучения влияния уровня витамина D на риск развития РС был проанализирован уровень 25-ОН витамина D у двух групп больных из Ростовской области и Республики Ингушетия в количестве 30 человек в каждой, а также у группы здоровых исследуемых в количестве 15 человек (контрольная группа), группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Определение уровня метаболита витамина D3-25(ОН)D3 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора для 25-ОН Vitamin D Elisa фирмы Euroimmun AG (Германия) на аппарате EUROIMMUN Analyzer. Забор крови (10 мл) осуществлялся натощак, в утренние часы из локтевой вены в пробирку,

с последующим центрифугированием для выделения сыворотки крови. У жителей Республики Ингушетия забор крови осуществлялся в сети лабораторий Invitro, после чего осуществлялась транспортировка образцов сыворотки крови в локальную лабораторию.

#### Статистическая обработка материала

Полученные данные ретроспективно обработаны методом вариационной статистики с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA-10.0. В работе были использованы методы описательной и аналитической статистики. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Сравнение медиан в группах проводилось с помощью теста Краскала - Уоллиса (парные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени), частот — с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму. Сравнение относительных частот проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Для изучения взаимосвязи между двумя признаками использован корреляционный анализ Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Описательная эпидемиология.

#### Показатели распространенности, заболеваемости, смертности и инвалидности в Республике Ингушетия.

В Республике Ингушетия на контрольный день 01.01.2022 выявлено 87 больных с достоверным диагнозом рассеянного склероза: 32 (36,8%) мужчины и 55 (63,2%) - женщин (соотношение мужчины - женщины 1:1,7). Основные эпидемиологические показатели РС в популяции Республики Ингушетия представлены в таблице 1.

Таблица 1- Основные эпидемиологические показатели РС в популяции Республики Ингушетия

Показатель	Значение
Распространенность (число случаев на 100 000 населения)	16,9
Заболеваемость (число случаев на 100 000 населения в год)	0,6
Соотношение мужчин и женщин	1:1,7
Распространенность среди городского населения (число случаев на 100 000 населения)	25,4
Распространенность среди сельского населения (число случаев на 100 000 населения)	8,4
Средний возраст больных (годы) (M±m)	47,3±1,2
Средний возраст дебюта РС (годы) (M±m)	31,3±1,0
Длительность течения заболевания (годы) (M±m)	16,1±0,9
Смертность (число случаев на 100 000 населения в год)	0,21

Из приведенных в таблице данных следует, что Республика Ингушетия относится к регионам с низким-средним риском развития РС, что характерно для республик Северного Кавказа. Нами выявлено, что среди жителей городов показатели распространенности РС выше, чем среди сельских жителей (25,4 случаев на 100 тыс. населения, среди сельского – 8,4). Также следует заметить, что у пациентов с РС, проживающих в Республике Ингушетия, наблюдаются высокие показатели среднего возраста ( $x \pm m_x$ ) -  $47,3 \pm 1,2$  лет и возраста дебюта РС, в то же время показатель длительности течения заболевания в Республике Ингушетия составляет  $16,1 \pm 0,9$  лет.

Анализ инвалидности среди пациентов с РС выявил, что только 21 (24,1%) человек не имели группы инвалидности, у 28 (32,2%) человек была 3 группа инвалидности, остальные имели 2 и 1 группы – 24 (27,6%) и 14 (16,1%) человек соответственно, таким образом, у 66 пациентов (75,9%) наблюдается стойкая утрата трудоспособности, что свидетельствует о большом медико-социальном значении заболевания.

Показатели распространенности рассеянного склероза в различных районах  
Республики Ингушетия

В большинстве районов Республики Ингушетия распространенность РС соответствует зонам низкого и среднего риска. Также заметно, что среди жителей городов показатели распространенности заболевания выше, чем среди сельских жителей (25,4 случаев на 100 тыс. населения, среди сельского – 8,4). Данные о распространенности РС в различных районах Республики Ингушетия представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Распространенность РС в различных районах Республики Ингушетия

Район	Число пациентов (абсолютное значение)	Распространенность (на 100 тыс. населения)
г. Назрань и Назрановский район		
Центральный а.о.	18	25,33
Насыр-Кортский а.о.	5	17,37
Гамурзиевский а.о.	5	39,79
Альтиевский м.о.	2	20,11
<b>г. Назрань</b>	<b>30</b>	<b>24,52</b>
с. Яндаре	2	20,00
с. Кантышево	7	41,71
с. Барсуки	1	13,16
с. Сурхахи	1	7,6
с. Гази-Юрт	1	39,78
с. Экажево	2	7,35
<b>Назрановский район</b>	<b>14</b>	<b>13,06</b>
<b>ИТОГО</b>	<b>44</b>	<b>19,17</b>

Продолжение таблицы 2		
г. Малгобек и Малгобекский район		
г. Малгобек	6	16,45
с. Пседах	3	49,46
с. Верхние Ачалуки	4	47,03
с. Сагопши	1	7,9
с. Новый редант	1	15,91
с. Зязиков-Юрт	1	21,49
Маглобекский район	10	16,8
ИТОГО	16	16,67
Г. Сунжа, г. Карабулак и Сунженский район		
г. Сунжа	11	17,72
г. Карабулак	9	20,91
ст. Вознесенская	1	72,41
ст. Троицкая	1	4,33
ст. Нестеровская	1	5,56
ИТОГО	23	13,93
г. Магас	3	19,65

В ингушской популяции превалентность составила 16,3 случая на 100 тыс. населения (78 пациентов). Показатель в чеченской популяции значительно не отличался (18,2 на 100 тыс. населения, всего 6 пациентов) как от распространенности у ингушской части населения, так и от данных по Чеченской Республике (Ахмадов Т.З., Исмаилова А.С. и соавт., 2012; Пажигова З.Б., 2018). У славян, проживающих на территории РИ, распространенность РС оказалась значительно выше (47 на 100 тыс. населения, всего 3 пациента).

В популяции Республики Ингушетия за время проведения настоящего исследования нами не было зафиксировано семейных случаев РС.

#### Аналитическая эпидемиология.

По результатам анализа влияния различных факторов, на развитие РС, в частности, состояния окружающей среды, особенностей питания и образа жизни, профессиональных вредностей, заболеваний, перенесенных в различные возрастные периоды, а также данных семейного анамнеза и этнических факторов (Таблица 3) нами были выделены наиболее значимые из них.

Таблица 3 - Наиболее значимые факторы риска развития РС

Фактор	Возраст	Больные РС (n=87)	Группа сравнения (n=61)	$\chi^2$	p
Проживание вблизи нефтеперерабатывающих предприятий	После 15 лет	12 (13,8%)	1 (1,6%)	5,18	<0,05*
Проживание вблизи железобетонных комбинатов	После 15 лет	10 (11,3%)	1 (1,6%)	3.73	<0,05*
Контакт с бензином и нефтепродуктами	После 15 лет	14 (16,1%)	2 (3,3%)	4.83	<0,05*
Контакт с красками	После 15 лет	18 (20,7%)	2 (3,3%)	7.87	<0,05*
Эмоциональный стресс	После 15 лет	59 (65,5%)	30 (49%)	4.45	<0,05*
Приготовление пищи чаще на: растительном масле	До 15 лет	67 (77%)	56 (91,8%)	4.58	<0,05*
	После 15 лет	72 (82,8%)	58 (95,1%)	4.01	<0,05*
Употребление копченостей: очень редко	До 15 лет	32 (36,8%)	37 (60,7%)	7.28	<0,05*
Употребление молока и молочных продуктов: очень редко	После 15 лет	9 (10,3%)	15 (24,6%)	4.35	<0,05*
Употребление молока и молочных продуктов: ежедневно	До 15 лет	55 (63,2%)	25 (41%)	7.17	<0,05*
Употребление кофе, какао, шоколад: ежедневно	До 15 лет	14 (16,1%)	2 (3,3%)	4.85	<0,05*
Употребление водопроводной воды	После 15 лет	51 (59%)	48 (78,7%)	5.65	<0,05*
Употребление некипяченой воды	До 15 лет	23 (26,4%)	6 (9,9%)	5.26	<0,05*
Контакт с любыми животными	До 7 лет	39 (44,8%)	16 (26,2%)	4.55	<0,05
	7-15 лет	36 (41,4%)	10 (16%)	9.3	<0,05
	Старше 15 лет	56 (64,3%)	45 (73,7%)	6.58	>0,05
Контакт с сельскохозяйственным и животными	До 7 лет	29 (33,3%)	6 (9,9%)	9.7	<0,05
	7-15 лет	28 (32,2%)	7 (11,5%)	7.41	<0,05
Любые хирургические операции	Старше 15 лет	18 (20,7%)	4 (6,6%)	4.6	<0,05*
Хронический тонзиллит	До 15 лет	27 (31%)	9 (14,8%)	4.32	<0,05*
Тяжелый кариес	После 15 лет	20 (23%)	5 (8%)	4.59	<0,05*
Корь	До 15 лет	27 (31%)	8 (13,1%)	5.42	<0,05*
Краснуха	До 15 лет	13 (14,9%)	2 (3,3%)	4.15	<0,05*
Ветряная оспа	До 15 лет	63 (72,4%)	56 (91,8%)	7.4	<0,05*
Герпетическая инфекция	До 15 лет	25 (28,7%)	5 (8%)	8.13	<0,05*
	После 15 лет	35 (40,2%)	10 (16%)	8.54	<0,05*

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами

Из указанных факторов особое внимание заслуживают контакт с животными и герпетическая инфекция. Известно, что вирусы группы герпеса, в частности ВЭБ являются триггерами аутоиммунных и онкогематологических заболеваний (Худякова И. В., 2009; Бойко А.Н., Кукель Т.М. и соавт. 2014; Иванова Е.В., Шарафутдинова Л.Р., 2015; Кузенкова Л.М., Гузева В.И и соавт. 2016). Контакт с животными может являться фактором риска развития дизиммунных заболеваний как по причине антигенной стимуляции, так и за счет возможной передачи инфекционных и паразитарных агентов.

#### Клинические особенности больных РС в Республике Ингушетия

Среди больных РС Республики Ингушетия ремиттирующий РС наблюдался у 41 пациент (47,1%), вторично-прогредиентный – у 33 (37,9%), первично-прогредиентный у 13 (14,9%). Вероятно, большой удельный вес больных вторично-прогредиентными формами РС в Республике Ингушетия связан с большими показателями возраста больных РС в данной популяции. Следует заметить, что у мужчин ремиттирующий РС наблюдался у 13 пациентов (40%), вторично-прогредиентный у 15 человек (47%), а первично-прогредиентный у 4 (12,5%) пациентов, а у женщин ремиттирующий РС наблюдался у 28 пациентов (51%), вторично-прогредиентный у 18 человек (32,7%), а первично-прогредиентный у 9 (16,4%) пациентов. Таким образом, самым распространенным вариантом у мужчин является вторично-прогредиентный тип течения, а у женщин – ремиттирующий тип.

Что касается различных вариантов дебюта РС, то у мужчин значительно чаще встречается дебют РС с пирамидной симптоматики, как в структуре моносимптомного, так и полисимптомного дебютов (16 из 32 (50%) против 13 из 55 (23,6%) соответственно,  $p < 0,05$ ). По другим вариантам дебюта РС статистически значимых различий не было выявлено.

Также мы оценивали основные показатели неврологического дефицита и течения РС в том числе, в зависимости от пола, для выявления прогностических признаков. У женщин больных РС по сравнению с мужчинами с той же патологией, проживающих в Республике Ингушетия, отмечается тенденция к более выраженным показателям нарушений пирамидной системы ( $3 \pm 0,15$  у женщин против  $2,7 \pm 0,16$  у мужчин), зрительным нарушениям ( $1,87 \pm 0,1$  у женщин против  $1,32 \pm 0,15$  у мужчин), тазовым нарушениям ( $2,07 \pm 0,11$  у женщин против  $1,29 \pm 0,12$  у мужчин), и показателям инвалидизации по шкале EDSS ( $4,59 \pm 0,24$  у женщин против  $4,1 \pm 0,22$  у мужчин), однако различия не достигали уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Также у женщин в целом наблюдается тенденция к более короткой первой ремиссии заболевания, большей частоте обострений,

тяжелому течению РС, более быстрому наступлению вторично-прогрессирующего течения, однако различия не достигают уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ), в то же время, различия по показателям частоты обострений и скорости прогрессирования РС статистически значимы ( $p < 0,05$ ). То есть у пациентов с РС женского пола наблюдалось в целом более тяжелое течение РС по сравнению с мужчинами с тем же заболеванием.

По результатам анализа достижения событий (рисунки 2, 3, 4, 5, 6) выявлена тенденция к более раннему достижению неврологического дефицита EDSS 3, 4, 5, 6 баллов, и наступления вторично-прогрессирующего течения РС у женщин больных РС популяции Республики Ингушетия по сравнению с пациентами мужского пола той же группы.

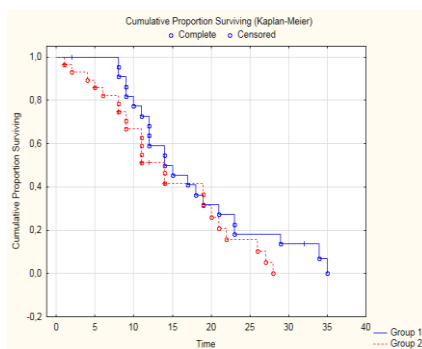


Рисунок 2. Время достижения EDSS 3,0 у мужчин (синяя кривая) и женщин (красная кривая) больных РС популяции Республики Ингушетия

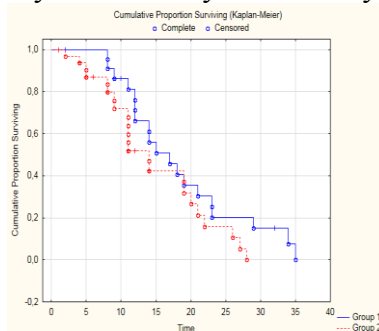


Рисунок 3. Время достижения EDSS 4,0 у мужчин (синяя кривая) и женщин (красная кривая) больных РС популяции Республики Ингушетия

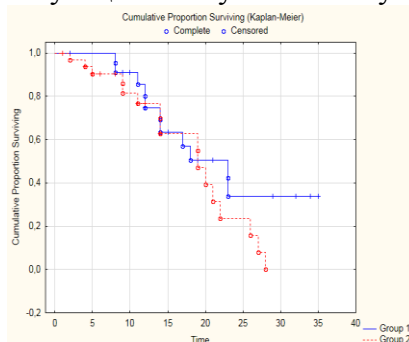


Рисунок 4. Время достижения EDSS 5,0 у мужчин (синяя кривая) и женщин (красная кривая) больных РС популяции Республики Ингушетия

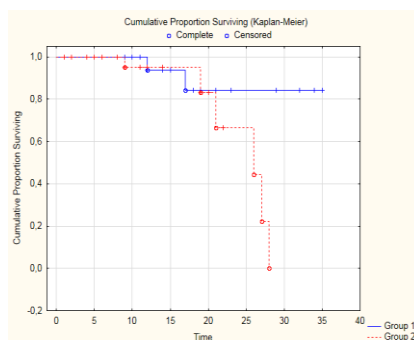


Рисунок 5. Время достижения EDSS 6,0 у мужчин (синяя кривая) и женщин (красная кривая) больных РС популяции Республики Ингушетия

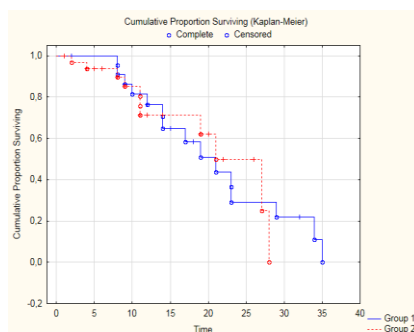


Рисунок 6. Время достижения Вторично-прогредиентного течения заболевания у мужчин (синяя кривая) и женщин (красная кривая) больных РС популяции Республики Ингушетия

### Сравнительный анализ показателей концентрации сывороточного витамина D у пациентов с РС из популяций Республики Ингушетия и Ростова-на-Дону

Сравнительный анализ показателей концентрации сывороточного витамина D у пациентов с РС из популяций Республики Ингушетия и Ростова-на-Дону представлен в таблице 4.

Таблица 4 - Показатели концентрации сывороточного витамина D у пациентов с РС из популяций Республики Ингушетия и г. Ростова-на-Дону

Категория больных	Концентрация витамина D, (нг/мл) у больных РС, проживающих в г. Республике Ингушетия (n=30), (M±mx)	Концентрация витамина D, (нг/мл) в контрольной группе (n=15), (M±mx)	Концентрация витамина D, (нг/мл) у больных РС, проживающих в г. Ростове-на-Дону (n=30), (M±mx)	p
Больные РС, общая группа	16,56±0,86	16,15±0,54	17,68±0,76	>0,05
Больные РС, мужчины	15,15±0,61 <sup>1</sup>	22,04±0,22	16,48±0,39	>0,05
Больные РС, женщины	17,34±0,33	15,96±0,64	18,24±4,74	>0,05
Больные РРС, общая группа	16,07±0,42	16,15±0,54	17,95±0,89	>0,05

Продолжение таблицы 4					
Больные мужчины	PPC,	15,82±5,15 <sup>1</sup>	22,04±0,22	16,27±0,53	>0,05
Больные женщины	PPC,	17,16±0,76	15,96±0,64	18,55±1,32	>0,05
Больные общая группа	ВППС,	16,82±1,86	16,15±0,54	16,5±1,76	>0,05

Примечание: <sup>1</sup> – статистически значимые различия между исследуемой и контрольной группами; <sup>2</sup> – статистически значимые различия между исследуемой группой и больными типичным рассеянным склерозом

По данным таблицы 4 мы наблюдаем, что показатели сывороточного витамина D у больных с различными формами РС популяции РИ немного ниже, чем у больных Ростовской популяции, однако различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). При сравнении показателей сывороточного витамина D у пациентов с РС обоих полов популяции Республики Ингушетия с контрольной группой была выявлена тенденция к снижению показателей витамина D у больных РС, более того, различия в данном показателе между мужчинами, больными РС ( $15,15 \pm 0,61$  нг/мл), и мужчинами контрольной группы ( $22,04 \pm 8,0$  нг/мл) носили статистически значимый характер.

## ВЫВОДЫ

1. Республика Ингушетия относится к зоне среднего-низкого риска развития РС с общим показателем распространенности  $16,9 : 100\ 000$ . Преvalентность РС отличается неравномерностью, преобладает среди городского населения ( $25,4 : 100\ 000$ ) по сравнению с сельскими жителями ( $8,4 : 100\ 000$ ), в славянской популяции ( $47 : 100\ 000$ ) по сравнению с ингушской ( $16,3 : 100\ 000$ ). Выявлен рост распространенности на 22% (с  $13,2 : 100\ 000$  (2014г.) до  $16,9 : 100\ 000$  (2021г.)), что обусловлено как истинным увеличением показателя, так и улучшением диагностики, увеличением доступности магнитно-резонансной томографии. Заболеваемость РС в РИ в 2021г. составила  $0,6 : 100\ 000$  населения в год, имеет волнообразный характер, тенденцию к росту за период 2010-2021гг.

2 К факторам развития РС, наблюдавшимся в Республике Ингушетия относятся: контакт с бензином и другими нефтепродуктами, а также красками в возрасте старше 15 лет ( $p < 0,05$ ), контакт с животными в возрасте до 15 лет, хирургические вмешательства, тяжелый кариес в возрасте старше 15 лет ( $p < 0,05$ ), травмы головы в возрасте старше 15 лет ( $p < 0,05$ ), тонзиллит, корь, краснуха, перенесенные в возрасте до 15 лет ( $p < 0,05$ ) и герпес-вирусная инфекция в любом возрасте ( $p < 0,05$ ). Факторы снижающие риск развития РС – преобладание в диете растительного масла; редкое употребление молочных продуктов.

3. Выявлена поздняя диагностика РС в регионе (интервал «дебют -диагноз» составил  $5,6 \pm 0,5$  лет). Среди больных отмечается большая доля пациентов с длительным (более 10 лет) течением заболевания, а также пациентов с прогрессирующими формами заболевания (вторично- (37,9%) и первично-прогрессирующее (14,9%). У женщин наблюдались тенденции к неблагоприятному течению РС по сравнению с мужчинами по всем основным показателям: длительности первой ремиссии, частоте обострений, скорости прогрессирования РС и времени до достижения вторично-прогрессирующего течения, причем по частоте обострений и скорости прогрессирования РС различия носили статистически значимый характер

4. Выявлена тенденция к снижению уровня 25-ОН витамина D, достигающая статистической значимости в мужской популяции больных РС, проживающих на территории РИ.

5. Организация специализированной медицинской помощи пациентам с рассеянным склерозом (создание регистра, Республиканского центра диагностики и рассеянного склероза, алгоритма ранней диагностики) позволила улучшить диагностику и оптимизировать диспансерное наблюдение за данной категорией больных.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с высокими показателями среднего возраста пациентов с рассеянным склерозом, врачам-неврологам первичного звена здравоохранения следует проявлять настороженность в плане данного заболевания при обследовании пациентов, относящимся к нетипичным для рассеянного склероза возрастным группам – 50 лет и старше.

2. Врачам-неврологам необходимо рассмотреть возможность назначения витамина D пациентам с РС в профилактических или лечебных дозировках с зависимости от уровня лабораторного показателя.

3. Учитывая значительную долю больных с вторично-прогрессирующим РС и относительно благоприятным течением заболевания, врачам республиканского центра рассеянного склероза следует проявлять дифференцированный подход к отмене ПИТРС после наступления вторично-прогрессирующего течения заболевания

4. Врачам-неврологам рекомендуется направлять пациентов в Центр рассеянного склероза для подтверждения диагноза «рассеянный склероз», проведения дифференциальной диагностики, определения тактики лечения и динамического наблюдения пациентов с подтвержденным диагнозом, что повысит выявляемость заболевания, а также оптимизирует лечебно-профилактическую помощь данной категории пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Республике Ингушетия РС относится к зонам низкого-среднего риска развития РС. Выявленные в настоящем исследовании внешние факторы риска развития РС подтверждают мультифакториальную природу заболевания. Одним из модифицируемых факторов риска развития РС является снижение концентрации витамина D в сыворотке крови.

## ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ

Целесообразно дальнейшее исследование показателей концентрации сывороточного витамина D у больных РС различного пола и возраста, а также сопоставление этих показателей с результатами в группах больных РС и здоровых людей из других популяций. Также интерес представляет сравнение концентрации сывороточного витамина D у больных клинически изолированным синдромом, ремиттирующим РС и прогрессивными формами.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ужахов, Р.М. Клинический случай позднего дебюта рассеянного склероза / Р. М. Ужахов // Сборник материалов 2-ой итоговой научной сессии молодых учёных РостГМУ. – Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ, 2015. – С.166-167.
2. Гончарова, З.А. Аvascularный некроз костей при аутоиммунных заболеваниях нервной системы. Данные литературы. Клинический случай. / З. А. Гончарова, В. А. Мегерян, Р. М. Ужахов, // Вузовское образование и наука: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. - Магас, 2015. - С. 182-188.
3. Ужахов, Р.М. Анализ распространенности рассеянного склероза в Республике Ингушетия / Р. М. Ужахов // Сборник материалов 3-ой итоговой научной сессии. – Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ, 2016. – С.7-10.
4. Гончарова, З. А. Анализ распространенности и факторы риска развития рассеянного склероза в Республике Ингушетия. / З. А. Гончарова, Р. М. Ужахов // **Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. - 2017. - Т. 117, №2(2). - С. 6 - 9.
5. Ужахов, Р.М. Оценка эпидемиологии и факторов риска развития рассеянного склероза в Республике Ингушетия / Р. М. Ужахов // Сборник материалов 4-ой итоговой научной сессии. – Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ, 2017. – С.60-62.
6. Ужахов, Р.М. Эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза в республике Ингушетия. / Р. М. Ужахов, З. А. Гончарова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. - 2018. - Т. 118, № 8(2). - С.165.

7. Гончарова, З.А. Оценка факторов риска развития рассеянного склероза в Республике Ингушетия. / З. А. Гончарова, Р. М. Ужахов, Н. М. Добаева, В. А. Мегерян // **Практическая медицина**. - 2020. - Т. 18, № 5. - С. 57-60.
8. Гончарова, З. А. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Республике Ингушетия. / З. А. Гончарова, Р. М. Ужахов, В. А. Мегерян // **Южно-Российский журнал терапевтической практики**. – 2022. - №3(2). – С. 76-84.
9. Гончарова, З. А. Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы: **учебное пособие**. / З. А. Гончарова, Ю. Ю, Погребнова, Салах М. М. Сехвейл, Н. М. Ярош, Е. А. Маркова, Р. М. Ужахов – М.: Знание-М, 2022. - 143 с.

#### СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
- МРТ-магнитная резонансная томография
- ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
- ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз
- РИ – Республика Ингушетия
- РостГМУ - Ростовский государственный медицинский университет
- РРС – ремиттирующий рассеянный склероз
- РС – рассеянный склероз
- СП- скорость прогрессирования
- EDSS – Expanded Disability Status Scale