

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

УЖАХОВ

РУСЛАН МУРАДОВИЧ

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ ИНГУШЕТИЯ

3.1.24 – Неврология

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, доцент
Гончарова Зоя Александровна

Ростов-на-Дону

2023

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	...4
ВВЕДЕНИЕ	...6
ГЛАВА 1. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РОССИИ И В МИРЕ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	...13
1.1. Современные тенденции эпидемиологии рассеянного склероза	...13
1.1.1. Общие сведения о рассеянном склерозе	...13
1.1.2. Основные закономерности распределения показателей распространенности РС в мире.	...14
1.1.2.1. «Градиент широты»	...14
1.1.2.2. Рассеянный склероз и миграция	...22
1.2. Динамика эпидемиологических показателей рассеянного склероза за последние десятилетия. Доказательства истинного увеличения числа больных рассеянным склерозом	...26
1.3. «Кластеры рассеянного склероза»	...29
1.4. Инфекционная теория развития рассеянного склероза	...29
1.5. Распространенность рассеянного склероза и экологическое неблагополучие	...30
1.6. Рассеянный склероз и витамин D	...31
1.7. Клиническая картина и прогностические критерии течения рассеянного склероза	...35
1.8. Природные и демографические особенности Республики Ингушетия	...36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	...38
2.1. Общая характеристика исследования	...38
2.2. Характеристика исследуемой группы	...43
2.3. Методика исследования витамина D в сыворотке крови	...44
2.4. Статистическая обработка материала	...44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	...46
3.1. Описательная эпидемиология РС в Республике Ингушетия	...46
3.1.1. Распространенность рассеянного склероза в Республике Ингушетия	...46
3.1.2. Заболеваемость рассеянным склерозом в Республике Ингушетия	...48
3.1.3. Смертность больных рассеянным склерозом в Республике Ингушетия	...53
3.1.4. Показатели инвалидности у больных рассеянным склерозом в Республике Ингушетия	...53
3.1.5. Показатели распространенности рассеянного склероза в различных районах Республики Ингушетия	...54
3.2. Аналитическая эпидемиология рассеянного склероза в Республике Ингушетия. Факторы, связанные с риском развития рассеянного склероза в популяции республики Ингушетия	...57
3.2.1. Влияние цвета глаз на вероятность заболевания рассеянным склерозом	...57
3.2.2. Влияние возраста родителей на вероятность заболевания	

рассеянным склерозом	...59
3.2.3. Влияние экологической обстановки в Республике Ингушетия на вероятность заболевания РС	...60
3.2.4. Влияние контакта с вредными веществами на вероятность заболевания РС	...63
3.2.5. Влияние вредных привычек на вероятность заболевания рассеянным склерозом	...65
3.2.6. Влияние эмоционального стресса на вероятность заболевания рассеянным склерозом	...67
3.2.7. Влияние особенностей питания, источников питьевой воды на риск развития рассеянного склероза	...68
3.2.8. Влияние контакта с животными на риск развития рассеянного склероза	...73
3.2.9. Влияние травм, оперативных вмешательств на риск развития рассеянного склероза	...75
3.2.10. Влияние аллергических заболеваний на риск развития рассеянного склероза	...77
3.2.11. Влияние инфекционно-воспалительных заболеваний на риск развития рассеянного склероза	...78
3.2.12. Наиболее значимые факторы риска развития рассеянного склероза	...80
3.3. Клинические особенности рассеянного склероза	...81
3.4. Влияние уровня витамина D на риск развития рассеянного склероза	...97
3.5. Влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза на клинические проявления и течение заболевания	...102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	...105
ВЫВОДЫ	...116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	...118
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ	...119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	...120
ПРИЛОЖЕНИЕ	...140

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВАРС – высокоактивный рассеянный склероз
- ВДЗ – воспалительные демиелинизирующие заболевания
- ВП – вызванные потенциалы
- ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДЗ – демиелинизирующее заболевание
- ЗН – зрительный нерв
- ИВДЗ – идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания
- КИС – клинически изолированный синдром
- МКБ – международная классификация болезней
- МОГ – гликопротеин миелина олигодендроцита
- МОГАЭ – гликопротеин миелина олигодендроцита ассоциированный энцефалит
- ММП – матриксные металлопротеиназы
- МРТ – магнитная резонансная томография
- ОН – оптический неврит
- ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит
- ОРЭР – Объединенного российского исследования эпидемиологии РС
- ППРС – первично-прогредиентный рассеянный склероз
- ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
- РБН – ретробульбарный неврит
- РБО – ретробульбарная область
- РИ – Республика Ингушетия
- РИС – радиологический изолированный синдром
- РостГМУ – Ростовский государственный медицинский университет
- РРС – ремиттирующий рассеянный склероз
- РС – рассеянный склероз
- СОМАР – спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств
- СП – скорость прогрессирования

ТОВА – титр олигоклональных антител

ХРВОН – хронический рецидивирующий воспалительный оптический неврит

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭЭГ – электроэнцефалография

CRION – chronic relapsing inflammatory optic neuropathy

EDSS – Expanded Disability Status Scale

ELISA – Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

IFN γ – interferon, gamma

LETM – Longitudinally Extensive Transverse Myelitis

MBP – Myelin Basic Protein

MOG – Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein

NEDA – No Evidence of Disease Activity

TNF – Tumor necrosis factor

WHO – World Health Organization

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) - мультифакторное заболевание, которому свойственно разнообразие клинических проявлений и значительные различия по распространенности на различных территориях. Следует заметить, что различия в частоте встречаемости заболевания не статичны, и степень выраженности изменения показателей распространенности РС колеблется в зависимости от изучаемого региона и этнического состава его населения [1, 2]. Известно, что на региональные показатели распространенности и клинические характеристики данного заболевания оказывает влияние совокупность как генетических факторов, свойственных данной популяции, так и экзогенных факторов [3, 4]. Важность подробного исследования воздействия различных природно-географических и экологических факторов на предрасположенность к развитию РС определяется тем, что это заболевание стало наблюдаться в нехарактерных для него группах как в плане возраста (у детей и лиц старше 45 лет), так и в плане принадлежности к народностям, в которых ранее РС вообще не наблюдался [5, 6]. В качестве примера таких этнических групп можно привести население различных республик Северного Кавказа, том числе Республики Ингушетия (РИ). По данным эпидемиологических исследований, проведенных в течение последних 10 лет, распространенность РС у чеченцев составляет 13,7 на 100 тыс. населения [7], у адыгов - 8 на 100 тыс. населения [8, 9], у аварцев в Дагестане - 14,6 на 100 тыс. населения [10], в то же время показатели превалентности РС среди представителей некоторых этнических групп, в частности, популяции РИ до последнего времени были не изучены.

Степень разработанности темы исследования

По результатам ряда научных работ доказано [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18] наличие влияния различных экологических факторов (суммарный показатель загрязнения среды, проживание в экологически неблагоприятных районах города и др.) на превалентность и заболеваемость РС, клинические проявления

заболевания и на его прогноз. Повсеместное повышение [8, 9, 16] распространенности рассеянного склероза связано как с увеличением диагностических возможностей, так и с истинным ростом числа больных. Наибольшие значения частоты встречаемости РС были выявлены у славянского населения [7, 8, 9], проживающего на территории южных регионов, что, с точки зрения исследователей, вызвано генетическими факторами. Также следует заметить, 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 [8, 9].

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

Проведено описательное и аналитическое эпидемиологическое исследование РС впервые в Республике Ингушетия с использованием унифицированной методики и общепринятых критериев. Основным регламентирующим документом для настоящего исследования являются клинические рекомендации Министерства здравоохранения «Рассеянный склероз» (2022) [19]. 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 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.) [20].

Работа включала в себя описательное эпидемиологическое исследование РС в Республике Ингушетия, в том числе изучение главных эпидемиологических характеристик данной патологии, их изменение в течение времени наблюдения, вплоть до настоящего времени; аналитическое эпидемиологическое исследование с использованием метода «случай - контроль»; изучение влияния факторов внешней среды на риск развития РС, изучение особенностей клинической картины и 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 выявлены 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) характеризуются ростом 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 прогредиентным (первично-прогредиентным и вторично-прогредиентным) 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 кариес 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 дефицит витамина D различного уровня, 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 объективностью методов 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 г.), на Всероссийской научно-практической конференции «Вузовское образование и наука» (Магас, 2015 г.), 3 Итоговой научной сессии РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2016 г.), 4 Итоговой научной сессии РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2017 г.); 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 (Ростов-на-Дону, 2020 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Ростов-на-Дону, 2021 г.); 9 Итоговой научной сессии молодых

ученых РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2023 г.); XIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Соматоневрология» (Ростов-на-Дону, 2023 г.).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них: 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных перечнем ВАК, 2 статьи в журналах, индексируемых в крупнейшей единой базе данных – Scopus, 1 учебное пособие, подана 1 заявка на регистрацию патента на изобретение.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в поликлиниках, городских и районных больницах Республики Ингушетия, в работу республиканского центра рассеянного склероза на базе ИРКБ, неврологического центра ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, поликлиники и госпитали 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 была сформулирована тема диссертационного исследования, цели и задачи исследования, подобраны оптимальные методики 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. Выполнен статистический анализ полученных результатов. Все пациенты, включенные в регистр РС, (100% - 87 человек) осмотрены автором лично, 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 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав: 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 186 источников, в том числе 74 отечественных и 112 иностранных.

Глава 1. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РОССИИ И В МИРЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные тенденции эпидемиологии рассеянного склероза

1.1.1. Общие сведения о рассеянном склерозе

Рассеянный склероз (РС) относится к хроническим демиелинизирующим заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), которое в большинстве случаев, на ранних этапах характеризуется волнообразным течением. Несмотря на широкие и разноплановые исследования, множество аспектов этиологии, патогенеза, течения заболевания по-прежнему остаются неизвестными. 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. В настоящее время рассеянный склероз - одна из главных медико-социальных проблем неврологии, так как его начало в основном приходится на период «максимальной активности» - возраст от 18 до 45 лет, хотя в последнее время все чаще РС выявляется у детей и подростков и, напротив, лиц старших возрастных групп [13, 21, 22, 23]. Большая социально-экономическая значимость данного заболевания обусловлена тем, что пациенты молодого и среднего возраста утрачивают трудоспособность, а в последующем и способность к передвижению и самообслуживанию [24, 25, 26].

Приблизительно у 15-20% пациентов уже в начале заболевания наблюдается непрерывно прогрессирующий тип течения РС с быстрым нарастанием инвалидности. Это обуславливает большую социально-экономическую значимость данного заболевания [27, 28].

Совершенствование системы лечебно-профилактической и медико-социальной помощи пациентам с различными заболеваниями невозможно без проведения соответствующих эпидемиологических исследований [29, 30]. Целью эпидемиологических исследований неинфекционных заболеваний является сбор информации и выявление тенденций появления и распространения

неинфекционных заболеваний, на основании чего можно судить о причинах заболевания.

1.1.2. Основные закономерности распределения показателей распространенности рассеянного в мире

1.1.2.1. «Градиент широты»

В настоящей работе мы проанализировали данные литературы об особенностях распределения показателей распространенности РС в мире. В первую очередь, следует упомянуть так называемый «градиент широты» — повышение распространенности РС по мере приближения к географическим полюсам. Доказательством этому служат данные многочисленных исследований, проведенных в различных частях света [31, 32, 33]. В целом, РС распространен преимущественно в странах Центральной и Северной Европы [34, 35], таких странах Северной Америки, как США и Канада, в Южной Австралии и Новой Зеландии, эти регионы принято называть зоной высокого риска РС. Зона среднего риска – некоторые области Центральной и Северной Европы, Восточная и южная Европа, юг США и остальная территория Австралии. Зона низкого риска РС – большинство регионов Центральной и Южной Америки, Азии, Африки и Океании.

Говоря о распространенности РС в мире, следует заметить, что мониторинг основных эпидемиологических тенденций РС в мире ведется крайне неравномерно. В некоторых странах в течение десятков лет существуют территориальные регистры РС, которые позволяют выявлять наиболее значимые изменения основных эпидемиологических показателей (Таблица 3). Прежде всего, это Великобритания, Италия, страны Скандинавского полуострова, Соединенные Штаты Америки [36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43].

В Шотландии, Оклендских и Шетландских островах зарегистрирована наибольшая распространенность и заболеваемость РС (более 250 случаев на 100 000 населения), в частях Соединенного Королевства показатель

распространенности составляет от 110 до 200 при стабильных показателях заболеваемости в диапазоне 7-9 новых случаев на 100 000 населения (за период с 2013 по 2021 гг.) [42, 43]. Превалентность РС в Ирландии от 112 до 149 случаев. По последним данным, особенно высоки показатели в северных областях страны, где распространенность РС в них достигла 188 случаев на 100 000 населения [44, 45]. РС также встречается очень часто в странах Скандинавии, особенно в Швеции, (распространенность более 180 на 100 000 населения) и Дании (более 170 случаев), при сохраняющемся стабильно высоком уровне заболеваемости (в Швеции 5,0, в Дании от 3,9 до 5,3 новых случаев на 100 000 населения в год) [36, 37, 46, 47]. В то же время в Дании за период с 1950 по 2005 распространенность РС увеличилась с 58 до 154 на 100 000 населения [37]. В восточной Норвегии превалентность РС достигла максимальных показателей – до 80 на 100 000 населения, заболеваемость – от 2,2 до 5,5 случаев на 100 000 населения в год. Прирост числа больных произошел, в первую очередь, за счет женщин молодого возраста. В южных областях Норвегии показатели распространенности РС стабильно держатся в районе 75, при этом в северных они составляли не более 40. В западной Норвегии в 70-90-х годах прошлого века наблюдался значительный рост распространенности и заболеваемости РС до уровня заболеваемости 4,0 на 100 000 населения и распространенности более 80 случаев, но в дальнейшем наступила стабилизация на значениях, типичных для южных регионов страны [48], в 2012 году распространенность составляла 203 случая на 100 000 населения и не было выявлено различий между северными и южными районами, [16, 38, 48]. Также в округе Телемарк (юго-западная часть Восточной Норвегии) заболеваемость РС в период с 1999 по 2018 годы увеличилась с 8,4 до 14,4 [39]. В Финляндии также наблюдаются колебания превалентности РС. В этой стране чаще РС встречается на западе страны (до 280 случаев на 100 000 населения), а в южных провинциях – снижается до 160 случаев на 100 000 населения. На 2019 год заболеваемость составляла 12,1 на 100 000 населения [49]. В Исландии показатели превалентности РС составляют 167,1 случаев на 100 000 населения [50]. В странах Прибалтики (Латвия, Литва, Эстония) вышеупомянутый показатель в 80-90-х

годах колебался от 40 до 85 на 100 000 населения, последние данные свидетельствуют о повышении (приблизительно на 25-30%) частоты встречаемости РС [51]. В континентальной Европе распространенность РС наиболее высока в Швейцарии и Германии, она находится в диапазоне от 150 до 190, при этом заболеваемость от 16 до 21 случаев на 100 000 населения, и ее показатели носят стабильный характер [52, 53]. В соседней Австрии при этом распространенность РС стабильно ниже – от 140 до 175 случаев, наиболее низкие показатели зарегистрированы в горных районах [54], однако, в 2002 году распространенность РС составляла 98.5 случаев на 100 000 населения [55]. Также высокие показатели превалентности РС наблюдаются в таких странах Центральной Европы, как Чехия, Словакия и Венгрия: до 90 случаев на 100000 населения в Чехии и Словакии, до 80 случаев в Венгрии соответственно. Крайне высокие показатели заболеваемости РС зафиксированы в таком регионе Чехии, как Богемия - 75 до 100 случаев, по данным исследований, проведенных в 80-х годах. В настоящее время в Чехии распространенность РС увеличилась приблизительно на 6%, в Венгрии распространенность составляет 101 случай на 100 000 населения [51, 56]. По результатам исследований, проведенных в 60-70-х годах XX века, были выявлены описаны области с повышенной распространенностью РС в Польше в районе города Гниезо – до 85 случаев на 100000 населения, а также на побережье Балтийского моря (область Щецина) – до 80 случаев при этом показатели заболеваемости превышают 4 случая на 100000 населения в год. В настоящее время распространенность РС в Польше составляет 109 случаев на 100 000 населения (по результатам исследования, проведенного в Свентокшиском воеводстве) [57]. В Нидерландах и Бельгии распространенность РС в районе – 80–90 случаев в разных провинциях (на 1991 год), на 2016 год распространенность увеличилась на 20%. Среди новых случаев в этих странах больший процент также составляют женщины молодого и среднего возраста. Довольно часто наблюдается поздний дебют РС, что привело к повышению среднего возраста больных РС до 37 лет [51]. По сравнению с другими странами, расположенными на той же широте, распространенность РС ниже всего во

Франции (от 28 до 58 случаев). В работах, проведенных в 90-х годах было выявлено повышение усредненной распространенности РС до 90 случаев, при этом наиболее низкие значения наблюдаются на юге и на западе (78–84 случая на 100 000 населения), а наиболее высокие показатели – на востоке и на севере (101–122 на 100 000). В настоящее время эти показатели намного увеличились: наиболее высокие уровни (свыше 250 на 100 000) – на севере и востоке страны по сравнению с показателями юго-западной части страны (55–85 случая на 100 000) [58]. Превалентность указанного выше заболевания в 90-х годах XX века на Украине и Белоруссии не превышала 50 случаев на 100 000 населения, но в южных регионах Украины неоднократно выявляли относительно низкие значения – порядка 20 случаев на 100 000 населения. Эти значения были близки к результатам, полученных в исследованиях, проведенных в Болгарии и Румынии (25 - 45 случаев при заболеваемости 1,5 - 2,0), при этом заболевание наблюдается чаще не только в северных регионах, и в некоторых регионах, расположенных на юге страны, таких, как Карпаты и Трансильвания, где зарегистрированы показатели превалентности РС до 62 случаев на 100 000 населения. За последние десятилетия распространенность РС в данных регионах повысилась в диапазоне от 18% (на Украине) до 32% (в Румынии) [51]. В 90-х годах XX века возросли показатели превалентности данного заболевания и в странах Балканского полуострова. В Хорватии, Сербии и Черногории эти параметры колеблются – от 40 до 100 случаев при этом инцидентность составляет от 2,0 до 4,0 случаев. Максимальная распространенность выявлена в 80-х годах в провинции Горский Катар (Хорватия) – выше 120 случаев на 100 000 населения. По данным современных исследований, распространенность РС в Хорватии составляет 143,8 случаев на 100 000 населения (на 2018 год) [59], распространенность в Сербии – 64,9 случаев на 100 000 населения (на 2011 год) [60]. В 90-е годы в Греции значения данного параметра были не выше 50 случаев на 100 000 населения, причем большинство случаев заболевания было зарегистрировано в северных областях, распространенность РС на острове Кипр среди греков составляло 43 на 100 000 населения. В 2006 году, согласно результатам работ P. Parathanasopoulos,

показатели превалентности РС составляли от 110 до 120 случаев на 100 000 населения [61]. Показатели превалентности РС в Македонии не превышали 16, показатели инцидентности составляли до 1,2 на 100000 населения. В настоящее время распространенность РС в Македонии увеличилась на 31% [51]. Превалентность рассеянного склероза в различных областях Италии колеблется от 40 до 70 на 100 000, исключение составляют отдельные провинции с распространенностью до 90 случаев. Также следует заметить, что ранее существовавшие различия по распространенности РС между популяциями острова Сицилия и остальной Италии практически нивелировались и составляют около 60 случаев на 100 000 населения, с середины 70-х годов XX века эти показатели на острове Сардиния значительно увеличились и стали составлять более 150 случаев на 100 000 населения. В то же период наблюдалось и увеличение заболеваемости – до 7 случаев в год. При этом, на расположенном неподалеку острове Мальта превалентность РС была несоизмеримо ниже – не более 4 случаев, в отличие от Сицилии и тем более Сардинии [40]. В настоящее время распространенность РС в Сардинии составляет 330 случаев на 100 000 населения [40]. Показатели превалентности РС в Испании колеблются от 80 до 180 случаев на 100 000 населения [62], а в Португалии этот показатель составляет 64 случая на 100 000 населения [63].

В то же время только «градиентом широты» нельзя объяснить все наблюдаемые различия в показателях распространенности РС, наблюдаемые различных регионах, так, например, различные регионы, расположенные на одинаковой географической широте, могут отличаться по превалентности рассеянного склероза. В качестве примера можно привести упомянутые ранее Сицилию и Мальту, а также соседние области Хорватии. Также установлено, что в настоящее время градиент север-юг стал менее выражен в странах Европы. Что касается России, то согласно исследованиям, проведенным А. П. Иерусалимским и соавт. (2009), зачастую в северных частях различных субъектов Российской Федерации показатели превалентности рассеянного склероза ниже, чем в южных, прежде всего, это характерно для Сибири и Дальнего Востока [64]. Также данные

показатели у славянского населения республик Кавказа и Средней Азии выше, чем у коренного населения, но ниже, чем в популяции Европейской части России.

В Северной Америке показатели превалентности и инцидентности рассеянного склероза зависят как от широты, на которой расположена данная территория, так и от этнического состава проживающего населения. В Канаде распространенность РС в западных регионах выше - до 110 случаев на 100000 населения, чем в восточных, где этот показатель составляет 50 случаев на 100000 населения. Данный феномен связан с большой долей франкоговорящего населения в популяции восточных областей Канады в отличие от западной Канады, где в структуре населения преобладают выходцы из Великобритании и Скандинавии. В конце 90-х годов XX века наибольшие показатели распространенности РС - свыше 200 случаев на 100 000 населения, были зафиксированы в некоторых регионах на севере Канады. В конце 90-х годов XX века показатели превалентности рассеянного склероза в Соединенных Штатах Америки колебались в диапазоне от 20-30 случаев на юге страны до 100-160 и более на севере, при этом наибольшие значения зафиксированы в штате Миннесота (160 случаев на 100 000 населения) [65]. В настоящее время заболеваемость РС в США составляет 309 случаев на 100 000 населения, также сохраняется градиент широты [66]. Распространенность в РС в Канаде в 2010 году составляла 266 случаев на 100 000 населения (по данным исследования, проведенного в провинции Новая Шотландия) [67]. На основании сказанного выше можно сделать вывод, что рассеянный склероз преобладает среди белого населения Земли, преимущественно на территориях, населенных переселенцами из стран северной и центральной Европы [68].

Следует заметить, что для изучения РС особый интерес представляет анализ эпидемической ситуации в популяциях не только с высокой, но и с низкой распространенностью данного заболевания [51].

В странах Центральной и Южной Америки превалентность рассеянного склероза невелика, она составляет от 10 до 20 случаев на 100 000 населения, что возможно также обусловлено низкой выявляемостью заболевания. В последние

годы отмечается рост числа случаев верифицированного РС в странах Латинской Америки, что связано с улучшением диагностических возможностей (в первую очередь, оснащенность аппаратами МРТ), увеличение числа неврологов и повышением уровня медицинской образованности населения [69]. В данном регионе проживает около 580 млн человек, популяция характеризуется значительной этнической и генетической гетерогенностью, что не может не влиять на показатели распространенности РС. Распространенность РС выше в странах Латинской Америки с преобладанием европеоидов и значительно ниже в странах с преобладанием коренного населения.

Считается, что факторы внешней среды могут играть не только роль триггеров РС, но и выполнять протективные функции. Так, одной из причин низкой распространенности заболевания в Латинской Америке считается повышенная экспозиция УФ облучения и гельминтная инвазия [70]. Так, например, в Уругвае отмечены относительно высокие показатели превалентности РС – 25-35 случаев на 100 000 населения, очевидно, это связано с преобладанием переселенцев из стран Европы в структуре населения [70].

В 80-х годах XX века превалентность РС в популяции арабских стран составляла от 4 до 10 на 100 000 населения. А в конце 90-х данные показатели увеличились, особенно в Саудовской Аравии, ОАЭ и Кувейте, вне сомнений, это связано с загрязнением окружающей среды, одной из причин которого, является развитие нефтедобывающей и нефтеперерабатывающей промышленности [71]. По данным последних работ, наблюдается рост распространенности РС в данном регионе, при этом заболеваемость также остается стабильно высокой и составляет около 2,0-3,0 случаев на 100 000 населения в год. В Кувейте инцидентность РС увеличилась с 1,1 на 100 000 населения в 1993 г. до 2,6 в 2000 г. При этом наиболее выраженный рост заболеваемости отмечается у женской части населения страны, а показатели у коренных жителей Кувейта увеличились с 2,3 на 10000 населения в 1993 г. до 7,8 в 2000 г. В целом превалентность РС в указанном регионе в целом повысилась с 6,7 на 100000 населения в 1993 г. до 14,8 в 2000 г., причем данный показатель достигает наибольших значений у местных жителей

(31,2) по сравнению с мигрантами из азиатских и африканских стран (5,6 на 100 000 населения). В период с 2000 по 2013 годы распространенность увеличилась до 30 случаев на 100 000 человек, а заболеваемость – до 6,8 случаев на 100 000 населения в год (в 2,5 – 3 раза в зависимости от пола) [71]. А с 2013 по 2018 гг. распространенность РС увеличилась в 1,6 раз, что связано как с ухудшением экологической обстановки, как и с введением новых критериев диагностики РС [72]. Также в конце 90-х годов значительного уровня достигли показатели распространенности этого заболевания в Иране (от 20 до 50 случаев), а в настоящее время распространенность составляет порядка 100 случаев на 100 000 человек [73].

Рассеянный склероз, по данным исследований, проведенных в 90-х годах, не часто встречается в Индии: порядка 1 - 5 случаев на 100 000 населения. Последние исследования подтверждают преимущественную распространенность РС в северных регионах по сравнению с югом страны и увеличение заболеваемости в целом по стране. В 2015 году распространенность РС увеличилась до 7-10 случаев на 100 000 населения, что авторы исследования связывают с совершенствованием критериев диагностики заболевания и большей доступностью МРТ [74]. Традиционно распространенность РС в Китае всегда была низкой, она варьирует от 1 до 4 случаев на 100 000 (по данным исследований, проведенных в период с конца 80-х до начала начале 90-х годов XX века), в то же время, в 2013 году эти показатели увеличились до 5,2 случаев на 100 000 населения [75]. При этом, «восточный вариант» рассеянного склероза, характеризующийся тяжелым течением, преимущественным вовлечением в процесс зрительных нервов и шейного отдела спинного мозга в настоящее время рассматривается как самостоятельное заболевание – оптикомиелит Девика. В Японии также значительно чаще стал выявляться РС. По данным общенационального эпидемиологического исследования, проведенного в 2004 году, превалентность рассеянного склероза повысилась до 7,7 на 100 000 населения. Рассеянный склероз более распространён на севере страны, на юге чаще встречается оптикомиелит. В данных странах Азиатско-Тихоокеанского

региона наблюдается снижение распространённости оптикомиелита и стабильный рост числа больных с РС [75, 76].

Рассеянный склероз является относительно распространённым заболеванием на севере Африки – таких арабских странах, как Тунис и Ливия частота встречаемости составляет до 10 случаев на 100000 населения, а на юге континента, в Южно-Африканской республике этот показатель составляет до 15 на 100 000 населения среди «белого» населения (по данным исследований, проведенных с 1990 по 2000 гг.). Обращает на себя внимание тот факт, что у представителей европеоидной расы, проживающих в южных широтах, распространённость РС существенно ниже, относительно Северной Америки или Европы. По данным С. Martyn (1991), распространение РС среди белого населения ЮАР составило всего 13-15 случаев на 100.000 населения, что вероятно связано с внешними факторами [76, 77]. Среди коренного населения Сенегала, Кении, ЦАР и ряда других африканских стран зарегистрированы лишь единичные случаи РС [76, 77].

Распространённость РС в Австралии колеблется от 11 случаев на 100 тыс. населения на севере страны до 69 случаев на юге. Данный градиент «юг-север», по мнению D. Miller, интерпретируется, как результат влияния факторов окружающей среды, так как генетически популяции близки. В Новой Зеландии (от 10 до 50 случаев) этот градиент значимо ощутим, однако, здесь имеются генетические отличия из-за шотландского происхождения многих семей европейцев, которые проживают на юге страны. Следует отметить, что рост распространённости РС наблюдается и в данном регионе, так, по данным J. Campbell, за период с 2010 по 2017 гг. частота встречаемости РС выросла с 96 до 104 случаев на 100 000 населения [78].

1.1.2.2. Рассеянный склероз и миграция

Как было сказано ранее, процессы миграции имеют большое влияние на эпидемиологические показатели РС. По данным многочисленных исследований доказано, что потомки европеоидов, показатели распространённости и

заболеваемости у которых более высокие по сравнению с представителями других рас, проживающие на более южных территориях, чем их предки, болеют РС реже них, но чаще, чем коренное население этих же регионов. Верно и обратное утверждение: у монголоидов и негроидов, мигрировавших, а тем более проживающих в нескольких поколениях на исконных территориях белой расы, то есть в зонах высокого и среднего риска развития РС, имеют более высокие значения частоты встречаемости данного заболевания, но при этом, распространённость РС у данной группы населения все же ниже, чем среди местных европеоидов [11]. Эти данные были подтверждены и результатами исследования J.F. Kurtzke и соавт., проведенного в 1979 году, в котором была изучена распространённость РС у жителей США, участвовавших во Второй мировой войне и войне в Корее. Было зарегистрировано 4922 больных европеоидной расы, 177 — негроидной и 17 — из «других» этнических групп. Путем определенных расчетов была разработана шкала риска развития РС для всего мужского населения США. Риск развития заболевания имел разные значения: 1,0; 0,43 и 0,22 для представителей европеоидной, негроидной рас и «других» групп (японцы, китайцы, филиппинцы и латиноамериканцы) соответственно [11]. Похожие данные были получены также в результате исследований, проведенных в Великобритании, США, Испании, Кувейте и Индии [79, 80, 81, 82, 83].

Следует заметить, что на риск развития РС влияет не только сам факт миграции, но и возраст на момент этого события. По данным исследования, проведенного на переселенцах в зоны низкого риска (Израиль, Калифорния, Гавайи, Южная Африка) из зон высокого риска, смена места жительства в возрасте до 15-лет приводит к тому, что степень риска развития РС у мигранта будет соответствовать показателю, характерному для нового места жительства. У эмигрировавших после 15-летнего возраста сохраняется степень риска развития РС, соответствующая месту рождения [11]. Результаты миграционных исследований доказывают влияние не только внешних, но и эндогенных факторов на развития РС. Более того, эти же исследования указывают и на возраст, во время

которого миграция приводит к изменению риска развития РС – детский и подростковый периоды, когда еще не завершилось развитие эндокринной и иммунной систем.

На основании сказанного выше были сформулированы главные «законы» распространения РС:

- болеют, в основном, представители белой расы (европеоиды);
- наблюдается более высокая распространенность РС в зонах, расположенных ближе к географическим полюсам, т.е. наличие «градиента широты»;
- наличие семейного РС (5-10% от всех случаев РС);
- у 60% больных РС начинается в возрасте от 20 до 40 лет, средний возраст развития клинических проявлений в зависимости от популяции варьирует в диапазоне от 29 до 33 лет;
- более высокая частота РС у женщин, но у мужчин вероятность развития неблагоприятного первично-прогредиентного течения РС выше, особенно после 40 лет;
- показатели распространенности и заболеваемости РС могут значительно различаться на смежных территориях и даже на одной территории, но в разные временные периоды;
- доказано изменение распространенности РС среди мигрантов при смене зон проживания в зависимости от возраста переезда (до и после 15 лет);
- описаны «кластеры РС» – зоны с крайне высокой распространенностью РС и «микрoэпидемии РС» – резкое увеличение заболеваемости РС на ограниченной территории в определенный период времени;
- риск развития РС определяется совокупностью наследственных, экзогенных и социальных факторов [84].

Неотъемлемой частью проведения эпидемиологических исследований является также изучение семейных случаев заболевания [24]. Согласно данным литературы, семейные случаи заболевания отмечаются в 5-10% наблюдений [16, 21]. Рассеянный склероз в 5-10 раз чаще наблюдается в тех семьях, где уже

встречались РС, по сравнению с популяцией в целом [16]. По данным многочисленных исследований доказано, что в случае семейного РС чаще болеют женщины, при этом в группе наибольшего риска развития заболевания находятся братья и сестры. РС наблюдается чаще среди родственников первой степени родства [11].

Е.И. Гусев с соавт. (2003) изучили результаты наиболее крупных исследований о влиянии наследственности в развитии РС с помощью близнецового, генеалогического и молекулярно-генетических методов. На основании анализа данных этих исследований были сделаны следующие выводы:

- а) имеется генетическая предрасположенность к развитию РС;
- б) в формировании предрасположенности к РС участвует не менее двух генов;
- в) отсутствие конкордантности по РС монозиготных близнецов доказывает роль внешних факторов в реализации наследственной предрасположенности к данному заболеванию [11, 85].

В то же время, при сопоставлении семейных и спорадических случаев РС в Ростовской области было выявлено тяжелое течение в последующих поколениях, хотя заболевание носило типичное ремиттирующее течение, первично-прогредиентного течения в группе больных «семейным РС», напротив, не наблюдалось [86]. Учитывая особенности течения семейных форм РС, большое значение имеет изучение семейных случаев РС в различных популяциях, что, в свою очередь, требует единых подходов к учету данных случаев, так, например, по данным Н. Н. Бабичевой, частота семейных случаев в Республике Татарстан составляет 2,8% случаев. В исследование были включены только верифицированные при осмотре случаи повторного заболевания у родственников больного РС, в случае учета наблюдений, не подтвержденных по данным осмотра или медицинской документацией, частота таких случаев составила бы 7% [87]. В то же время частота выявления семейных случаев в популяции растет по мере увеличения времени наблюдения, так, в 2007 г. в Республике Башкортостан зарегистрировано 27 семей, имеющих несколько больных с РС. Семейный риск

повторяемости РС был равен 2,6, а общий риск повторяемости данного заболевания – 4,2 % [88]. В 2014 г. общее число пациентов с отягощенным семейным анамнезом по рассеянному склерозу составило 67 человек из 42 семей, в ряде наблюдений в роду наблюдалось 5 случаев заболевания в различных поколениях [89]. Подобные тенденции наблюдаются и в других популяциях [90]. Таким образом, наблюдается рост частоты как спорадических, так и семейных случаев заболевания.

1.2. Динамика эпидемиологических показателей рассеянного склероза за последние десятилетия. Доказательства истинного увеличения числа больных рассеянным склерозом

В то же время объяснить рост числа больных РС исключительно за счет улучшения ранней диагностики за счет применения современных методов исследования не всегда правомочно. В качестве примера можно привести данные об увеличении заболеваемости РС в ряде европейских стран, в которых регистры больных РС существуют уже многие десятилетия. Так, например, в 80-е и 90-е годы XX века отмечалось повышение заболеваемости РС на территориях, расположенных в различных частях света в Западной Норвегии [38, 39, 48], Провинции Олмстед США, штате Миннесота США [66], Австралии [78], во многих регионах Франции [58], Сардинии [40]. Следует заметить, что данное увеличение эпидемиологических показателей наблюдалось задолго до введения критериев Макдональда в их современном виде. Нет сомнений в том, что за последние годы в связи с внедрением более эффективных методов лечения РС увеличилась продолжительность жизни больных и, как следствие, их общее число, что отражается в показателях распространенности, но не влияет на заболеваемость. Показатели заболеваемости в различных регионах представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Динамика заболеваемости РС в ряде европейских стран

Страна	Область	Показатель в 1980-1990-е годы	Показатель в 2000 – 2015	Показатель после 2015 года
Шотландия		6	8	15
Англия		6	7	9
Северная Ирландия		2,7	9,3	9,6
		1,4	4,2	5,1
Норвегия	север	1,3	4,5	14,4
	юг	2,0	6,0	14,3
Швеция	север	4,8	5,2	10,2
	центр	4,5	5,0	9,8
	юг	4,2	4,4	9,1
Дания		5	6	9
Финляндия		5,2	6,0	12,1
Австрия		2,9	4,0	19,5
Хорватия		5,9	6,6	9,4
Греция		1,8	2,4	6,1
Испания	центр	3	4	8
	юго-восток	1,8	3,8	7,3
	Канарские о-ва	2,0	4,1	6,5
Италия	Сардиния	3	6,6	8,7
	Сицилия	3,3	5,7	8,2
	север	2,2	4,2	7,9
	центр	2,1	3,8	7,5

Также улучшение качества диагностических и лечебных мероприятий при рассеянном склерозе не объясняет возникновение «кластеров» и «микрoэпидемий РС».

Резюмируя сказанное выше, приводим основные причины этого повышения, распространенности и заболеваемости РС по мнению Е.И. Гусева и соавт. (1997, 2004):

1. Улучшение качества диагностики за счет современных методов верификации РС: магнитно-резонансной томографии, иммунологических, электрофизиологических, что позволило подтвердить диагноз РС во многих случаях с неопределенной клинической картиной, также на ранних стадиях развития заболевания.

2. Вовлечение в эпидемиологические исследования унифицированных диагностических шкал и стандартизированных методов проведения описательных эпидемиологических исследований, позволило значительно систематизировать и объективизировать полученные данные.

3. Появление новых лечебных реабилитационных мероприятий, привело к увеличению продолжительности жизни больных с данной патологией.

4. Реальное увеличение заболеваемости РС [34, 35].

Согласно результатам ряда исследований, об истинном увеличении заболеваемости рассеянным склерозом свидетельствует рост числа пациентов с данной патологией среди представителей малых народов, которые ранее считались свободными от данного заболевания. Так, например, увеличилась распространенность РС среди бурятов и якутов, а также выявлены случаи заболевания у представителей коми-зырян, у которых ранее не было зафиксировано случаев развития РС [34, 91], также наблюдалось увеличения числа больных РС среди населения центральной и южной Африки [77] и других территорий с низким риском развития РС.

1.3. «Кластеры рассеянного склероза»

Как уже было упомянуто ранее, одним из доказательств увеличения распространенности РС являются «микрoэпидемии РС» и, как следствие, формирующиеся «кластеры РС». Приводим ряд гипотез, объясняющих причины их возникновения:

- случаи заболевания РС на ранее свободных от данного заболевания территориях связаны с попаданием гипотетического патогена от людей, прибывших с территорий, где РС уже присутствует;
- роль привезенных переселенцами животных их заболеваний в развитии данной патологии;
- появление возможности диагностики РС за счет появления врачей, обладающих соответствующей квалификацией;
- заболевания РС появились вследствие изменения образа жизни и ухудшения состояния окружающей среды, что связано с деятельностью пришлого населения.

1.4. Инфекционная теория развития рассеянного склероза

Выявление кластеров РС послужило основанием для изучения инфекционной теории развития РС. Если в начале века поиски велись в мире бактерий, то в послевоенные годы внимание исследователей сконцентрировалось на вирусах. Прежде всего, были взяты под подозрение вирусы кори, краснухи, собачьей чумки, герпеса.

По настоящее время нет окончательного ответа, развитие рассеянного склероза связано с воздействием одного вируса либо совокупности вирусных агентов [92]. По данным ряда эпидемиологических исследований была опровергнута гипотеза о связи развития РС с вирусами, являющимися возбудителями ряда детских инфекций, в части, в работе P. Bager et al. (2004) было доказано, что даже при наличии в анамнезе перенесенных даже в позднем детском возрасте что кори, краснухи, паротита и ветряной оспы, риска развития РС незначительно отличается от данного показателя в популяции в целом [16].

Большинство авторов основным потенциальным возбудителем РС считают вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ). Во многих серо-эпидемиологических работах [93] была выявлена приближающаяся к 100% частота выявления антител к ВЭБ у больных РС в отличие от лиц контрольной группы. Интересно, что в других исследованных вирусах такой выраженной связи не наблюдается [2, 93, 94].

Также было выявлено, что у пациентов с РС, у которых впервые были получены положительные результаты на маркеры ВЭБ, после наблюдавшихся ранее отрицательных результатов, данный феномен фактически в 100% случаев наблюдался до развития РС, в то время, как в контрольной группе данный показатель составлял 35,7% в группе контроля в течение одинакового периода времени ($p < 0,0001$) [95]. К. Simon и соавт. [96] доказали связь повышенных титров анти-EBNA у здоровых с высоким риском развития РС в последующие годы.

Все же нельзя однозначно утверждать, что ВЭБ является специфическим возбудителем РС, в качестве аргумента можно привести данные патологоанатомических исследований. В работе S.A Sargsyan изучили концентрацию В-лимфоцитов и плазматических клеток в мозге и спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным склерозом с целью выявления участков РНК, специфических для ВЭБ, также осуществлялось ИФА для обнаружения антигенов ВЭБ. По результатам исследования не было выявлено значительного повышения содержания РНК данного вируса по сравнению с контрольной группой [97]. Поэтому можно сделать вывод, что вирус Эпштейн-Барр не возбудитель рассеянного склероза, а один из провоцирующих факторов, приводящих, к развитию РС и возникновению его обострений [98].

1.5. Распространенность рассеянного склероза и загрязнение окружающей среды

В последние годы все чаще упоминается потенциальное влияние загрязнения окружающей среды на развитие РС. Известно, что РС чаще всего регистрируется в крупных городах, зачастую являющихся промышленными центрами соответствующих регионов [64, 99]. В Республике Башкортостан

распространённость РС в городах с развитой промышленностью (41.8 : 100000) статистически значимо выше, чем в сельских районах (26,3 : 100 000; $p < 0,001$), что может быть обусловлено неблагоприятными техногенными экологическими факторами [100]. К другим предполагаемым факторам внешней среды, связанным с развитием РС, относят диетический фактор. По данным метаанализа частоты встречаемости и заболеваемости рассеянным склерозом в мире [101] было доказано влияние избыточного употреблением в пищу продуктов животного с высоким содержанием жиров и белка на развитие РС. Данная тенденция была также выявлена в работах многих российских ученых [16, 102, 103].

1.6. Рассеянный склероз и витамин D

Учитывая наличие связи между распространённостью РС и географической широтой, особенностями диеты, а также наличие признаков дисфункции иммунной системы у больных с данной патологией, возникает вопрос о влиянии концентрации витамина D на показатели распространённости и течения РС. Известно, что помимо влияния на кальциево-фосфорный обмен, витамин D оказывает многочисленные эффекты на различные звенья клеточного и гуморального иммунитета, а также оказывает потенциальное нейропротективное действие [104].

Основоположником теории о влиянии дефицита витамина D на развитие РС был E. D. Acheson (1960), в дальнейшем его последователи C. J. Willer и соавт (2005) доказали, что при рождении в весенне-летний период риск развития РС повышается по сравнению с теми, чье время рождения приходится на осень или зиму, а, следовательно, беременность приходилась на период наибольшей продолжительности светового дня [105, 106]. Считается, что потребление препаратов витамина D, достаточное пребывание на солнце в детском и подростковом возрасте, а также показатели сывороточного 25(OH)D более 100 ноль/л способствуют меньшей заболеваемости РС. Более того, по данным A. Ascherio низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови связан не только с самим фактом развития РС, но и с более высокими показателями частоты обострений и

скорости прогрессирования заболевания [106, 107]. По данным проспективного эпидемиологического исследования, проведенного в США и включившего обследование более 7 миллионов человек, было доказано, что при уровне 25(OH)D более 99,2 нмоль/л риск развития РС был на 62% ниже по сравнению с лицами, чей показатель 25(OH)D был менее 63,2 нмоль/л, а увеличение уровня 25(OH)D в сыворотке крови на каждые 50 нмоль/л сопровождается снижением риска РС на 41%. Таким образом, полученные результаты позволили авторам сделать заключение о том, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови у молодых здоровых лиц белой расы является важным фактором риска развития РС независимо от места рождения и географической широты проживания [106, 107].

Также следует заметить, что результаты работ, посвященных изучению влияния концентрации витамина D в сыворотке крови на развитие и прогрессирование РС носят противоречивый характер. Так, например, в работе Е.Е. Поляковой, в которой изучались уровень сывороточного витамина D и показатели течения РС, не выявлено корреляции концентрации метаболитов витамина D в сыворотке крови у больных с РС и контрольной группы [108]. Напротив, в работе Е.Л. Туровой проводилось исследование уровня витамина D у больных РС в России на примере Свердловской области, была выявлена высокая частота гиповитаминоза витамина D как среди больных РС, так и у здоровых добровольцев. Однако у пациентов с РС гиповитаминоз витамина D встречался чаще и был более выражен. Величина снижения уровня 25(OH)D₃ не коррелировала ни с одной изученной характеристикой РС, но была более выражена у молодых пациентов. Отмечалась тенденция к снижению концентрации витамина D₃ при обострении РС [109, 110]. По данным исследования Н.А. Тотолян, при оценке концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у 33 больных рассеянным склерозом дефицит витамина D был выявлен у 27 человек (81%), недостаток — у 5 человек (15%). У пациентов с рассеянным склерозом недостаток и дефицит витамина D встречались достоверно чаще, чем в общей популяции Санкт-Петербурга ($p < 0,05$) [111]. Тем не менее, вклад витамина D в развитие РС и его проявлений требует дальнейшего изучения,

так как результаты, с одной стороны, носят противоречивый характер, с другой стороны, определенные затруднения также вызывают различия методологий исследования [105, 106].

В литературе описано влияние витамина D и на развитие других аутоиммунных заболеваний. J.I. San-Pedro et al. (2005) акцентируют внимание на ассоциации гетерогенности генарцептора витамина D с целиакией (а также с сахарным диабетом типа I) [112]. Для пациентов с СД1 типичны низкие уровни 25(OH)D [113, 114], что особенно выражено при кетоацидозе и при наличии положительных антител к островковым клеткам поджелудочной железы [114]. Множество эпидемиологических и экспериментальных исследований посвящено влиянию дефицита витамина D на развитие БА [115]. Неоднократно демонстрировалась взаимосвязь между низкими концентрациями витамина D и тяжелым течением БА [115]. На основании данных многих исследований, проведенных в Европе, Америке и Австралии, было установлено, что концентрации 25(OH)D у больных СКВ ниже нормальных значений [116, 117, 118]. Кроме этого, продемонстрировано, что больным СКВ требуются нестандартно высокие дозы холекальциферола при лечении недостаточности и дефицита витамина D [119]. Также низкие показатели витамина D наблюдаются и при другом системном заболевании соединительной ткани – при ревматоидном артрите [120, 121, 122, 123, 124].

Эффектами витамина D можно объяснить не только влияние климато-географических и диетических факторов на развитие РС, но и такого фактора, как курение, так, в исследовании Е.А. Жидковой и соавт. доказано повышение уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина, триглицеридов и снижение показателей витамина D и тестостерона у курящих пациентов мужского пола с абдоминальным ожирением [125].

Важное значение имеет преимущественное влияние факторов риска на развитие РС, таких как климатические особенности, диета, особенности почвы, проживание вблизи промышленных объектов, воспалительные заболевания и т.д. если воздействуют на организм в возрасте до 15 лет [16, 126]. Вероятно, данная

закономерность характерна и для уровня витамина D в сыворотке крови, так, в исследовании Е.М. Мowгу и соавт. (2010) показано, что обеспеченность витамином D ассоциирована с уровнем обострений болезни именно у пациентов с дебютом РС в детском возрасте [127]. В исследовании Бухалко и соавт. (2019) снижение концентрации витамина D менее 30 нг/мл выявлено у 95% детей (n=82) с воспалительными заболеваниями ЦНС, при этом выраженность дефицита 25(ОН)D ассоциировалась с тяжестью течения заболевания. Обнаружены корреляционные связи разной силы и направленности между НСБ и 25(ОН)D, что свидетельствует об их значении в патогенезе воспалительных заболеваний ЦНС [128].

Другим потенциальным доказательством влияния показателей витамина D на развитие РС является связь между месяцем рождения и частотой развития РС. По данным работ, посвященных зависимости частоты развития РС от месяца рождения, проведенных в Великобритании, Канаде и Швеции, наибольшее число больных РС рождаются весной - в мае, а наименьшее осенью - в ноябре [129, 130, 131].

Также следует заметить, что в отечественной литературе отсутствуют данные о показателях концентрации сывороточного витамина D у пациентов, принадлежащих разным этническим группам, проживающим на территории России. По данным ряда зарубежных исследований, существуют различия в показателях сывороточного витамина D у лиц различных национальностей, так, например, в исследовании M.Z. Erkal et al. было выявлено, что среднее содержание витамина D [25(ОН)D] и биоинтактного паратиреоидного гормона в сыворотке крови (ВіоРТН) для коренных жителей Германии составляло 68,4 нмоль/л и 26,7 пг/мл, соответственно. У коренных жителей Турции уровни 25(ОН)D и ВіоРТН были 40,6 нмоль/л и 27,5 пг/мл, соответственно. В то же время у турецких иммигрантов эти показатели были 38,1 нмоль/л и 35,6 пг/мл для 25(ОН)D и ВіоРТН соответственно. Более того, у турецких иммигрантов женского пола по сравнению с мужчинами наблюдался более выраженный дефицит витамина D (<25 нмоль/л): у 30 против 19% соответственно и тяжелый

дефицит витамина D - 8% у женщин против 6% у мужчин соответственно. Различия между данными показателями у турок, проживающих в Германии и в Турции были статистически не значимыми [132]. С другой стороны, по данным метаанализа, проведенного в этот же период, вопрос о различиях в показателях содержания витамина D в различных этнических группах остается малоизученным, в связи с малым количеством исследований и небольшими объемами выборок в них [133]. В то же время, более поздние исследования подтверждают данные различия между различными этническими группами [134]. Следует заметить, что исследование различий по распространенности РС между различными этническими группами является важным разделом аналитических эпидемиологических исследований в рамках объединенного Российского исследования эпидемиологии рассеянного склероза (ОРЭР), также как изучение социально-экономических, экологических факторов, перенесенных заболеваний, привычек в питании [135].

1.7. Клиническая картина и прогностические критерии течения рассеянного склероза

По данным литературы, в различных популяциях могут наблюдаться определенные различия не только в показателях распространенности и заболеваемости РС, и в клинической картине и течении заболевания. Так, по данным исследования, проведенного Jameelah Setal в Британской Колумбии (Канада), у коренного населения неврологический дефицит с момента дебюта РС быстрее прогрессирует до значения 6 баллов по шкале EDSS по сравнению со стандартизированными и не стандартизированными по полу и возрасту группами сравнения, состоявшими из больных РС из некоренного населения ($p < 0,001$) [136]. Также следует заметить, что в некоторых странах Средней Азии: в Киргизии, Узбекистане и Казахстане, по данным исследований, проведенным 80-е годы XX века, в отличие от большинства популяций, среди больных РС преобладали мужчины [137, 138, 139]. У афроамериканцев штата Нью-Йорк среди больных преобладают женщины, наблюдается более молодой возраст дебюта

заболевания и более выраженный неврологический дефицит по мере течения заболевания [140, 141]. В то же время в различных популяциях Европы и европейской части России, несмотря на различия в распространенности и заболеваемости РС, зачастую наблюдаются сходные показатели течения РС по возрасту и частоте вариантов дебюта заболевания [142]. В качестве примера можно привести сравнительное эпидемиологическое исследование, проведенное в Ростовской области и Республике Башкортостан [143]. Возможно одной из причин, объясняющих похожие эпидемиологические характеристики РС в данных популяциях, является этнический фактор. Среди больных в обоих регионах преобладают русские (в Республике Башкортостан — 38%, Ростовской области — 86,9%), что соответствует численности этнических популяций в регионах. В Республике Башкортостан значительная частота РС наблюдается у татар (35,6%), башкиры составляют 11,9% пациентов с РС. В Ростовской области среди больных также зарегистрированы в небольших количествах украинцы (5,7%), армяне (4,1%), ингуши (1,6%), по 0,8% — татары и цыгане.

Таким образом, проведенный анализ литературных источников выявляет следующие тенденции в эпидемиологии РС: рост распространенности РС связывают с более ранней диагностикой и улучшением ее качества, в том числе из-за увеличения доступности МРТ; увеличением средней продолжительности жизни пациентов в связи с применением патогенетической и симптоматической терапии; проведением эпидемиологических исследований и созданием регистров; истинным увеличением заболеваемости РС, выявлением его в популяциях, ранее считавшихся «свободными» [34]. В то же время зачастую в популяциях с низким риском развития РС может наблюдаться более тяжелое течение заболевания, чем в среднем в популяциях с высоким риском РС [136]. К таким регионам относится Республика Ингушетия.

1.8. Природные и демографические особенности Республики Ингушетия

По данным Росстата на 01.01.2022 года, население республики Ингушетия составляло -523 955 чел. Плотность населения - 167,77 человек на 1 км² (2022 г.),

что относит ее к самым густонаселенным регионам страны. Демографическая ситуация характеризуется высокой рождаемостью, низкой общей смертностью и относительно высокой продолжительностью жизни. Из-за высокой рождаемости в республике много детей и подростков; средний возраст населения 28,7 лет (самое молодое население страны). Большинство населения составляют ингуши - 93,5%. Второй по численности этнической группой являются чеченцы - 4,6%. Третья этническая группа - русские - 0,8% (наименьшая в России доля русского населения). Остальные этнические группы составляют менее 0,5% от населения. В то же время, хотя население Республики Ингушетия и является многонациональным, основную его часть составляет коренной этнос. Расположение региона в центре Северного Кавказа характеризуется своеобразием климато-географических факторов. Также следует отметить особенности генофонда, наличие коренного и перемещенного состава населения, очень высокую плотность населения (124,8 чел./км², самая высокая среди регионов РФ) при низкой урбанизации (около 42,5%), а также относительно низкие показатели среднего возраста населения (28,7 лет - самое молодое население в стране).

В РИ крайне редки смешанные браки (с представителями других национальностей) коренного населения (ингуши, чеченцы). В республике преобладает сельское население (59,3%), большая часть которого (более 3/4) проживает в Сунженской долине и на прилегающих территориях, где плотность населения превышает 600 человек на 1 км². Чеченцы в основном расселены в Сунженском и Малгобекском районах республики, а также в г. Назрань. Русские жители республики компактно проживают в г. Сунжа и в станицах Троицкая, Нестеровская и Вознесенская, однако, даже там их доля составляет меньше 10% населения. Прочие этнические группы насчитывают всего несколько десятков человек и не имеют четких ареалов проживания.

На основании изложенного выше проспективное клинико-эпидемиологическое исследование в популяции республики Ингушетия представляет интерес как с теоретической (изучение этиопатогенеза РС), так и с практической (рассмотрением вопросов организации и планирования медико-социальной помощи для оптимизации ее оказания в регионах) точек зрения, и является актуальным.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика исследования

Настоящее исследование выполнено в рамках ОРЭР по единой методологии, разработанной сотрудниками кафедры неврологии и нейрохирургии РГМУ вместе с Московским городским центром РС, а также Всероссийским научно-методическим центром РС на базе НИИ неврологии РАМН на основе рекомендаций Международной рабочей группы при Норвежской академии наук и письменности в Осло (Oslo International Think Tank on MS Epidemiology) и рекомендаций рабочей группы по проблемам РС Всемирной организации здравоохранения. Основным регламентирующим документом для настоящего исследования являются методические рекомендации Министерства здравоохранения № 2003/82 «Эпидемиологические исследования рассеянного склероза» [144].

Исследование проведено на базе лечебно-профилактических учреждений РИ: Ингушская республиканская клиническая больница, Сунженская, Малгобекская районные больницы, Назрановская, Карабулакская городские больницы, Республиканская поликлиника. Кроме того, была использована база данных Министерства здравоохранения РИ. Также проводилось обследование пациентов группы сравнения, отобранной на базе неврологического отделения клиники РостГМУ и Городского центра рассеянного склероза г. Ростова-на-Дону. На основании демографических и клинических данных пациентов был создан регистр больных с РС, представляющий собой базу данных в виде таблиц Microsoft Excel, что дало возможность дополнять имеющуюся информацию, формировать выборки по определенным критериям с последующим анализом.

Работа состоит из четырех частей: 1) описательное эпидемиологическое исследование РС в Республике Ингушетия, включающее анализ основных эпидемиологических показателей заболевания, их динамику и современные тенденции; 2) аналитическое эпидемиологическое исследование с использованием метода «случай - контроль»; 3) изучение влияния дефицита витамина D на

развитие и течение РС; 4) анализ клинико-статистической характеристики больных РС, выявление возможных особенностей течения заболевания в популяции РИ.

На 01.01.2022 год население республики Ингушетия составляло - 523 955 чел. Плотность населения - 167,77 человек на 1 км² (2022 г.), что относит ее к самым густонаселенным регионам страны. Демографическая ситуация характеризуется высокой рождаемостью, низкой общей смертностью и относительно высокой продолжительностью жизни. Из-за высокой рождаемости в республике много детей и подростков; средний возраст населения 28,7 лет (самое молодое население страны). Большинство населения составляют ингуши — 93,5%. Второй по численности этнической группой являются чеченцы - 4,6%. Третья этническая группа — русские - 0,8% (наименьшая в России доля русского населения). Остальные этнические группы составляют менее 0,5% от населения. В РИ крайне редки смешанные браки (с представителями других национальностей) коренного населения (ингуши, чеченцы). В республике преобладает сельское население (59,3%), большая часть которого (более 3/4) проживает в Сунженской долине и на прилегающих территориях, где плотность населения превышает 600 человек на 1 км². Чеченцы в основном расселены в Сунженском и Малгобекском районах республики, а также в г. Назрань. Русские жители республики компактно проживают в г. Сунжа и в станицах Троицкая, Нестеровская и Вознесенская, однако даже в них их доля составляет меньше 10% населения. Прочие этнические группы насчитывают всего несколько десятков человек и не имеют четких ареалов проживания.

Так как в РИ наблюдается преобладание сельского населения над городским, можно утверждать, что значительная часть населения может сталкиваться с трудностями в получении медицинской помощи в должном объеме, в том числе, в проведении диагностических процедур, важных для верификации РС, таких как МРТ, исследование зрительных вызванных потенциалов, иммунологических исследований. В то же время следует заметить,

что за последние 10 лет в РИ количество аппаратов МРТ увеличилось с одного до трех, что сыграло определенную роль в улучшении диагностики РС.

Изучение проводилось методом сплошного статистического наблюдения в период с 2014 по 2021 гг. Было обследовано 87 пациентов (55 женщин и 32 мужчины) с достоверным диагнозом РС (по критериям Макдональда, 2017 г.), проходивших стационарное и амбулаторное лечение в период с 2014 по 2021 гг. в медицинских учреждениях Республики Ингушетия.

При выполнении описательного эпидемиологического исследования были рассчитаны показатели: распространённость - общее число больных, проживающих на данной территории, страдающих РС в определённый момент времени (число случаев на 100 000 человек), заболеваемость - число новых случаев достоверного РС на 100 000 человек в календарном году; смертность - число случаев смерти больных с данным диагнозом в год на 100 000 человек; инвалидность - число случаев временной и стойкой нетрудоспособности, возникающей в результате данного заболевания в год на 100 000 человек.

При оценке распространённости также дополнительно проводилась стандартизация. В своей работе мы использовали стандартную международную европейскую популяцию [145] (Приложение 1).

Учетным документом явилась разработанная автором карта больного РС. Данная форма была разработана на основе анкеты для клинико-эпидемиологического обследования больных РС (Гусев Е.И. и соавт., 2003). При заполнении карты, содержащей 46 позиций, учитывали данные медицинской документации (амбулаторные карты, выписки из истории болезни).

Исследование факторов риска РС проводили методом аналитической эпидемиологии «случай-контроль», использовали анкету для клинико-эпидемиологического обследования больных РС, разработанную Международной рабочей группой при Норвежской академии наук и письменности, с дополнениями и изменениями, внесенными на кафедре неврологии и нейрохирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и утвержденными Министерством

здравоохранения РФ [144]. Анкета для клинико-эпидемиологического обследования больных РС состоит из трех частей (приложение 2):

1) демографические данные (возраст анкетированного, место рождения, место жительства, национальность пациента, его отца, матери, пол, семейное положение, наличие и количество детей, образование и профессия и т.д.).

2) вторая часть включает все вопросы, касающиеся типов, возраста, продолжительности воздействия экзогенных факторов (обобщенно их можно объединить по группам: работа с вредными факторами, проживание в промышленных районах, инфекционные заболевания, семейный анамнез (болезни родственников)).

3) третья часть включена только как дополнение к вопросам, предлагаемым пациентам из группы больных рассеянным склерозом. Она содержит вопросы по особенностям начала и течения рассеянного склероза, описание неврологического статуса и дополнительных методов обследования, эта часть заполнялась врачом, проводившим опрос.

Для исключения влияния таких известных факторов риска как возраст, пол, национальность и месторождения, то есть ошибки конфаундера, контроли подбирались парным методом для каждого больного, подбирали контроль, соответствующий возрасту (в интервале ± 3 года), полу, национальности и рождению в Республике Ингушетия или за ее пределами (коренные жители РИ, и приезжие).

В рамках эколого-эпидемиологического исследования изучены климато-географические, промышленно-экономические, экологические и демографические особенности РИ, потенциально оказывающие влияние на риск развития РС в данной популяции. Были выявлены возможные особенности распространения РС в отдельных регионах на территории республики.

Одним из важных разделов эпидемиологической характеристики РС является изучение клинической картины заболевания. Начало заболевания определяли по времени появления первых симптомов. Время диагностики РС — по году установления его неврологом. Клиническую картину анализировали в

состоянии ремиссии или прогрессивности. В сложных диагностических случаях пациентов дополнительно обследовали в клинике неврологии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет.

При оценке типа течения заболевания использовалось деление на ремиттирующий РС (РРС), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) и первично-прогрессирующий РС (ППРС) [146]. Обострением РС считается появление новых или усиление уже имеющихся неврологических симптомов, продолжающееся более 24 часов, не связанное с эпизодом лихорадки, которое наступило после периода стабилизации состояния или уменьшения симптоматики не менее чем через месяц, при отсутствии других причин, объясняющих развитие данной симптоматики. С целью подтверждения диагноза РС всем пациентам проводилась МРТ головного и спинного (по показаниям) мозга на аппаратах «Magnetom Essenza», «Magnetom Espree» («Siemens», Германия), «Signa ECHO Speed», «Signa Excite HD» («GE Healthcare», США), «Signa HDx» («GE Healthcare», США), с индукцией постоянного поля 1,5 Тл. В ряде случаев использовали стандартное контрастное усиление (Магневист, Омнискан) [16, 21].

Выраженность неврологического дефицита оценивалась с помощью шкал Kurtzke в модификации Weiner и Elisson (1983): FS, позволяющих произвести количественную оценку (в баллах) степени нарушения функций основных 7 функциональных систем, EDSS, при помощи которых оценивалась степень утраты трудоспособности и возможности к самообслуживанию.

При изучении течения заболевания оценивались особенности дебюта РС, показатели частоты обострений и скорости прогрессирования РС. В исследовании уделялось внимание следующим показателям дебюта РС: возраст дебюта, неврологическая симптоматика в дебюте РС, длительность первой ремиссии. Оценивалась также скорость прогрессирования (СП) заболевания, которая рассчитывалась как отношение показателя EDSS к длительности болезни в годах [12]. Учитывалось время формирования стойкого неврологического дефицита (достижение 3, 4, 5 баллов по шкале EDSS) [12, 16, 21].

2.2. Характеристика исследуемой группы

В исследуемой группе было 32 (36,8%) мужчины и 55 (63,2%) женщин. Средний возраст ($\bar{x} \pm m_x$) больных – $47,3 \pm 1,2$ лет, средний возраст дебюта - $31,3 \pm 1,0$ лет, средняя длительность заболевания - $16,1 \pm 0,9$ лет. Распределение больных РС по полу и возрастным группам представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение больных по полу и возрасту

Возраст, годы	Мужчины n=32	Женщины n=55	Всего n=87
Младше 20	1 (1,15%)	2 (2,3%)	3 (3,45%)
21-30	4 (4,6%)	3 (3,45%)	7 (8,05%)
31-40	4 (4,6%)	6 (6,9%)	10 (11,5%)
41-50	7 (8,05%)	29 (33,35%)	36 (41,4%)
50-61	10 (11,5%)	13 (14,95%)	23 (26,45%)
Старше 61	6 (6,9%)	2 (2,3%)	8 (9,2%)
Всего	32 (36,8%)	55 (63,2%)	87 100%

Критерии включения пациентов в исследование:

- достоверный диагноз РС (по критериям Макдональда, 2017 г.);
- проживание в Республике Ингушетия;
- подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- соматические и психические заболевания в стадии декомпенсации;
- инфекционно-воспалительные заболевания (острые или хронические в стадии обострения).

Данные для аналитического эпидемиологического исследования получены путем анкетирования 61 пары больной РС - контроль. Все анкетлируемые - жители РИ, пары сопоставимы по полу, национальности. Средний возраст в исследуемой группе составил $47,3 \pm 1,2$ года, в контрольной группе - $42,2 \pm 1,6$ года.

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, группы были сопоставимы по полу и возрасту.

2.3. Методика исследования витамина D в сыворотке крови

Исследование показателей содержания витамина D в сыворотке крови проводилось на кафедре общей и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая – проф. Н.М. Добаева. Определение показателей содержания витамина D 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, путем центрифугирования выделялась сыворотка крови, у жителей Республики Ингушетия забор крови осуществлялся в лабораториях In vitro, после чего осуществлялась транспортировка образцов сыворотки крови на кафедру общей и клинической биохимии РостГМУ.

2.4. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica 10.0 for Windows XP», «SPSS for Windows». Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. В работе были использованы методы описательной и аналитической статистики. Сравнение медиан в группах проводилось с помощью теста Краскала-Уоллиса (попарные 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 χ^2 с поправкой Йетса. Для изучения взаимосвязи между двумя признаками использован корреляционный анализ Спирмена. Для оценки функции выживаемости применили множественные оценки Каплана-Майера.

Сравнение медиан групп проводили с помощью теста Манна-Уитни, частот — с помощью точного теста Фишера. Различия признавали статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. В силу статистически значимых различий по возрасту между группами сравнение групп по факторам риска проводили с помощью многофакторного анализа с учетом возраста. Для количественных факторов риска был использован перестановочный дисперсионный анализ, для качественных — логистическая регрессия. В обоих случаях оценивали связь вида:

$$F \sim b_0 + b_1 \cdot Age + b_2 \cdot Grp,$$

Где F - фактор риска (количественный или качественный), Age - возраст человека, Grp - группа (основная или контрольная).

Таким образом, сравнение групп проводили с поправкой на возраст по каждому фактору. Фактор считали значимым с учетом возраста, если уровень значимости для b_2 в двух факторной модели $p_{b_2} < 0,05$. Расчеты выполняли в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Описательная эпидемиология рассеянного склероза в Республике Ингушетия

3.1.1. Распространенность рассеянного склероза в Республике Ингушетия

В Республике Ингушетия на контрольный день 01.01.2022 г. выявлено 87 больных с достоверным диагнозом рассеянного склероза: 32 (36,8%) мужчины и 55 (63,2%) - женщин (соотношение мужчины - женщины 1:1,7). Усредненное значение распространенности для женщин значительно превосходит аналогичное для мужчин - 21,3 против 12,5 случаев на 100 тыс. населения.

Мы провели анализ распространенности РС в разных возрастных группах. Эти данные представлены в таблице 3 и на рисунке 1. Показатели были стандартизованы с использованием данных стандартной европейской популяции [145] (Приложение 1).

Таблица 3 - Распространенность РС в различных возрастных группах
Республики Ингушетия

Возраст	Число больных	Численность населения	Распространенность (случаев на 100 000 населения)	Коэффициент стандартизации	Стандартизованная распространенность РС на 100 тыс.
До 20	3	173031	1,73	2,36	4,09
21-30	7	78971	8,86	1,08	9,57
31-40	10	86875	11,51	1,18	13,58
41-50	36	59555	60,4	0,81	48,9
50-60	23	55655	41,32	0,82	33,88
60-70	8	23130	3,46	0,49	1,69

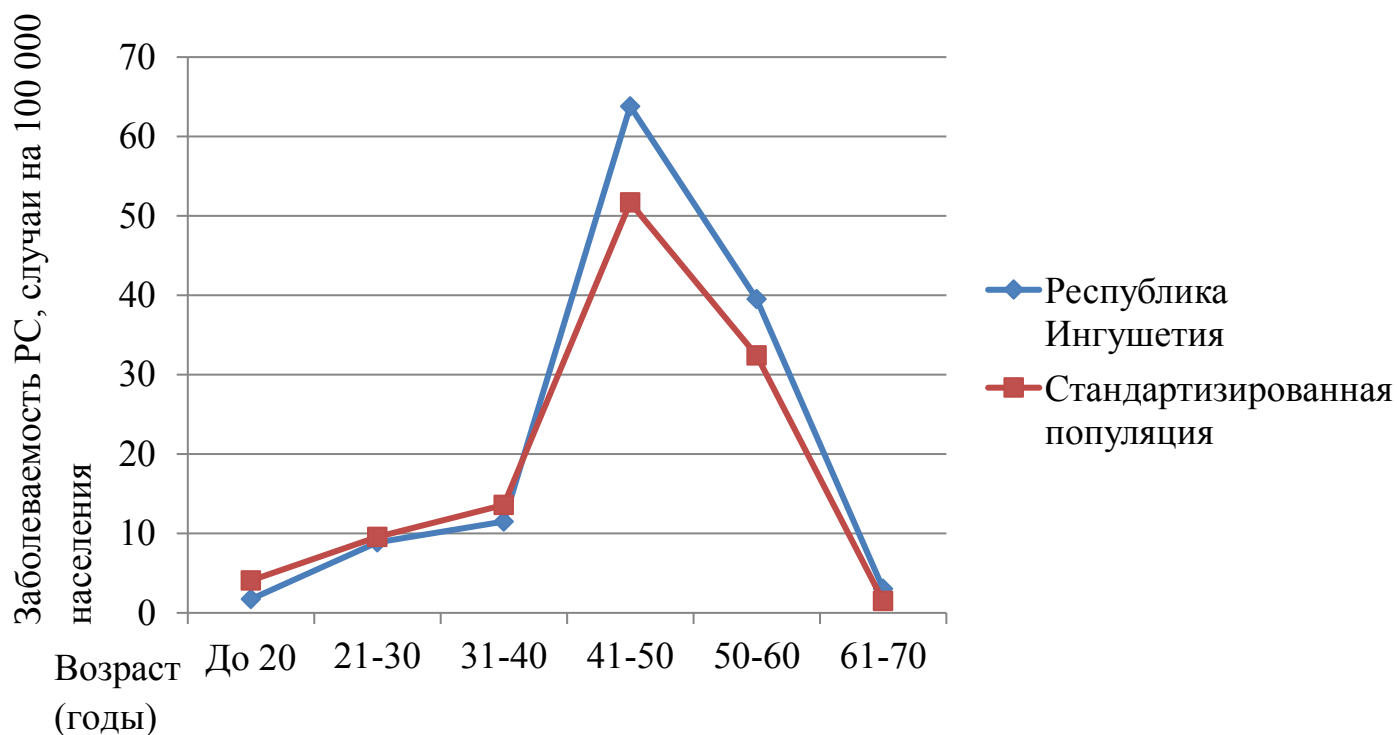


Рисунок 1. Распространенность РС в популяции Республики Ингушетии в стандартизированной европейской популяции в возрастных группах

На рисунке 1 видно, что наибольшие показатели распространенности РС в Республике Ингушетия приходятся на периоды с 31 до 60 лет с пиком в периоде с 41 до 50 лет, в то же время, после стандартизации диапазон наибольшей распространенности РС сокращается до возрастного интервала 31-50 лет, при этом пик также приходится на возраст 41-50 лет.

Общий показатель распространенности заболевания составляет 16,9 на 100 тыс. населения, что соответствует зоне среднего риска. В то же время следует заметить, что зоной среднего риска считаются территории на которых распространенность РС составляет от 10 до 50 случаев на 100 000 населения [146] в тоже время, в регионах, относящихся к зоне среднего риска, показатели распространенности могут значительно различаться, так, например, по данным Н.Н. Докучаевой, распространенность РС в г. Волгограде в среднем за период с 1996-го по 2000 гг. составила 31,9 на 100 000 населения; распространенность РС [11], а в Ростовской области на 2011 г., по данным З.А. Гончаровой, составила 26,8 на 100 тыс. населения [16]. Таким образом, показатели распространенности

РС в Республике Ингушетия в 1,5-2 раза ниже по сравнению с показателями в других регионах России, также относящихся к зонам среднего риска. Согласно классификации М.Т. Wallin et al, данный показатель распространенности соответствует самой низкой зоне риска [51]. В то же время в некоторых республиках Северного Кавказа показатели распространенности РС еще ниже, так, например, в 2016 году в Чеченской Республике данный показатель был равен 5,9 случая на 100 000 населения [147].

Также мы сравнили данные о распространенности РС в Республике Ингушетия в 2014 и 2021 годах. Общий показатель распространенности заболевания составляет 13,2 на 100 тыс. населения, а в 2021 - 16,9 на 100 тыс. населения, то есть показатель распространенности увеличился на 22%, что, вероятно, во многом связано с улучшением диагностики заболевания, в том числе, увеличением количества аппаратов МРТ. Также следует заметить, что увеличение распространенности РС в той или иной степени отмечается повсеместно [51]

3.1.2. Заболеваемость рассеянным склерозом в Республике Ингушетия

Усредненный показатель заболеваемости за 10 лет в период с 2010 по 2021 составляет 0,57 на 100 000 чел. Динамика заболеваемости РС в Республике Ингушетия представлена на рисунке 2.

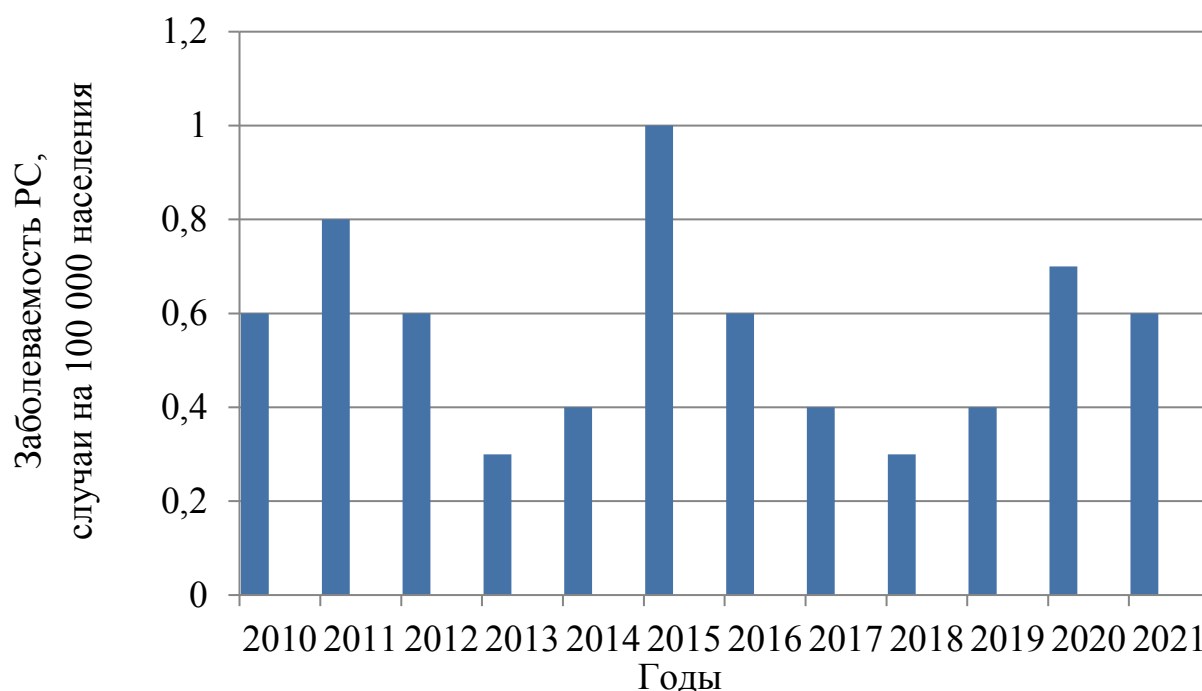


Рисунок 2. Динамика заболеваемости рассеянным склерозом в Республике Ингушетия в период с 2010 по 2021 гг.

Показатели заболеваемости РС за период с 2010 по 2021 год носят неравномерный, волнообразный характер. Наибольшие показатели заболеваемости наблюдались в 2015 году – 1,0 на 10 000 населения, наименьшие – в 2013 и 2019 годах – 0,3 на 10 000 населения, усредненный показатель заболеваемости за период с 2010 по 2021 составляет 0,56 на 10 000 населения в год. Так как зачастую возраст дебюта заболевания устанавливается ретроспективно, с нашей точки зрения, наблюдаемые колебания заболеваемости отражают не столько истинные изменения показателей заболеваемости, сколько улучшение диагностики заболевания за счет использования методов нейровизуализации и применения современных критериев диагностики, что дало возможность выявлять случаи заболевания на более ранних стадиях, так, например, пики заболеваемости, наблюдавшиеся в 2011 и 2015 годах могут быть

связаны с повышением доступности инструментальных методов верификации заболевания за счет увеличения количества аппаратов МРТ в РИ.

По результатам анализа данных по распространенности и заболеваемости РС в Республике Ингушетия можно сделать вывод, что в течение последних лет увеличение числа больных РС происходит преимущественно за счет женщин в возрасте от 20 до 40 лет. Очевидно, что данный контингент находится в группе наибольшего риска развития РС, и в целом тенденция с преобладанием женщин над мужчинами среди больных РС типична, как для регионов России, так и для зарубежных стран [16, 147]. В то же время в ряде популяций наблюдаются особенности поло-возрастной структуры больных РС. Так, например, в г. Семей при соотношении женщин и мужчин больных РС 2,5:1 в популяции в целом, в европейской части популяции оно составляет 5:1, а в азиатской – 1,2:1 [148]. В некоторых странах Средней Азии: в Киргизии, Узбекистане и Казахстане, по данным исследований, проведенным 80-е годы XX века, в отличие от большинства популяций, среди больных РС преобладали мужчины [137, 138, 139]. В Республике Дагестан соотношение группы больных женщин по отношению к группе мужчин в 1973 г. составляло 1:1,65, а в 2004 г. - 1,17:1. Таким образом, число женщин больных РС достоверно возросло ($p < 0,05$), более того, женщины стали преобладать по численности среди больных РС [149]. Подобные тенденции описаны и в иностранной литературе, так, например, по данным L. Negrotto, в странах ЛА фенотипические характеристики РС такие же, как в других регионах, в последние годы гендерная разница повышается, однако, ниже, чем в странах северного полушария [150, 151]. В свою очередь, в популяциях высокого риска наблюдаются другие тенденции в эпидемиологии РС. В Великобритании в период с 1990 по 2010 гг. распространенность РС увеличилась среди женщин, в том числе, за счет пациентов старше 60 лет, среди пациентов мужского пола значительного увеличения распространенности не наблюдалось. Показатели заболеваемости, напротив, снижались и женщин и оставались без значимых изменений за указанный период у мужчин [42, 43]. По данным исследования С. Ahlgren с соавт., проведенного в Швеции, за период с

2001 по 2008 среди больных РС соотношение мужчин и женщин не претерпевало существенных изменений [47].

Средний возраст дебюта РС – $31,3 \pm 1,02$ лет, у мужчин – $32,4 \pm 2,1$ лет, у женщин – $30,7 \pm 1,1$ лет, различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Распределение больных в зависимости от возраста дебюта РС и пола представлено на рисунке 3.

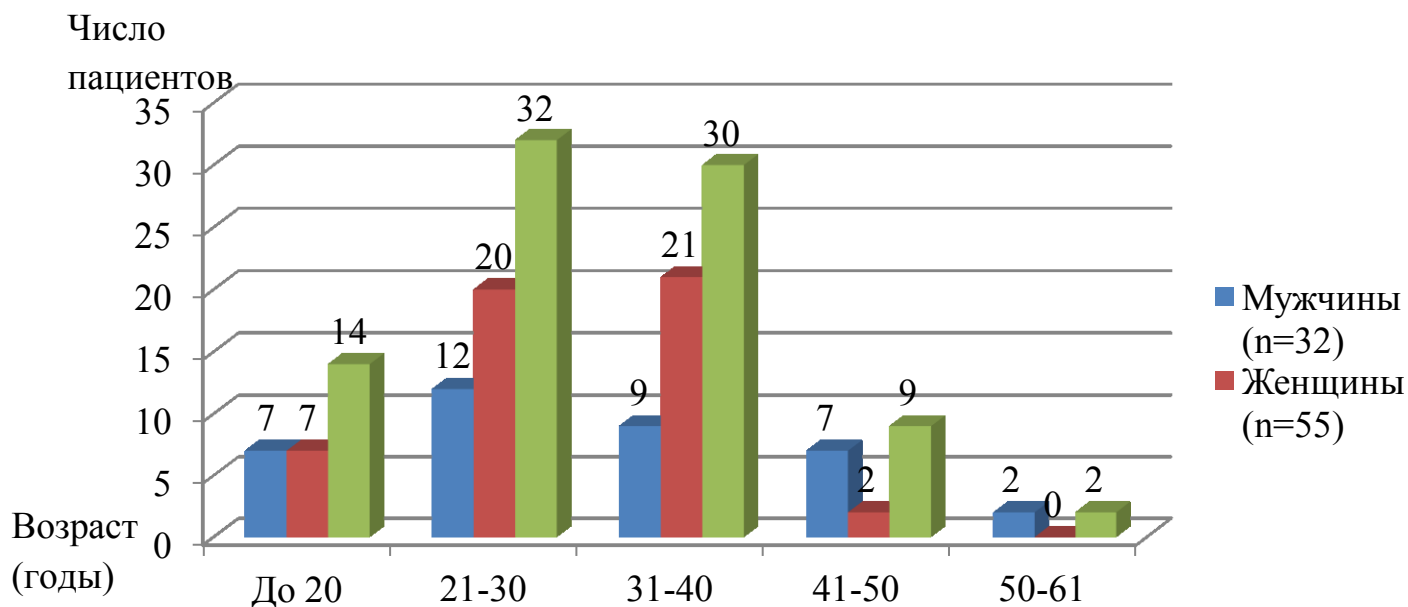


Рисунок 3. Распределение больных в зависимости от возраста дебюта РС и пола.

По данным, представленным на рисунке 4, в популяции Республики Ингушетия РС чаще всего дебютирует в возрасте от 20 до 40 лет, что соответствует данным отечественной и зарубежной литературы [15, 16, 17], в то же время, у мужчин он чаще наблюдается в возрасте от 21 до 30 лет, а у женщин в возрасте от 31 до 40 лет.

Средняя длительность заболевания составляет $16,1 \pm 0,9$ лет. Распределение больных по длительности течения РС представлено на рисунке 4.

Число пациентов (доля)

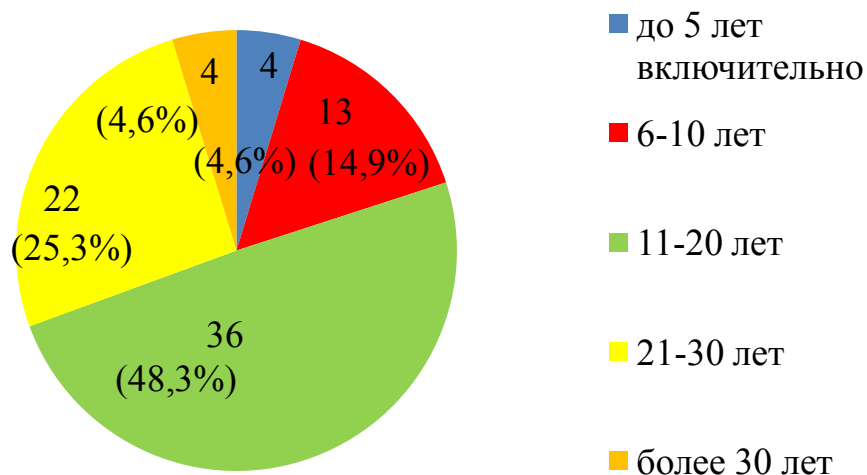


Рисунок 4. Распределение больных по длительности течения РС.

Представляет определенный интерес анализ показателя «интервал дебют-диагноз» (интервал от начала развития заболевания (появления первых симптомов) до постановки диагноза РС составляет в среднем $5,6 \pm 0,5$ лет. Длительный период (более, чем в половине случаев он превышает 10 лет) указывает на трудности своевременной диагностики заболевания. Высокие значения «интервала дебют-диагноз», с нашей точки зрения, могут быть связаны как с низкой настороженностью неврологов, так и с трудностями в доступе к современным методам диагностики заболевания, в том числе, к выполнению нейровизуализации. Для сравнения приводим литературные данные значения интервала от дебюта заболевания до постановки диагноза. В исследовании З.А. Гончаровой (2013), проведенном в г. Ростове – на-Дону, интервал «дебют - диагноз» составлял в среднем $4,6 \pm 0,3$ года, при этом в группе пациентов, заболевших РС в период с 1965 по 1990 гг. ($n = 103$), данный показатель составлял $12,1 \pm 1$ лет, а в группе заболевших в период с 1991 по 2010 гг. ($n = 291$) - $2,7 \pm 0,2$ лет [16]. А по данным Н.А. Малковой (2005), данный показатель до установки в г. Новосибирске МР-томографа составлял 8,6 лет, а после установки данного аппарата - 2,3 года, что демонстрирует явное улучшение диагностики РС после 1989 года [64]. Таким образом, показатель интервала от начала заболевания до постановки диагноза, прежде всего, связан с доступностью современных методов

диагностики РС. Подобная закономерность в виде улучшения диагностики РС после увеличения количества аппаратов МРТ наблюдалось также по данным более поздних исследований, в качестве примера можно привести данные по г. Уфе, полученные в исследовании Е.В. Ивановой [23].

3.1.3. Смертность больных рассеянным склерозом в Республике Ингушетия

Наибольшие показатели смертности наблюдались в 2020 году – 0,05 на 100 000 населения, наименьшие – в 2014 и 2019 годах – когда среди больных РС не наблюдалось летальных случаев, усредненный показатель смертности за период с 2010 по 2021 составляет 0,21 на 100 000 населения в год. Средний возраст больных на момент смерти был равен $58,2 \pm 7,8$ лет. Причиной смерти у 2 из 3 человек явился уросепсис, у 1 из 3 – гипостатическая пневмония.

3.1.4. Показатели инвалидности у больных рассеянным склерозом в Республике Ингушетия

Структура показателей инвалидности у больных РС (по группам) представлена на рисунке 5.

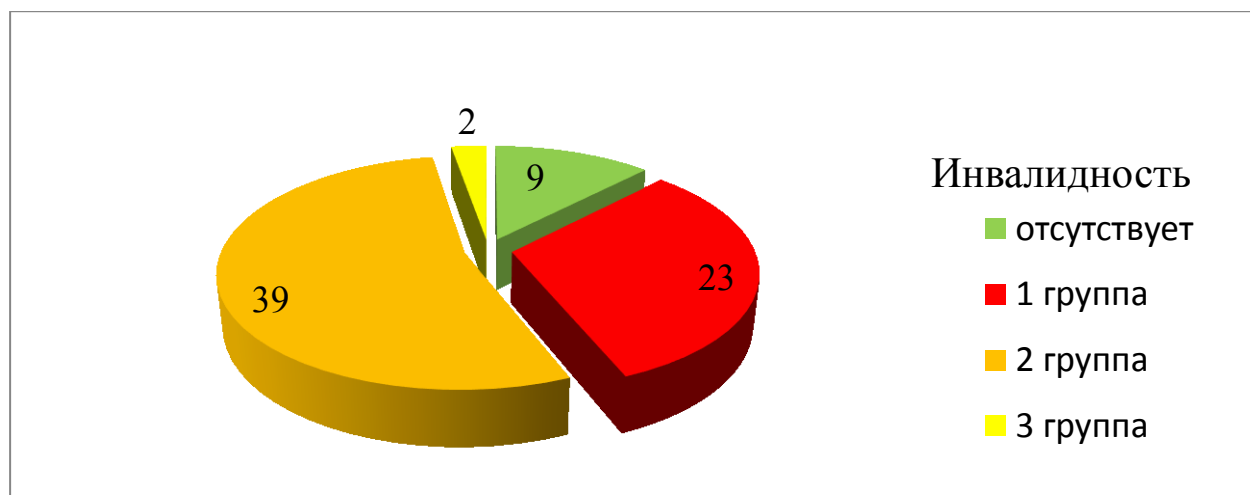


Рисунок 5. Структура показателей инвалидности у больных РС (по группам)

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, особенно учитывая тот факт, что заболевание, как правило, развивается в трудоспособном возрасте. Одной из причин большой доли лиц с выраженными ограничениями жизнедеятельности является поздняя диагностика РС, то есть к моменту постановки диагноза и начала лечения у пациента уже наблюдается выраженный неврологический дефицит.

3.1.5. Показатели распространенности рассеянного склероза в различных районах Республики Ингушетия

Известно, что распространенность РС может существенно различаться даже в близко расположенных районах, поэтому крайне важно оценить территориальные показатели превалентности в Республике Ингушетия, а также сопоставить распространенность РС среди городских жителей и жителей села. Данные о распространенности РС в различных районах Республики Ингушетия, представлены в таблице 4.

Таблица 4 - 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
Альтиеvский м.о.	2	20,11
г. Назрань	30	24,52
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
Назрановский район	14	13,06
ИТОГО	44	19,17

Продолжение таблицы 4		
Маглобек и Маглобекский 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

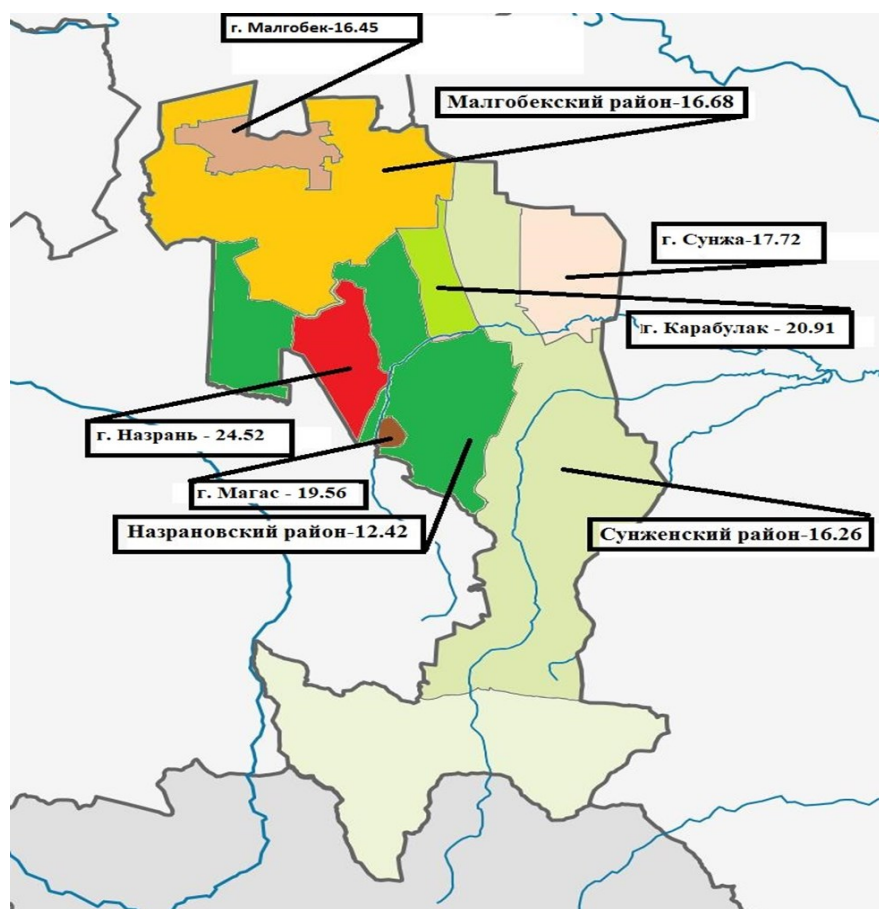


Рисунок 6. Распространенность РС в различных районах Республики Ингушетия

Судя по данным, представленным в таблице 4 и на рисунке 6, 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). Так, например, у жителей г. Назрань распространенность составляет 24,52 случаев на 100 тыс. населения, причем в Гамурзиевском районе г. Назрань этот показатель составляет 39,79 случаев на 100 тыс. населения, а в селе Сагопши данный показатель составляет 7,9 случаев на 100 тыс. населения, а в Джейрахском р-не не зарегистрировано ни одного случая РС. Однако в некоторых сельских районах наблюдаются высокие показатели распространенности РС – в селе Пседах она составляет 49,46 случаев на 100 тыс. населения, а в станице Вознесенской - 72,41 случаев на 100 тыс. населения. В литературе описано, что распространенность РС выше среди городского населения по сравнению с жителями села [16, 87, 152,].

Если оценивать распространенность в каждой этнической группе, то 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 [7, 147]. У славян, проживающих на территории РИ, распространенность РС оказалась значительно выше (47 на 100 тыс. населения, всего 3 пациента).

При исследовании распространенности заболеваний с наследственной предрасположенностью большое значение имеет изучение семейных случаев заболевания. По данным различных авторов, семейные случаи заболевания отмечаются в 5-10% наблюдений [21, 86]. Так, например, распространенность семейного РС, по данным исследования В.М. Алифировой, составляет 4,7% из всех случаев РС, также автором было установлено, что у родителей, больных РС, дети страдают данной патологией с более раннего возраста в отличие от случаев «de novo» [153].

В популяции Республики Ингушетия не было зафиксировано семейных случаев РС. В то же время, следует учитывать, что семейные случаи могут быть зарегистрированы в популяции не сразу, и частота выявления семейных случаев в популяции растет по мере увеличения времени наблюдения, так, в 2007 г. в Республике Башкортостан выявлено 27 семей, в которых есть несколько больных рассеянным склерозом. Семейный риск повторяемости РС был равен 2,6, общий риск повторяемости заболевания составил 4,2% [88]. В 2014 г. общее число больных РС с отягощенным семейным анамнезом по данному заболеванию составило 67 человек из 42 семей, в ряде наблюдений в роду наблюдалось 5 случаев заболевания в различных поколениях [89]. Подобные тенденции наблюдаются и в других популяциях [90]. По данным L. Negrotto, семейный РС значительно реже встречается в странах Латинской Америки, чем в регионах с высокой распространенностью заболевания [150].

3.2. Аналитическая эпидемиология рассеянного склероза в Республике Ингушетия. Факторы, связанные с риском развития РС в популяции Республики Ингушетия

В данном разделе рассматриваются результаты аналитического эпидемиологического исследования, осуществленного по методу «случай - контроль». Мы проанализировали влияние различных факторов, влияющих на развитие РС, в частности, состояния окружающей среды, особенностей питания и образа жизни, профессиональных вредностей, заболеваний, перенесенных в различные возрастные периоды, а также данные семейного анамнеза.

3.2.1. Влияние цвета глаз на вероятность заболевания рассеянным склерозом

По данным литературы, в различных европейских популяциях среди больных РС часто встречается «скандинавский» тип лица [11], в то же время, в популяциях юга России, в частности, Ростовской области такой фенотип не был типичным для больных РС [16], а на Кавказе такой фенотип является редким даже для общей популяции. Согласно данным Л.Р. Шарафутдиновой, в популяции

Республики Башкортостан не было выявлено статистически значимых различий по цвету глаз и цвету волос между больными РС и лицами контрольной группы, в то же время, имелась тенденция к более высокой распространенности темных волос и карих глаз у больных РС по сравнению с контрольной группой [129].

В работе изучалась взаимосвязь между цветом радужной оболочки глаз родителей больных РС и лиц контрольной группы. Соотношение различных вариантов цвета глаз родителей больных РС и лиц контрольной группы по типам оттенков в соответствии со шкалой Бунака и серией цветов в соответствии с таблицей Брока представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика цвета глаз у родителей больных рассеянным склерозом и родителей лиц контрольной группы по шкале Бунака

Показатели		Больные РС (n=87)	Контрольная группа (n=61)	χ^2	p
Цвет глаз матери (по шкале Бунака)	темный	59 (67,8%)	48 (78,7%)	1.61	>0,05
	переходный	16 (18,4%)	7 (11,5%)	0.83	>0,05
	светлый	12 (13,8%)	6 (9,9%)	0.22	>0,05
Цвет глаз матери (таблицы Брока)	карие	73 (83,9%)	55 (90,2%)	0.73	>0,05
	серые	8 (9,2%)	4 (6,6%)	0,08	>0,05
	голубые	5 (5,75%)	2 (3,3%)	0.09	>0,05
	зеленые	1 (1,15%)	0 (0%)	0.03	>0,05
Цвет глаз отца (по шкале Бунака)	темный	59 (68%)	50 (82%)	3.01	>0,05
	переходный	18 (20,7%)	8 (13,1%)	0.95	>0,05
	светлый	10 (11,3%)	3 (4,9%)	1.2	>0,05
Цвет глаз отца (таблицы Брока)	карие	76 (87,35%)	58 (95,1%)	1.68	>0,05
	серые	6 (6,9%)	2 (3,3%)	0.35	>0,05
	голубые	4 (4,6%)	1 (1,6%)	0.27	>0,05
	зеленые	1 (1,15%)	0	0.03	>0,05

По данным, приведенным в таблице 5, видно, что по цвету глаз матерей больных РС и лиц контрольной группы не было выявлено различий. Отмечается тенденция к более низкой частоте встречаемости темных типов оттенков глаз (по

шкале Бунака) у родителей обоих полов больных РС по сравнению с родителями лиц контрольной группы – у отцов больных РС - 59 из 87 человек против 50 из 61 отцов лиц контрольной группы соответственно, однако различия не достигали уровня статистической значимости ($\chi^2= 3.01$, $p>0,05$), и у матерей больных РС - 59 из 87 человек против 48 из 61 матерей лиц контрольной группы соответственно, однако различия не достигали уровня статистической значимости ($\chi^2= 1.61$, $p>0,05$), также в целом оттенки карих глаз наблюдались реже у отцов больных РС по сравнению с отцами контрольной группы – у 76 из 87 против 58 из 61 человек соответственно, но различия между группами также не достигало уровня статистической значимости ($\chi^2=1.68$, $p>0,05$).

Преобладание темного, переходного цвета глаз (по шкале Бунака) и карего цвета глаз в целом характерно для популяции Северного Кавказа. Хотя контрольная группа в целом была сопоставима с группой больных РС по этническому признаку, наблюдаемая тенденция в различии по цвету глаз может отражать генетические особенности, характерные для различные этнических групп. Так известно, что светлый цвет глаз является рецессивным признаком и, если его частота встречаемости является низкой в популяции в целом, он может относительно часто наблюдаться в относительно изолированных субпопуляциях.

3.2.2. Влияние возраста родителей на вероятность заболевания рассеянным склерозом

В работе была изучена связь между возрастом родителей и заболеваемостью РС. Данные о возрасте родителей больных и РС и лиц контрольной группы приведены в таблице 6

Таблица 6 – Сравнительная характеристика возраста родителей больных рассеянным склерозом и родителей контрольной группы

Показатель		Больные РС (n=87)	Контрольная группа (n=61)	χ^2	p
Возраст матери	До 30 лет	50 (57,5%)	44 (72,1%)	2,72	>0,05
	От 30 лет и старше	37 (42,5%)	17 (27,9%)	2,72	>0,05
Возраст отца	До 30 лет	28 (32,2%)	26 (42,6%)	1,27	>0,05
	От 30 лет и старше	59 (67,8%)	35 (57,4%)	1,27	>0,05

Согласно приведенным данным, доля лиц младше 30 лет меньше среди матерей больных РС по сравнению с лицами контрольной группы (50 из 87 против 44 из 61 человек соответственно, $\chi^2 = 2.72$) и отцов больных РС (28 из 87 против 26 из 61 соответственно, $\chi^2 = 1.27$), однако данная тенденция не достигает уровня статистической значимости ($p > 0,05$). По данным ряда авторов, родители больных РС старше, чем в целом в популяции [16, 103], более того в исследовании Н.Н. Докучаевой отмечается более высокая доля лиц старше 30 лет среди матерей больных РС по сравнению матерями лиц контрольной группы, причем различия носили статистически значимый характер, по возрасту отцов статистически значимых различий не было выявлено (Н.Н. Докучаева, 2006) [11].

3.2.3. Влияние экологической обстановки в Республике Ингушетия на вероятность заболевания рассеянным склерозом

С учетом мультифакториальной природы РС, в настоящее время не вызывает сомнений связь между заболеваемостью РС и экологическим неблагополучием территорий. В масштабных исследованиях, проведенных отечественными и иностранными учеными, доказана связь между антропогенной нагрузкой и распространенностью и заболеваемостью РС [12, 16, 24, 40, 41, 61, 72, 154]. Материалы анализа экологической обстановки и определяющих ее

факторов показывают, что за последние 10 лет состояние окружающей природной среды в РИ характеризуется напряженностью и нестабильностью [155].

Значительный ущерб загрязнению атмосферного воздуха региона наносят автомобильный транспорт и объекты нефтеперерабатывающей промышленности. Выбросы вредных веществ в атмосферу от мобильных источников в прошлом году составили 90% от общего объема. Бактериологическое загрязнение питьевой воды остается на уровне 35%, а химическое загрязнение -17,2%.

Наибольшее содержание аэрополлютантов, выделяемых автомобилями, наблюдается в населенных пунктах и вдоль основных транспортных магистралей. Вблизи многих населенных пунктов, как городов, так и сёл, имеются промышленные предприятия, деятельность которых неблагоприятно сказывается на экологической обстановке. Так, в качестве примера, можно привести функционирующие в Малгобекском районе предприятия: Малгобекское управление буровых работ, Малгобекское управление технологического транспорта, Нефтегазодобывающее управление «Малгобекнефть», Домостроительный комбинат. Вблизи г. Карабулак расположены Карабулакское нефтеперерабатывающее предприятие и ООО «Химреагент», выпускающий специальные химические реагенты для нефтедобывающей отрасли, ООО «Мальтес-ЖБИ» - производство железобетонных изделий. Вокруг г. Назрань также расположено много промышленных предприятий: Назрановский кирпичный завод, Завод электродвигателей малой мощности, Завод легких сплавов «ВИЛС» - производство изделий из легких сплавов

Чтобы оценить значимость влияния экологической ситуации в районах проживания на начало и течение рассеянного склероза, в анкету были включены вопросы, касающиеся экологических характеристик места проживания, также включали возрастные градации до и после 15-ти летнего возраста, одним из вопросов анкеты был вопрос о нахождении в районе проживания вблизи нефтеперерабатывающих и других предприятий. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Сравнительная характеристика по наличию промышленных предприятий в зоне проживания больных РС и лиц контрольной группы

Предприятия	Возраст	Больные РС (n=87)	Контрольная группа (n=61)	χ^2	p
Нефтеперерабатывающие	До 15 лет	1 (1,15%)	0	0,03	>0,05
	После 15 лет	12 (13,8%)	1 (1,6%)	5,18	<0,05*
Химические	До 15 лет	0	0	0	
	После 15 лет	8 (9,2%)	1 (1,6%)	2,38	>0,05
Железобетонные комбинаты	До 15 лет	1 (1,15%)	0	0,03	>0,05
	После 15 лет	10 (11,3%)	1 (1,6%)	3,73	<0,05*
Металлургические	До 15 лет	0	0		
	После 15 лет	0	0		
Пищевые	До 15 лет	0	0		
	После 15 лет	4 (4,6%)	0	1,4	>0,05
Электростанции	До 15 лет	0	0		
	После 15 лет	6 (6,9%)	1 (1,6%)	1,9	>0,05
Другие предприятия	До 15 лет	0	0		
	После 15 лет	0	0		

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

Из приведенных данных следует, что вблизи предприятий промышленности и энергетики в возрасте до 15 лет проживало 2 из 87 пациентов с РС и ни одного человека из группы контроля. В возрасте старше 15 лет факт проживания в непосредственной близости (5 км и ближе) от промышленных предприятий и электростанции имел место у 13 из 87 пациентов с РС (один и тот же респондент мог проживать вблизи различных предприятий в течение различных лет) и у 5 пациентов группы контроля. Причем наибольшее значение имеет проживание вблизи нефтеперерабатывающих предприятий (12 из 87 против 1 из 61 человек в группах больных РС и группе контроля соответственно, $p < 0,05$) и проживание вблизи железобетонных заводов (10 из 87 против 1 из 61 человек в группах больных РС и группе контроля соответственно, $p < 0,05$). Следует заметить, что в литературе часто упоминается связь между высокой распространённостью РС и

наличием металлургических, нефтеперерабатывающих и химических предприятий [14, 15, 24, 154]. Подобные тенденции были выявлены и зарубежными авторами, в качестве примера можно привести увеличение распространенности РС на острове Сардиния и в Кувейте [40, 61, 72].

3.2.4. Влияние контакта с вредными веществами на вероятность заболевания рассеянным склерозом

Помимо проживания вблизи промышленных предприятий изучались и другие факторы, связанные с воздействием экзогенных токсических веществ, таких как бензин, ядохимикаты, краски и др. (Таблица 8).

Таблица 8 - Сравнительная характеристика больных РС и лиц контрольной группы по контакту с ядовитыми веществами

Токсические вещества	возраст	Больные РС (n=87)	Контрольная группа (n=61)	χ^2	p
Бензин, нефтепродукты	До 15 лет	5 (5,75%)	0	2,08	>0,05
	После 15 лет	14 (16,1%)	2 (3,3%)	4,85	<0,05*
Органические растворители	До 15 лет	0	0		
	После 15 лет	4 (4,6%)	0	1,4	>0,05
Ядохимикаты	До 15 лет	0	0		>0,05
	После 15 лет	5 (5,75%)	3 (4,9%)	0,02	>0,05
Краски	До 15 лет	1 (1,15%)	2 (3,3%)	0,01	>0,05
	После 15 лет	18 (20,7%)	2 (3,3%)	7,87	<0,05*
Кислоты, щелочи	До 15 лет	0	0		>0,05
	После 15 лет	1 (1,15%)	1 (1,6%)	0,22	>0,05
Металлы	До 15 лет	0	0		>0,05
	После 15 лет	0	0		>0,05
Другие химические в-ва	До 15 лет	0	0		>0,05
	После 15 лет	1 (1,15%)	1 (1,6%)	0,22	>0,05

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

Судя по представленным данным, практически по всем вредным факторам частота встречаемости контакта преобладала в группе пациентов с РС. При этом наибольшее значение имеет контакт с бензином и другими нефтепродуктами (14

из 87 респондентов против 2 из 61 в группах больных РС и в контрольной группе соответственно, $p < 0,05^*$), а также красками (18 из 87 респондентов против 2 из 61 в группах больных РС и в контрольной группе соответственно, $p < 0,05^*$) в возрасте после 15 лет. Различия по частоте встречаемости контакта с другими вредными веществами в различные возрастные периоды были статистически не значимы ($p > 0,05$).

Следует заметить, что по данным литературы, в других регионах России и в других странах также описана связь между контактом с вредными веществами и риском развития РС, так, например, в работах З.А. Гончаровой, проведенных в Ростовской области [16], контакт с химическими реагентами и металлами в возрасте старше 15 лет (до заболевания) расценивается как фактор риска развития РС, по данным исследований И.В. Худяковой, проведенных на популяции Брянской области, выявлена взаимосвязь между риском развития РС, тяжестью течения РС и контактом с бензином и нефтепродуктами [24], а в работах Е.Р. Ким (Нижегородская область) была выявлена связь между риском развития РС и контактом с красками [102]. В то же время в ряде исследований не было выявлено связи между контактом с вредными веществами и риском развития РС [129]. Однако, в недавних работах, в которых изучалась аналитическая эпидемиология РС, проведенных в Кабардино-Балкарской республике, был выявлен повышенный риск развития РС у лиц, проживающих в сельской местности и имевших контакт удобрениями и с другими вредными химическими веществами, вне зависимости от места проживания [156]. В качестве примеров зарубежных работ, в которых изучалась связь между контактом с различными токсическими веществами и риском развития РС, можно привести исследование М.В. Abou-Donia с соавт., в котором было доказано наличие повышенного риска синтеза аутоантител и, как следствие, развитие различных аутоиммунных заболеваний у больных, контактирующих с различными ядовитыми веществами химического и биологического происхождения, в частности, у больных, контактировавших с пестицидами по сравнению с контрольной группой отмечалось повышение уровня антител к основному белку миелина на 302% и протеина нейрофиламентов

на 334%, и, как следствие, повышенный риск развития рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы [157]. Также следует заметить, что в качестве конкретного химического вещества, статистически значимо связанного с развитием РС, согласно исследованию К. Fecho приводится монооксид углерода [158]

3.2.5 Влияние вредных привычек на вероятность заболевания рассеянным склерозом

Вредные привычки, такие как алкоголь и злоупотребление спиртными напитками всегда рассматривались как факторы риска различных заболеваний. В таблицах 9 и 10 представлены данные о влиянии табакокурения и употребления алкогольных напитков на развитие РС.

Таблица 9 - Частота встречаемости табакокурения среди больных рассеянным склерозом пациентов контрольной группы

Курение	Больные РС (n=87)	Контрольная группа (n=61)	χ^2	p
Никогда не курил	60 (69%)	46 (75,4%)	0,45	>0,05
Курит до пачки в день -до 15 лет	6 (6,9%)	0	2,79	>0,05
-после 15 лет	12 (13,8%)	2 (3,3%)	3,48	>0,05
Курение более 1 пачки в день -до 15 лет	0	0		
-после 15 лет	2 (2,3%)	0	0,22	>0,05
Курил, но бросил	12 (16,1%)	13 (21,3%)	0,96	>0,05

По данным таблицы 9, среди больных РС по сравнению с контрольной группой отмечается тенденция к большему числу лиц, курящих до 1 пачки в день в возрасте старше 15 лет, однако различия не достигают уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Следует заметить, что, хотя по данным старых работ отрицалось влияние табакокурения на риск развития РС [102], в современных исследованиях был доказан повышенный риск развития и прогрессирования РС у

курящих, что очевидно связано с большим спектром вредных веществ, содержащихся в табачном дыме, оказывающих провоспалительный и нейротоксический эффект [159, 160].

Также в работе было исследовано влияние алкоголя на развитие РС. При изучении данного вопроса уделялось внимание частоте употребления спиртных напитков, вид алкогольных напитков и их количество не уточнялось (Таблица 10).

Таблица 10 - Частота встречаемости употребления спиртных напитков среди больных рассеянным склерозом и пациентов контрольной группы

Употребление спиртных напитков	Больные РС (n=87)	Контрольная группа (n=61)	χ^2	p
Никогда не употреблял	73 (84%)	58 (95,1%)	3,73	>0,05
Употреблял -в возрасте до 15 лет	0	0		
Употребляет в возрасте старше 15 лет -очень редко	11 (12,6%)	2 (3,3%)	2,84	>0,05
-по праздникам	2 (2,3%)	1 (1,6%)	0,1	>0,05
-каждую неделю	0	0		

По данным таблицы 10, среди больных РС по сравнению с контрольной группой отмечается тенденция к большему числу лиц, употребляющих спиртные напитки в возрасте старше 15 лет, однако различия не достигают уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Данные литературы по данному вопросу весьма противоречивы. В одних источниках не было представлено статистически значимых данных о влиянии употребления алкогольных напитков на развитие РС [16, 161], в других же была выявлена связь употребления алкоголя с нарушением настроения, утратой трудоспособности и развитием обострений РС [162]. С точки зрения патогенеза, алкоголь с одной стороны подавляет клеточный, гуморальный и врожденный иммунитет, снижает продукцию провоспалительных цитокинов, что может приводить к уменьшению выраженности неврологической симптоматики, с другой стороны, алкоголь может приводить к апоптозу олигодендроцитов и нейронов и вызывать демиелинизацию [163].

Также следует заметить, что с учетом культурных и религиозных особенностей республики, возможно, не все пациенты были откровенны при ответе на вопросы по данным разделам.

3.2.6. Влияние эмоционального стресса на вероятность заболевания рассеянным склерозом

Изучение влияния эмоционального стресса на развитие того или иного заболевания весьма проблематично, так как сам факт наличия неизлечимого заболевания, каким в настоящее время является РС уже по определению является стрессогенным фактором, в связи с чем пациент может не только пессимистично оценить свое будущее, но и пересматривать свое отношение к событиям, происходившим до заболевания. Данные о частоте встречаемости различных вариантов эмоционального стресса у больных РС и лиц контрольной группы представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Частота встречаемости различных вариантов эмоционального стресса у больных РС и лиц контрольной группы

Вариант эмоционального стресса	Больные РС (n=87)	Контрольная группа (n=61)	χ^2	p
Стресс в семье -в возрасте до 15 лет	10 (11,3%)	5 (8%)	0,14	>0,05
-в возрасте старше 15 лет (до болезни)	48 (55,2%)	24 (39,3%)	2,99	>0,05
Стресс на работе -в возрасте до 15 лет	0	0		
-в возрасте старше 15 лет (до болезни)	40 (46%)	21 (34,4%)	1,53	>0,05
Стресс в целом -в возрасте до 15 лет	10 (11,3%)	5 (8%)	0,14	>0,05
Стресс в целом -в возрасте старше 15 лет	59 (65,5%)	30 (49%)	4,45	<0,05*

Примечание: * – различия статистически значимы

Согласно данным таблицы 11, у больных РС отмечается тенденция к более высокой частоте встречаемости стрессовых ситуаций, в частности, к стрессам в

семье, однако, различия не достигают уровня статистической значимости ($p > 0,05$). В целом частота встречаемости эмоционального стресса в возрасте старше 15 лет у больных РС статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 4.45$, $p < 0,05$). Наблюдаемые результаты коррелируют с данными литературы [152, 164]. Следует заметить, что стресс является неспецифическим триггерным фактором для различных заболеваний, в том числе, РС, что связано с его воздействием на иммунную систему.

3.2.7. Влияние особенностей питания, источников питьевой воды на риск развития рассеянного склероза

Говоря об особенностях образа жизни больных РС и его влиянии на развития заболевания, следует также упомянуть и особенности питания. Данные об особенностях питания больных РС и лиц контрольной группы представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика особенностей питания, источников употребляемой воды в группе больных РС и группу контроля

Особенность питания и употребления питьевой воды	Возраст	Больные РС (n=87)	Контрольная группа (n=61)	χ^2	p
в рационе семьи преобладало: мясо	До 15 лет	2 (2,3%)	3 (4,9%)	0,17	>0,05
	После 15 лет	4 (4,6%)	1 (1,6%)	0,27	>0,05
в рационе семьи преобладало: растительная пища	До 15 лет	2 (2,3%)	1 (1,6%)	0,1	>0,05
	После 15 лет	0 (0%)	2 (3,3%)	0,96	>0,05
в рационе семьи преобладало: смешанное питание	До 15 лет	77 (88,5%)	60 (98,4%)	3,73	>0,05
	После 15 лет	71 (81,6%)	55 (90,2%)	1,45	>0,05
в рационе семьи преобладало: рыба	До 15 лет	0 (0%)	2 (3,3%)	0,96	>0,05
	После 15 лет	2 (2,3%)	2 (3,3%)	0,02	>0,05

Продолжение таблицы 12					
в рационе семьи преобладало: молочные продукты	До 15 лет	4 (4,6%)	2 (3,3%)	0,01	>0,05
	После 15 лет	4 (4,6%)	2 (3,3%)	0,01	>0,05
в рационе семьи преобладало: домашнее мясо	До 15 лет	4 (4,6%)	3 (4,9%)	0,09	>0,05
	После 15 лет	4 (4,6%)	4 (6,6%)	0,02	>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*
приготовление пищи чаще на: животном масле	До 15 лет	2 (2,3%)	0 (0%)	0,22	>0,05
	После 15 лет	8 (9,2%)	2 (3,3%)	1,16	>0,05
употребление копченостей: очень редко	До 15 лет	32 (36,8%)	37 (60,7%)	7,28	<0,05*
	После 15 лет	26 (30%)	26 (42,6%)	2,03	>0,05
употребление копченостей: по праздникам	До 15 лет	21 (24,1%)	16 (26,2%)	0,01	>0,05
	После 15 лет	22 (25,3%)	19 (31,1%)	0,36	>0,05
употребление копченостей: еженедельно	До 15 лет	16 (18,4%)	2 (3,3%)	6,32	<0,05*
	После 15 лет	17 (19,5%)	12 (19,7%)	0,04	>0,05
употребление копченостей: ежедневно	До 15 лет	0	0		
	После 15 лет	0	0		
употребление молока и молочных продуктов: очень редко	До 15 лет	0	0		
	После 15 лет	9 (10,3%)	15 (24,6%)	4,35	<0,05*
употребление молока и молочных продуктов: по праздникам	До 15 лет	4 (4,6%)	0 (0%)	1,40	>0,05
	После 15 лет	4 (4,6%)	0 (0%)	1,40	>0,05
употребление молока и молочных продуктов: еженедельно	До 15 лет	29 (33,3%)	12 (19,7%)	2,69	>0,05
	После 15 лет	35 (40,2%)	34 (55,7%)	2,87	>0,05

Продолжение таблицы 12					
употребление молока и молочных продуктов: ежедневно	До 15 лет	55 (63,2%)	25 (41%)	7,17	<0,05*
	После 15 лет	14 (16,1%)	17 (27,9%)	3,66	>0,05
употребление яиц: очень редко	До 15 лет	12 (13,8%)	11 (18%)	0,22	>0,05
	После 15 лет	11 (12,6%)	15 (24,6%)	2,76	>0,05
употребление яиц: по праздникам	До 15 лет	2 (2,3%)	0 (0%)	0,225	>0,05
	После 15 лет	2 (2,3%)	0 (0%)	0,22	>0,05
употребление яиц: еженедельно	До 15 лет	44 (50,6%)	40 (66%)	2,7	>0,05
	После 15 лет	48 (55,2%)	39 (63,9%)	0,8	>0,05
употребление яиц: ежедневно	До 15 лет	10 (11,3%)	3 (4,9%)	1,2	>0,05
	После 15 лет	11 (12,6%)	4 (6,6%)	0,87	>0,05
кофе, какао, шоколад: очень редко	До 15 лет	50 (57,5%)	43 (70,5%)	2,07	>0,05
	После 15 лет	20 (23%)	23 (37,7%)	3,09	>0,05
употребление кофе, какао, шоколад: по праздникам	До 15 лет	10 (11,3%)	1 (1,6%)	3,04	>0,05
	После 15 лет	10 (11,3%)	3 (4,9%)	1,2	>0,05
употребление кофе, какао, шоколада: еженедельно	До 15 лет	22 (25,3%)	9 (14,8%)	1,81	>0,05
	После 15 лет	22 (25,3%)	21 (34,4%)	1,04	>0,05
употребление кофе, какао, шоколада: ежедневно	До 15 лет	14 (16,1%)	2 (3,3%)	4,85	<0,05*
	После 15 лет	16 (18,4%)	10 (16%)	0,01	>0,05
Источник питьевой воды водопровод	До 15 лет	49 (56,3%)	44 (72,1%)	3,19	>0,05
	После 15 лет	51 (59%)	48 (78,7%)	5,65	<0,05*
Источник питьевой воды колодец	До 15 лет	8 (9,2%)	6 (9,9%)	0,01	>0,05
	После 15 лет	2 (2,3%)	5 (8%)	1,61	>0,05
Источник питьевой воды скважина	До 15 лет	5 (5,75%)	4 (6,6%)	0,02	>0,05
	После 15 лет	8 (9,2%)	2 (3,3%)	1,16	>0,05

Продолжение таблицы 12					
Источник питьевой воды другие	До 15 лет	5 (5,75%)	3 (4,9%)	0,02	>0,05
	После 15 лет	6 (6,9%)	5 (8%)	0,01	>0,05
употребление некипяченой воды	До 15 лет	23 (26,4%)	6 (9,9%)	5,26	<0,05*
	После 15 лет	0	0		

Примечание: * – различия статистически значимы

В диете респондентов обеих групп не отмечалось преобладание пищи животного (мяса, рыбы, молочных продуктов) или растительного происхождения. Большинство больных РС и здоровых респондентов предпочитают использовать для приготовления пищи растительное масло: в возрасте до 15 лет - 67 из 87 против 56 из 61 опрошенных соответственно, в возрасте старше 15 лет - 72 из 87 против 58 из 61 опрошенных соответственно ($p < 0,05$). Больные РС по сравнению с лицами контрольной чаще употребляют копчености, причем наиболее выражены различия по доле лиц, еженедельно употреблявших копчености в возрасте до 15 лет – 16 из 87 против 2 из 61 опрошенных в группах больных РС и контрольной группе соответственно, и различия по доле лиц, употреблявших данные продукты питания очень редко в возрасте до 15 лет - 32 из 87 против 37 из 61 пациентов в группах больных РС и контрольной группе соответственно, различия статистически значимы ($p < 0,05$). Больные РС в целом чаще употребляют молочные продукты, причем различия наиболее выражены по доле лиц, ежедневно употреблявших молочные продукты в возрасте до 15 лет: 55 из 87 против 25 из 61 человек в группах больных РС и контрольной группе соответственно различия статистически значимы ($p < 0,05$). Больные РС чаще ежедневно употребляют кофе, какао, шоколад в период до 15 лет, 14 из 87 против 2 из 61 человек в группах больных РС и контрольной группе соответственно, различия статистически значимы ($p < 0,05$). Больше количество лиц контрольной группы по сравнению с больными РС, использовали в качестве источника питьевой воды – водопровод: 51 из 87 против 48 из 61 пациентов в группах

больных РС и контрольной группе соответственно, различия статистически значимы ($p < 0.05$). В группе больных РС по сравнению с лицами контрольной группы наблюдается более частое употребление некипяченой воды: 36 из 73 против 10 из 61 пациентов в группе больных РС и контрольной группе соответственно, различия статистически значимы ($p < 0,05$). Данные работ, посвященных изучению влияния особенностей питания и употребления питьевой воды на развитие РС носят противоречивый характер. Связь между повышенным потреблением животных жиров и развитием РС доказана в работах З.А. Гончаровой, Е.Р. Ким, в то же время в работах И.В. Худяковой, Н.Н. Докучаевой, Р.Ф. Шарафутдиновой о наличии подобной связи не указано [11, 13, 16, 24, 102, 129]. Расходятся данные и по употреблению копченых продуктов, так, по данным А.Р. Зиховой, среди больных РС отмечается более частое употребление копченостей по сравнению с контрольной группой, особенно в возрасте до 15 лет, в то же время, по данным эпидемиологических исследований, проведенных в последние два десятилетия в различных регионах России, подобных явлений не наблюдается [16, 24, 156], а в некоторых исследованиях были выявлены корреляции между повышенным потреблением животных жиров и развитием РС, но различия были только тенденцией и не достигали уровня статистической значимости [165]. Заслуживают внимания и данные по употреблению молочных продуктов больными РС. В данной работе среди больных РС, в отличие от лиц контрольной группы отмечается более редкое употребление молочных продуктов, в то время, как некоторые авторы, напротив, выявили более частое употребление молочных продуктов больными РС, однако в большинстве работ не было выявлено каких – либо статистически значимых корреляций по данному показателю [16, 24, 166], в то же время, некоторые зарубежные авторы считают употребление молока протективным фактором в плане развития РС [167]. Неоднозначными являются и данные об употреблении кофе, какао шоколада, так, в исследовании Е.Р. Ким выявлена тенденция к более частому употреблению данной категории продуктов больными РС, а в работе И.В Худяковой (2009) и L. Alfredsson (2019) данная закономерность достигает уровня статистической

значимости, в то же время, в других работах такой закономерности не выявлено [16, 24, 102, 129, 161], также в работе L. Alfredsson была выявлена связь между повышенным потреблением кофе и развитием РС, но различия были только тенденцией и не достигали уровня статистической значимости [161]. Больные РС Республики Ингушетия в качестве источника питьевой воды по сравнению с лицами контрольной группы чаще использовали водопровод, подобная закономерность наблюдалась и среди больных РС в Республике Башкортостан [23, 129], а в Амурской Области, напротив, больные РС чаще употребляли колодезную воду [103], при этом в большинстве работ каких-либо значимых закономерностей, связанных с источником питьевой воды, не было выявлено [16, 23, 129]. Возможно, выявленные тенденции связаны с преобладанием городского населения, и, как следствие, употребление водопроводной воды больными РС, а также местными особенностями минерального состава воды в различных регионах.

3.2.8. Влияние контакта с животным на риск развития рассеянного склероза

В данном исследовании также была изучена связь контактов с различными животными и частотой развития РС. Данные о контакте с животными больных РС и лиц контрольной группы представлены в таблице 13.

На основании представленных данных установлено, что у больных рассеянным склерозом по сравнению с лицами контрольной группы статистически значимо чаще наблюдается контакт с сельскохозяйственными животными в возрасте до 7 лет – 29 из 87 пациентов против 6 из 61 в группах больных РС и контрольной группе соответственно ($\chi^2=9,7$, $p<0,05$) и в возрасте от 7 до 15 лет - 28 из 87 пациентов против 7 из 61 в группах больных РС и контрольной группе соответственно ($\chi^2=7.41$, $p<0,05$), различия по данному показателю в возрасте старше 15 лет были статистически не значимы ($p>0,05$). В целом контакт с животными в анамнезе наблюдается чаще у больных РС, чем в контрольной группе в возрасте до 15 лет, различия статистически значимы ($p<0,05$). По наличию в анамнезе контактов с кошками, собаками и

декоративными птицами не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Связь между контактами с кошками, собаками и развитием РС была установлена в работах И.В. Худяковой, по контакту с другими животными статистически значимых различий не было выявлено [23, 24]. По данным Л.Р. Шарафутдиновой, Е.Р. Ким (2004), у больных РС по сравнению с контрольной группой чаще наблюдался контакт с сельскохозяйственными животными, а по контакту с кошками и собаками различия были статистически не значимы [13, 23, 102, 129].

Таблица 13 – Данные о контакте с животными больных РС
и лиц контрольной группы

Показатель	Возраст	Больные (n=87)	Здоровые (n=61)	χ^2	p
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 собаками	До 7 лет	8 (9,2%)	1 (1,6%)	2,46	>0,05
	7-15 лет	8 (9,2%)	1 (1,6%)	2,46	>0,05
	Старше 15 лет	5 (5,75%)	2 (3,3%)	0,04	>0,05
Контакт с кошками	До 7 лет	17 (19,5%)	6 (9,9%)	1,61	>0,05
	7-15 лет	20 (23%)	10 (16%)	0,60	>0,05
	Старше 15 лет	26 (30%)	11 (18%)	2,01	>0,05
Контакт с кошками и собаками	До 7 лет	20 (23%)	17 (27,9%)	0,01	>0,05
	7-15 лет	18 (20,7%)	4 (6,6%)	4,26	>0,05
	Старше 15 лет	14 (16,1%)	2 (3,3%)	4,83	>0,05
Контакт с птицами	До 7 лет	8 (9,2%)	6 (9,9%)	0,01	>0,05
	7-15 лет	8 (9,2%)	5 (8%)	0,01	>0,05
	Старше 15 лет	8 (9,2%)	3 (4,9%)	0,48	>0,05
Контакт с сельско- хозяйственными 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
	Старше 15 лет	26 (30%)	10 (16%)	2,74	>0,05
Укусы животных	До 7 лет	5 (5,75%)	0	1,81	>0,05
	7-15 лет	0	0		
	Старше 15 лет	6 (6,9%)	1 (1,6%)	1,07	>0,05

Примечание: * – различия статистически значимы

3.2.9. Влияние травм, оперативных вмешательств на риск развития рассеянного склероза

Среди потенциальных факторов риска развития РС также рассматривались травмы, хирургические вмешательства, вакцинация. Данные о частоте различных видов травм и других физических факторов у больных РС и лиц контрольной группы в различные возрастные периоды представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Частота различных видов травм и других физических факторов в группе больных РС и контрольной группе в различные возрастные периоды

Фактор	Возраст	Больные РС (n=87)	Контрольная группа (n=61)	χ^2	p
Травма головы (без потери сознания)	До 7 лет	2 (2,3%)	1 (1,6%)	0.1	>0,05
	7-15 лет	8 (9,2%)	4 (6,6%)	0.07	>0,05
	Старше 15 лет	16 (18,4%)	5 (8%)	2.28	>0,05
ЧМТ с потерей сознания до 5 мин	До 7 лет	1 (1,15%)	1 (1,6%)	0.22	>0,05
	7-15 лет	4 (4,6%)	2 (3,3%)	0.01	>0,05
	Старше 15 лет	16 (18,4%)	3 (4,9%)	4.68	<0,05*
Тяжелая ЧМТ	До 7 лет	0	0		
	7-15 лет	0	0		
	Старше 15 лет	0	0		
Травмы спины	До 7 лет	0	1 (1,6%)	0	>0,05
	7-15 лет	2 (2,3%)	3 (4,9%)	0.17	>0,05
	Старше 15 лет	4 (4,6%)	2 (3,3%)	0.01	>0,05
Ожоги	До 7 лет	0	0		
	7-15 лет	3 (3,45%)	2 (3,3%)	0.17	>0,05
	Старше 15 лет	2 (2,3%)	2 (3,3%)	0.02	>0,05
Отморожения	До 7 лет	0	0		
	7-15 лет	0	0		
	Старше 15 лет	0	0		
Электротравмы	До 7 лет	0	0		
	7-15 лет	0	1 (1,6%)	0,01	>0,05
	Старше 15 лет	2 (2,3%)	3 (4,9%)	0.17	>0,05
Повышенная инсоляция	До 7 лет	0	0		
	7-15 лет	1 (1,15%)	0	0,01	>0,05
	Старше 15 лет	1 (1,15%)	1 (1,6%)	0.22	>0,05
Другие повреждающие физические факторы	До 7 лет				
	7-15 лет	5 (5,75%)	2 (3,3%)	0,09	>0,05
	Старше 15 лет	7 (8,05%)	9 (14,8%)	1.05	>0,05

Статистически значимо больше пациентов с РС по сравнению с лицами контрольной группы переносили травмы головы с потерей сознания в возрасте старше 15 лет ($p < 0,005$), подобная тенденция отмечается и для травм головы без потери сознания, однако, различия между больными РС и контрольной группой не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,005$). Связь между черепно-мозговой травмой и развитием РС установлена в эпидемиологических исследованиях, проведенных в Ростовской, Томской, Амурской областях, Республике Башкортостан [13, 16, 23, 103, 129]. По другим видам не было выявлено статистически значимых различий. Данные о частоте различных видов травм у больных РС и лиц контрольной группы в различные возрастные периоды представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Частота различных видов травм в группе больных РС и группе контроля в различные возрастные периоды

Фактор	Возраст	Больные РС (n=87)	Контрольная группа (n=61)	χ^2	p
Тонзилэктомия	До 7 лет	1 (1,15%)	0	0,01	>0,05
	7-15 лет	4 (4,6%)	2 (3,3%)	0,01	>0,05
	Старше 15 лет	1 (1,15%)	1 (1,6%)	0,22	>0,05
Аппендэктомия	До 7 лет	1 (1,15%)	0	0,01	>0,05
	7-15 лет	2 (2,3%)	1 (1,6%)	0,1	>0,05
	Старше 15 лет	6 (6,9%)	7 (11,5%)	0,45	>0,05
Другие операции	До 7 лет	1 (1,15%)	0	0,01	>0,05
	7-15 лет	1 (1,15%)	1 (1,6%)	0,22	>0,05
	Старше 15 лет	18 (20,7%)	4 (6,6%)	4,6	<0,05*

Примечание: * – различия статистически значимы

Не было выявлено статистически значимых различий между группами больных РС и контрольной группой наличием в анамнезе какого-либо отдельно взятого вида оперативного вмешательства. Выявлено значимое различие в наличии хирургических вмешательств в возрасте старше 15 лет (28 из 87 больных против 4 из 61 лиц контрольной группы ($\chi^2=4,6$, $p < 0,05^*$)).

3.2.10. Влияние аллергических заболеваний на риск развития рассеянного склероза

В данной работе оценивалось значение аллергических реакций, как потенциального фактора риска развития рассеянного склероза. Данные о частоте встречаемости различных видов аллергических реакций у больных РС и лиц контрольной группы в различные возрастные периоды представлена в таблице 16.

Таблица 16 - Частота встречаемости различных видов аллергических реакций в группе больных РС и группе контроля в различные возрастные периоды

Вид аллергической реакции	Возраст	Больные РС (n=73)	Контрольная группа (n=61)	χ^2	p
Пищевая аллергия	До 7 лет	1 (1,15%)	1 (1,6%)	0,22	>0,05
	7-15 лет	1 (1,15%)	0	0,01	>0,05
	Старше 15 лет	1 (1,15%)	0	0,01	>0,05
Лекарственная аллергия	До 7 лет	0	0		
	7-15 лет	0	0		
	Старше 15 лет	4 (4,6%)	3 (4,9%)	0,09	>0,05
Аллергический ринит	До 7 лет	0	0		
	7-15 лет	0	0		
	Старше 15 лет	0 (0%)	3 (4,9%)	2,24	>0,05
Аллергический стоматит	До 7 лет	0	0		
	7-15 лет	0 (0%)	2 (3%)	0,96	>0,05
	Старше 15 лет	0 (0%)	1 (1,6%)	0,01	>0,05
Аллергическая сыпь	До 7 лет				
	7-15 лет				
	Старше 15 лет	4 (4,6%)	0	1,4	>0,05
Отек Квинке	До 7 лет	0	0		
	7-15 лет	0	0		
	Старше 15 лет	0	0		
Анафилактический шок	До 7 лет	0	0		
	7-15 лет	0	0		
	Старше 15 лет	0	0		
Другие аллергические реакции	До 7 лет	0	0		
	7-15 лет	0	0		
	Старше 15 лет	0	0		

На основании приведенных данных выявлена тенденция к меньшей частоте встречаемости аллергического ринита у больных РС по сравнению с лицами контрольной группы - 0 из 87 больных против 3 из 61 лиц контрольной группы, различия не достигали уровня статистической значимости ($\chi^2=2.24$, $p>0,05$). По другим видам аллергических реакций не было выявлено даже тенденций.

Похожие результаты были получены в аналогичном исследовании Н.Н. Докучаевой (2006) [11], проведенном в г. Волгограде, в указанном исследовании также не было выявлено даже тенденции к различиям по частоте встречаемости различных видов аллергических реакций у больных РС и лиц контрольной группы. Следует заметить, что отсутствие взаимосвязи между частотой встречаемости таких иммуноопосредованных состояний, как РС и различными видами аллергических заболеваний доказана и результатами ряда зарубежных работ, в том числе, мета-анализов и работ, проведенных на больших выборках [129, 168, 169]. Более того, в некоторых работах указывается на более низкие показатели распространенности атопических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, у больных РС, чем в популяции в целом, что объясняется теорией Th1/Th2 дисбаланса [170].

3.2.11. Влияние инфекционно-воспалительных заболеваний на риск развития рассеянного склероза

По результатам исследования частоты встречаемости самых распространенных видов инфекционно-воспалительной патологии у больных РС и пациентов контрольной группы было выявлено, что больные РС значительно чаще, чем лица контрольной группы, имеют в анамнезе тонзиллит, корь, краснуху, перенесенные в возрасте до 15 лет ($p < 0,05$), тяжелый кариес в возрасте старше 15 лет ($p < 0,05$), и герпес-вирусную инфекцию в любом возрасте ($p < 0,05$). В то же время, ветряной оспой, напротив, лица контрольной группы чаще болели в возрасте до 15 лет. Полученные результаты сходны с литературными [12, 23, 101, 102]. В то же время, по данным ряда исследований, ветряная оспа, напротив, являлась фактором риска развития РС [156, 171]. По полученным нами данным, не выявлено различий по распространенности других воспалительных заболеваний, перенесенных как в возрасте до 15 лет, так и в более старшем возрасте у больных РС и пациентов контрольной группы (Таблица 17).

Таблица 17 - Распространенность основных видов инфекционно-воспалительной патологии у больных рассеянным склерозом и пациентов контрольной группы

Показатель	Возраст	Больные РС (n=87)	Группа сравнения (n=61)	χ^2	p
Ангина	До 15 лет	19 (21,8%)	9 (14,8%)	0,76	>0,05
	После 15 лет	21 (24,1%)	10 (16%)	0,87	>0,05
Хронический тонзиллит	До 15 лет	27 (31%)	9 (14,8%)	4,32	<0,05*
	После 15 лет	27 (31%)	12 (19,7%)	1,84	>0,05
Хронический синусит	До 15 лет	5 (5,75%)	3 (4,9%)	0,02	>0,05
	После 15 лет	8 (9,2%)	4 (6,6%)	0,07	>0,05
Хронический отит	До 15 лет	2 (2,3%)	2 (3,3%)	0,02	>0,05
	После 15 лет	4 (4,6%)	3 (4,9%)	0,09	>0,05
Хронический бронхит	До 15 лет	12 (13,8%)	8 (13,1%)	0,02	>0,05
	После 15 лет	14 (16,1%)	10 (16%)	0,03	>0,05
Пневмония	До 15 лет	5 (5,75%)	3 (4,9%)	0,02	>0,05
	После 15 лет	8 (9,2%)	3 (4,9%)	0,43	>0,05
Хронический пиелонефрит	До 15 лет	2(2,3%)	1 (1,6%)	0,1	>0,05
	После 15 лет	8 (9,2%)	5 (8%)	0,01	>0,05
Менингит	До 15 лет	1 (1,15%)	1 (1,6%)	0,22	>0,05
	После 15 лет	0	0		>0,05
Кариес	До 15 лет	14 (16,1%)	9 (14,8%)	0,01	>0,05
	После 15 лет	58 (66,6)	46	0,93	>0,05
Тяжелый кариес	До 15 лет	2 (2,3%)	3 (4,9%)	0,17	>0,05
	После 15 лет	20 (23%)	5 (8%)	4,59	<0,05*
Остеомиелит	До 15 лет	0	0		
	После 15 лет	0	0		
Сепсис	До 15 лет	1 (1,15%)	0	0,01	>0,05
	После 15 лет	0	0		
Корь	До 15 лет	27 (31%)	8 (13,1%)	5,42	<0,05*
	После 15 лет	2 (2,3%)	1 (1,6%)	0,1	>0,05
Краснуха	До 15 лет	13 (14,9%)	2 (3,3%)	4,15	<0,05*
	После 15 лет	1 (1,15%)	0	0,01	>0,05
Ветряная оспа	До 15 лет	63 (72,4%)	56 (91,8%)	7,4	<0,05*
	После 15 лет	1 (1,15%)	1 (1,6%)	0,22	>0,05
Паротит	До 15 лет	8 (9,2%)	1 (1,6%)	2,38	>0,05
	После 15 лет	0	0		
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 исследуемыми группами

3.2.12 Наиболее значимые факторы риска развития рассеянного склероза

Таким образом, 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 18) нами были выделены наиболее значимые из них.

Таблица 18 - Наиболее значимые факторы риска развития РС

Фактор	Возраст	Больные РС (n=87)	Группа сравнения (n=61)	χ^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%)	4,85	<0,05*
Контакт с красками	После 15 лет	18 (20,7%)	2 (3,3%)	7,87	<0,05*
Стресс в целом	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*
Использование водопроводной воды	После 15 лет	51 (59%)	48 (78,7%)	5,65	<0,05*

Продолжение таблицы 18					
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 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*

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 [93, 172, 173, 174, 175, 176]. 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.

3.3. Клинические особенности рассеянного склероза

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: средний возраст $47,3 \pm 1,2$ лет, средний возраст дебюта - $31,3 \pm 1,0$ лет, средняя длительность заболевания - $16,1 \pm 0,9$ лет, а также большой долей пациентов

возрасте старше 40 лет (в возрасте от 40 до 50 лет – 27 человек (31,05%), в возрасте от 50 до 60 лет – 20 человек (23%), в возрасте старше от 61 года и старше – 7 человек (6,9%).

Следует заметить, что у мужчин ремиттирующий РС наблюдался у 13 пациентов (40%), вторично-прогрессирующий у 15 человек (47%), а первично-прогрессирующий у 4 (12,5%) пациентов, а у женщин ремиттирующий РС наблюдался у 28 пациентов (51%), вторично-прогрессирующий у 18 человек (32,7%), а первично-прогрессирующий у 9 (16,4%) пациентов. Таким образом, самым распространенным вариантом у мужчин является вторично-прогрессирующий тип течения, а у женщин - ремиттирующий тип. Одной из возможных причин данного феномена может быть различие в преобладающем возрасте дебюта РС – от 20 до 30 лет для мужчин – 12 человек (38%) и от 30 до 40 лет у женщин – 23 человека (42%), при этом средний возраст дебюта у мужчин составляет $32,4 \pm 2,1$ лет, у женщин - $30,7 \pm 1,1$ лет, а длительность течения заболевания составляет $19,6 \pm 1,2$ лет у мужчин и $14,7 \pm 0,8$ лет у женщин ($p > 0,05$), таким образом, у мужчин преобладание по длительности течения РС по сравнению с женщинами статически значимо, и поэтому у многих из них успевает наступить вторично-прогрессирующее течение заболевания.

Таким образом, среди пациентов с РС, проживающих в Республике Ингушетия выявлена большая доля больных с вторично-прогрессирующими и первично-прогрессирующими формами заболевания. Для сравнения в Ростовской популяции на 2012 год из 568 пациентов с РС вторично-прогрессирующее течение наблюдалось у 196 (34,5%) человек, а первично-прогрессирующее – у 42 (7,5%) [16], в Тверской области, по данным исследования К.Б. Сорокиной, на 2015 год из 830 пациентов с РС вторично-прогрессирующее течение наблюдалось у 354 (42%) человек, а первично-прогрессирующее – у 26 (4%) [76], в Брянской области вторично-прогрессирующий РС наблюдался у 28,9% пациентов, а первично-прогрессирующий – у 2% [177]. В целом по России доля больных вторично-прогрессирующими формами РС составляет около 30% [178]. Также приводим данные о доле различных типов течения РС у больных, проживающих в

республиках Северного Кавказа. Так, например, в Республике Дагестан на 2009 год из 148 пациентов у 37 (25%) наблюдался вторично-прогредиентный тип течения РС, а у 3 (2%) – первично-прогредиентный [149], а из 79 больных РС, проживающих в Чеченской Республике, у 15 человек (19%) наблюдалось вторично-прогредиентное течение, а у 19 человек (24%) наблюдалось первично-прогредиентное течение [147]. Из представленных данных следует, что по половозрастному соотношению больных с различными типами течения РС, показатели, наблюдаемые в Республике Ингушетия отличаются от регионов с преобладанием русских в структуре населения и сопоставимы с таковыми в соседней Чеченской Республике.

Приводим клинические примеры в качестве примеров ремиттирующего и вторично-прогредиентного течения РС.

Пример 1.

Пациентка Е. больна с лета 2012 года, когда в возрасте 22 лет появилась головная боль, плохо купирующаяся НПВС, головокружение, легкая шаткость походки, пациентка связывает развитие симптоматики с перенесенной черепно-мозговой травмой – сотрясением головного мозга, по поводу которого больная лечилась амбулаторно с положительной динамикой. В марте 2013 года развились онемением левых конечностей, шаткость при ходьбе, головокружение, двоение в глазах. Амбулаторно была выполнена МРТ головного мозга, по результатам исследования в белом веществе больших полушарий с обеих сторон – в субкортикальных, в перивентрикулярных отделах определяется множество очагов измененного мр-сигнала – гиперинтенсивного в T2ВИ, гипоинтенсивного в T1ВИ, без четкой формы и контуров, одиночного и сливного характера. Размеры от 1 до 8 мм. Данные изменения были расценены как проявления демиелинизирующего заболевания ЦНС. В апреле 2013 года проходила курс лечения в неврологическом отделении ИРКБ, где был диагностирован рассеянный склероз. Пациентке проводилась терапия метипредом, на фоне чего наблюдался регресс неврологической симптоматики. С июня 2013 года пациентка получает копаксон

(глацирамера ацетат). Летом 2013 года у пациентки развилась шаткость при ходьбе, головокружение, двоение в глазах, слабость и онемение в конечностях, нарушение сна. В августе 2013 года пациентка проходила лечение в неврологическом отделении ИРКБ, на момент поступления и пациентки наблюдался легкий пирамидно-мозжечковый синдром. Стационарно выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением, заключение: признаки множественных очагов демиелинизации, наиболее характерных для РС (очагов, накапливающих контраст не выявлено). Пациентке был проведен курс лечения метипредом, после чего уменьшилась выраженность онемения, шаткости походки. В октябре 2013 года в неврологическом отделении пациентке было проведено 4 сеанса плазмафереза, отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности пирамидно-мозжечкового синдрома. В ноябре 2013 года пациентка проходила курс лечения во 2-м неврологическом отделении Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, проводилось исследование вызванных потенциалов: СМВПМ, ЗВПШП в норме. Выполнялось исследование олигоклональных IgG в сыворотке крови и в ликворе – в указанных средах IgG не обнаружены. С 16.04.2014 по 06.05.2014 находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении ИРКБ с диагнозом: рассеянный склероз, цереброспинальная форма, ремиттирующее течение. В неврологическом статусе: легкий пирамидно-мозжечковый синдром, EDSS – 3 балла. По данным МРТ головного мозга: по сравнению с исследованием от 16.08.13 – без динамики. Проводилась терапия метипредом, на фоне лечения наблюдалось уменьшение выраженности вестибуло-атактического синдрома. Была достигнута стойкая ремиссия. По данным МРТ головного мозга от 16.08.2016, новых очагов демиелинизации не было выявлено.

Следует заметить, что клинические проявления, наблюдавшиеся у пациентки в начале заболевания, характерны для дебюта РС; по данным МРТ головного мозга также наблюдалась типичная картина РС, течение заболевания ремиттирующее, во время ремиссий наблюдался значительный регресс неврологической симптоматики, применение глюкокортикоидов оказало

терапевтический эффект, таким образом, данное наблюдение можно рассматривать, как пример типичного РС.

Пример 2

Больной А. болен с 2002 года, когда в возрасте 52 лет возникла слабость в левой ноге. За медицинской помощью не обращался, симптоматика регрессировала без лечения. В 2007 году наблюдалась слабость в левых конечностях, обратился к неврологу по м/ж, выполнена МРТ головного мозга, заключение: данных за объемный процесс головного мозга не выявлено. Характер выявленных изменений более всего соответствует рассеянному склерозу. МРТ признаки умеренной корковой атрофии ткани мозга лобной, теменной областей. Был диагностирован рассеянный склероз (Рисунок 7).

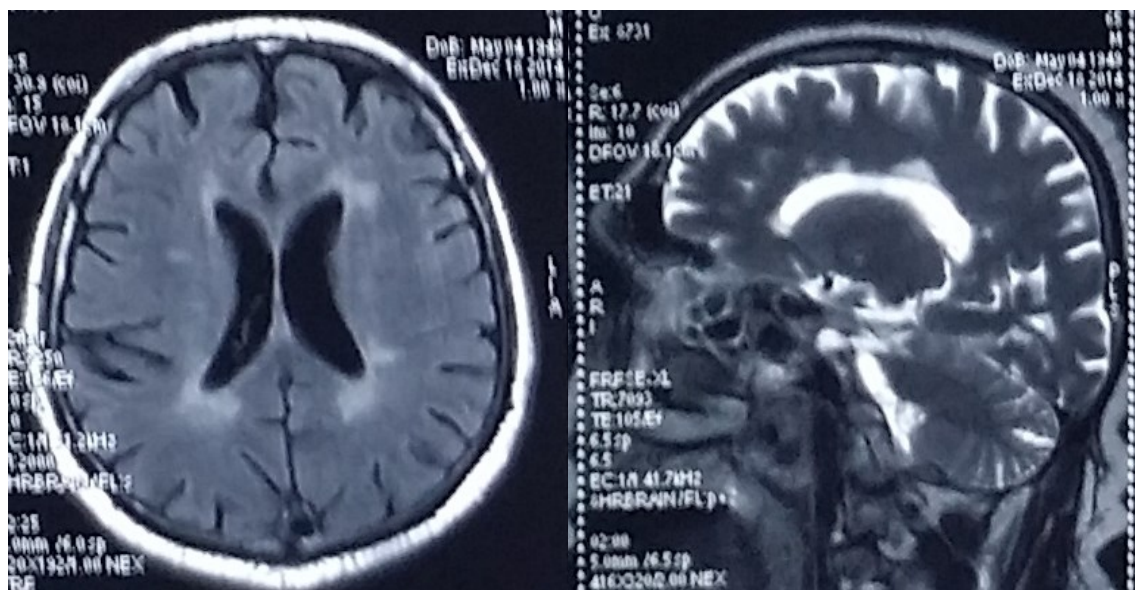


Рисунок 7. МРТ головного мозга в сагиттальной и горизонтальной плоскостях (19.06.2007). Наблюдаются множественные перивентрикулярные супратенториальные очаги глиоза; умеренно выраженные атрофические изменения лобной и теменной долей головного мозга.

Проводилась симптоматическая терапия, на фоне чего наблюдалось уменьшение выраженности неврологической симптоматики, но полного ее регресса не наблюдалось, сохранялся легкий левосторонний нижний монопарез. Последующее обострение наблюдалось в 2012 году, когда развились слабость и

онемение в левых конечностях, легкая шаткость походки (EDSS – 4 балла), лечился амбулаторно по месту жительства с положительным эффектом, но легкая слабость и онемение в левой ноге сохранялись. Через год (в 2013 году) отмечалось повторное обострение, проявлявшееся такой же неврологической симптоматикой, по поводу чего пациент также проходил курс симптоматической терапии по месту жительства с положительным эффектом. С этого времени обострения приняли ежегодный характер. В декабре 2014 отмечалось обострение, проявлявшееся умеренным пирамидно-мозжечковым синдромом, пациент проходил МРТ головного мозга (амбулаторно), заключение: МР-картина характерна для демиелинизирующего заболевания головного мозга (рассеянный склероз). Дисциркуляторная энцефалопатия, умеренная общая гидроцефалия. Проходил симптоматическую терапию амбулаторно, с незначительным эффектом, сохранялись нарушения походки, но больной был способен к самостоятельному передвижению на небольшие расстояния (EDSS – 5 баллов). В 2015 году наблюдалось обострение, проявлявшееся слабостью и онемением в обеих ногах, больной стал передвигаться с поддержкой, пациент был госпитализирован в неврологическое отделение клиники РостГМУ. В неврологическом статусе наблюдались: нижний спастический парапарез – в правой ноге – 4 балла, в левой – 3 балла, нарушение функций VII, XII пар ЧН слева по центральному типу, нарушение чувствительности по проводниковому типу с двух сторон с уровня D8, умеренно выраженная мозжечковая атаксия, затруднение при мочеиспускании, также наблюдались нарушения памяти, внимания, логоневроз. Состояние было расценено как: Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия обострения, пирамидно-мозжечковый синдром, нижний спастический парапарез с выраженным нарушением ходьбы. Стационарно выполнялась МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга, заключение: МРТ признаки множественных очагов демиелинизации на уровне грудных и поясничных отделов спинного мозга без признаков активности. Пациент был осмотрен урологом, заключение: нейрогенная дисфункция мочевого пузыря? ДГПЖ? Были даны рекомендации по обследованию в амбулаторных условиях. Пациенту

проводилась нейрометаболическая терапия, а также пульс – терапия ГКС – суммарная доза – 4 г. Также пациенту было рекомендовано продолжить прием метипреда на амбулаторном этапе в дозировке 4 мг 5 таб. через день в течение 1 месяца. На фоне проводимой терапии отмечалась незначительная положительная динамика в виде уменьшения шаткости при ходьбе, нарастании силы в дистальных отделах левой ноги.

В декабре 2018 года после перенесенного ОРВИ наблюдалось клинически значимое ухудшение состояния в виде увеличения выраженности слабости в ногах, больной стал передвигаться с помощью кресла-каталки. С этого времени заболевание приняло вторично-прогредиентный характер. В марте 2019 года выполнена МРТ головного мозга. Заключение: МРТ картина без динамики, признаки демиелинизирующего процесса (SD), диффузной атрофии поверхности полушарий, дилатации ликворных пространств. Пациент проходил курс лечения в неврологическом отделении клиники РостГМУ с диагнозом: Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение с обострениями, стадия обострения, мозжечково-пирамидный синдром, спастический тетрапарез, нарушение функции тазовых органов, EDSS – 7 баллов. На фоне пульс терапии ГКС (суммарная доза метилпреднизолона составляла 4 г) отмечалось незначительное уменьшение выраженности неврологической симптоматики – больной стал передвигаться по палате с помощью ходунков.

В данном клиническом примере наблюдается поздний дебют РС в возрасте 52 лет. В то же время, несмотря на поздний возраст развития заболевания, у пациента наблюдалась продолжительная первая ремиссия – около 5 лет, наблюдался полный регресс неврологической симптоматики во время ремиссии заболевания. Также следует заметить, что частота обострения и скорость прогрессирования заболевания были невелики, а вторично-прогредиентное течение началось в срок более 10 лет, что также нетипично для случаев позднего дебюта РС.

Для оценки клинической картины и выявления возможных особенностей течения РС и предикторов данных вариантов заболевания в популяции

Республики Ингушетия нами изучены варианты дебюта заболевания. На рисунках 9 и 10 представлено соотношение различных вариантов дебюта РС в популяции Республики Ингушетия.

На рисунке 8 видно, что полисимптомные варианты дебюта встречаются намного реже, чем моносимптомные (у 82 из 87 пациентов (94,25%) против 5 из 87 пациентов (5,75%)). На рисунке 10 видно, что самыми распространенными неврологическими нарушениями при различных вариантах дебюта РС являются пирамидные нарушения (у 29 из 87 пациентов (33,3%)), чувствительные нарушения (19 из 87 пациентов (21,8%)), признаки ретробульбарного неврита (22 из 87 пациентов (25,3%)).

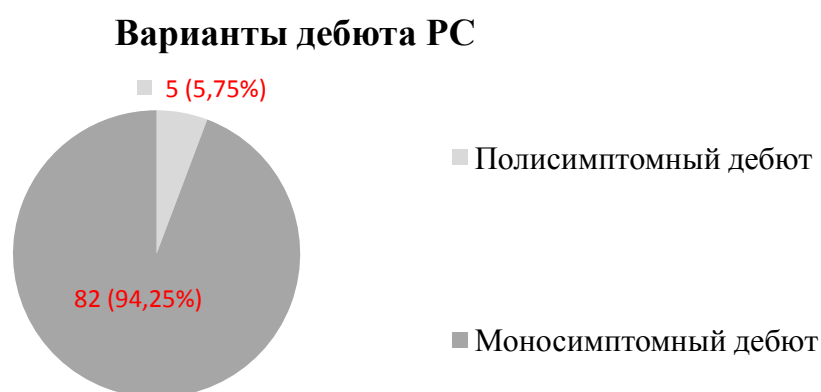


Рисунок 8. Соотношение моносимптомного и полисимптомного вариантов дебюта РС.

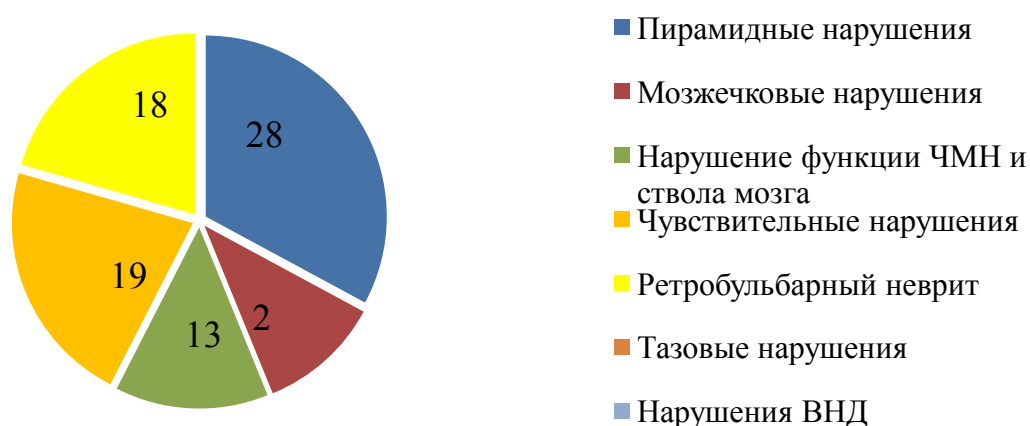


Рисунок 9. Соотношение различных вариантов нарушений функциональных систем (Kurzke) в дебюте РС.

Также проводился сравнительный анализ симптомов дебюта РС в зависимости от возраста, данные представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Варианты дебюта РС у мужчин и женщин

Симптоматика в дебюте	Мужчины (n=32)	Женщины (n=55)	p
Пирамидные нарушения	16 (50%)	13 (23,6%)	<0,05*
Мозжечковые нарушения	3 (9,4%)	6 (10,9%)	>0,05
Нарушение функции ЧМН и ствола мозга	2 (6,3%)	10 (18,2%)	>0,05
Чувствительные нарушения	6 (18,%)	13 (14,9%)	>0,05
Ретробульбарный неврит	9 (18,8%)	13 (14,9%)	>0,05
Тазовые нарушения	0	0	
Нарушения ВНД	0		
Полисимптомный дебют в целом	2 (6,3%)	3 (5,5%)	>0,05
Моносимптомный дебют	30 (94%)	52 (85,2%)	>0,05

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

По данным таблицы 19 видно, что у мужчин значительно чаще встречается дебют РС с пирамидной симптоматикой, как в структуре моносимптомного, так и полисимптомного дебютов (16 из 32 (50%) против 13 из 55 (23,6%) соответственно, $p < 0,05$). Также имеется тенденция к более высокой частоте встречаемости у женщин нарушений ЧМН и ствола мозга (10 из 55 (18,2%) против 2 из 32 (6,3%) соответственно), однако различия не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,05$). По другим вариантам дебюта РС, как моносимптомным, так и полисимптомным, статистически значимых различий не было выявлено.

В таблице 20 представлены показатели неврологического дефицита у мужчин и женщин группы больных РС Республики Ингушетия.

Таблица 20 - Основные показатели неврологического дефицита у больных РС мужского и женского пола

Показатель	Мужчины (n=32) M±mx	Женщины (n=55) M±mx	Общая группа (n=87) M±mx	p
Пирамидные нарушения	2,7±0,16	3±0,15	2,9±0,11	>0,05
Мозжечковые нарушения	2,66±0,15	2,06±0,16	2,28±0,11	>0,05
Нарушение функции ЧМН и ствола мозга	2,0±0,12	1,66±0,1	1,77±0,08	>0,05
Чувствительные нарушения	1,66±0,1	1,73±0,1	1,7±0,07	>0,05
Зрительные нарушения	1,32±0,15	1,87±0,1	1,67±0,09	>0,05
Тазовые нарушения	1,29±0,12	2,07±0,11	1,8±0,1	>0,05
Нарушения ВНД	1,5±0,11	1,66±0,09	1,6±0,07	>0,05
EDSS	4,1 ±0,22	4,59±0,24	4,41±0,17	>0,05

По данным таблицы 20, у женщин, больных РС, по сравнению с мужчинами с той же патологией, проживающими в Республике Ингушетия, отмечается тенденция к более выраженным показателям нарушений пирамидной системы (3±0,15 у женщин против 2,7±0,16 у мужчин), зрительным нарушениям (1,87±0,1, у женщин против 1,32±0,15 у мужчин), тазовым нарушениям (2,07±0,11, у женщин против 1,29±0,12 у мужчин), и показателям инвалидизации по шкале EDSS (4,59±0,24, у женщин против 4,1±0,22 у мужчин), однако различия не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

В тоже время, у мужчин больных РС, по сравнению с женщинами, страдающими данной патологией, отмечалась тенденция к более выраженным мозжечковым нарушениям (2,66±0,15 у мужчин против 2,06±0,16 у женщин) и нарушениям функции черепных нервов и ствола мозга (2,0±0,12 у мужчин против 1,66±0,1 у женщин), однако, различия также не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Также мы оценивали основные показатели течения РС, в том числе в зависимости от пола, для выявления прогностических признаков (Таблица 21).

Таблица 21 - Основные показатели течения рассеянного склероза у больных РС мужского и женского пола

Показатель	Мужчины (n=32) M±mх	Женщины (n=55) M±mх	Общая группа (n=87) M±mх	p
Длительность первой ремиссии, годы	3,14±0,38	2,67±0,21	2,89±0,22	>0,05
Частота обострений в год	0,31±0,03	0,55±0,07	0,47±0,05	<0,05*
Скорость прогрессирования РС, балл в год	0,27±0,05	0,37±0,03	0,33±0,02	<0,05*
Время до наступления вторично-прогрессирующего течения РС, годы	8,1±0,63	6,61±0,41	7,53±0,36	>0,05

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

По данным таблицы 21, 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.

Следует заметить, что данные литературы о гендерных различиях в клинических проявлениях и особенностях течения РС носят противоречивый характер, так по данным З.А. Гончаровой и К.З. Бахтияровой, у больных РС мужского пола чаще наблюдается поражение пирамидного тракта и более выраженные показатели скорости прогрессирования заболевания [16, 100], в то же время, в работах С.А. Сергеева, Н.Н. Докучаевой и Е. Р. Ким статистически значимых гендерных различий по данным показателям не было выявлено [11, 102, 179].

Нами была изучена длительность первой ремиссии. Распределение больных РС в зависимости от длительности первой ремиссии в общей группе и отдельно у

мужчин и женщин представлено на рисунках 10 и 11 соответственно. Наблюдаемая тенденция к более высокой распространенности пирамидных нарушений у женщин больных РС по сравнению с мужчинами, по-видимому, является отличительной особенностью популяции Республики Ингушетия.

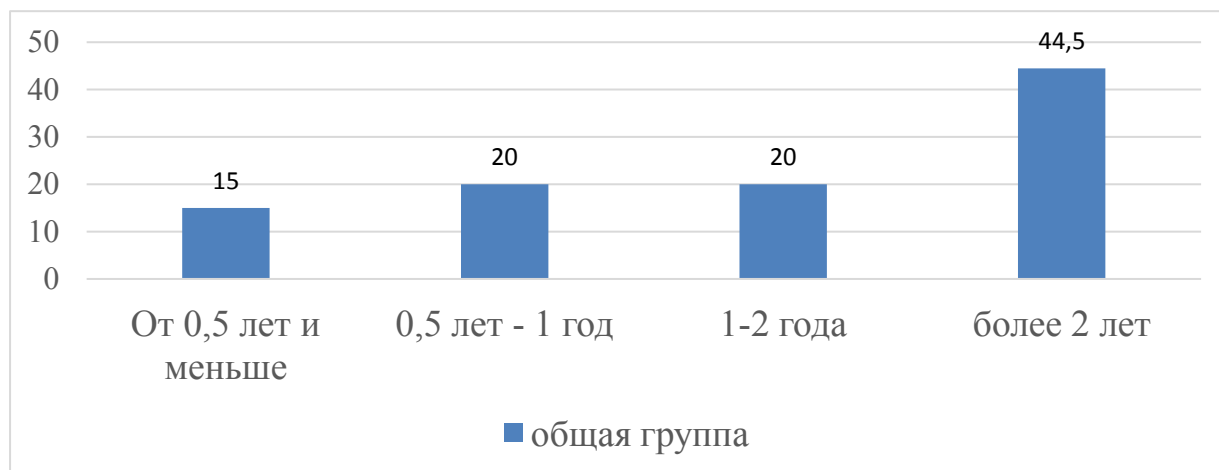


Рисунок 10. Распределение больных РС в зависимости от длительности первой ремиссии в общей группе (в %)

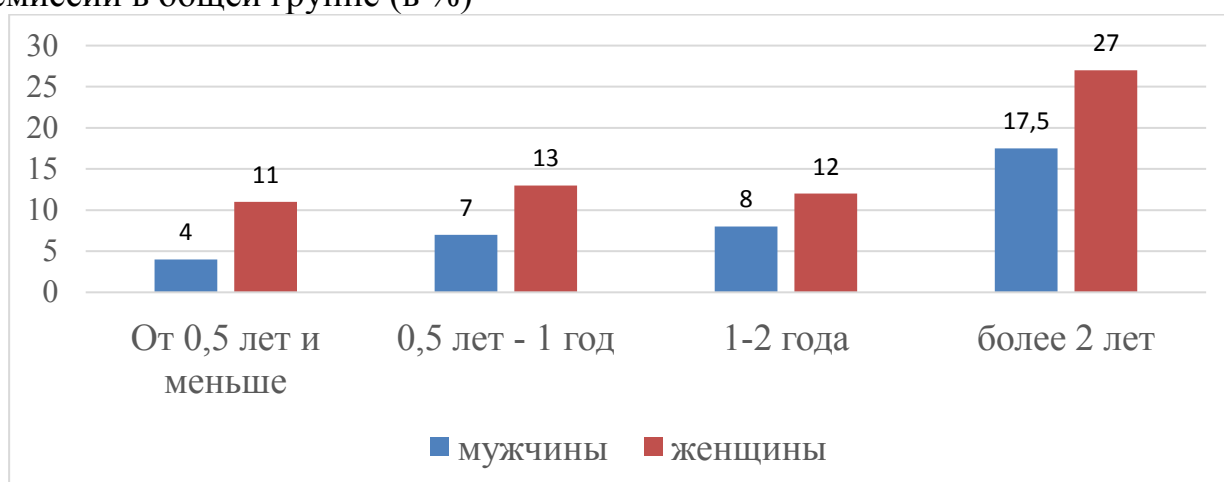


Рисунок 11. Распределение больных РС в зависимости от длительности первой ремиссии в зависимости от пола (в %)

На рисунках 10 и 11 видно, что во всех группах у большинства пациентов первая ремиссия длилась более 2 лет, в тоже время, наиболее неблагоприятный вариант (длительность первой ремиссии менее 0,5 лет) наблюдается чаще у женщин ($p < 0,05$). В то же время, следует заметить, что у ряда пациентов показатели длительности первой ремиссии и частоты обострений не отражают тяжесть течения заболевания, т.к. у них имеется первично-прогредиентное течение.

По результатам анализа достижения событий (Рисунки 12, 13, 14, 15, 16) 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.

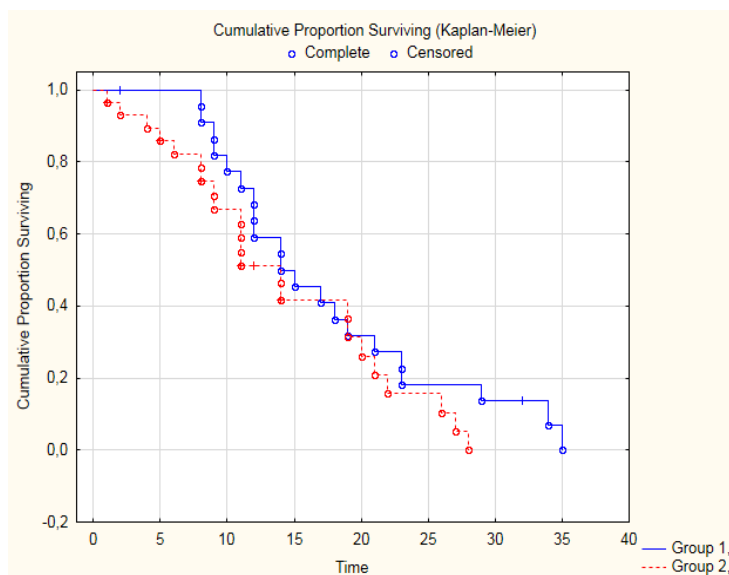


Рисунок 12. Время достижения EDSS 3,0 у мужчин (синяя кривая) и женщин (красная кривая) больных РС популяции Республики Ингушетия

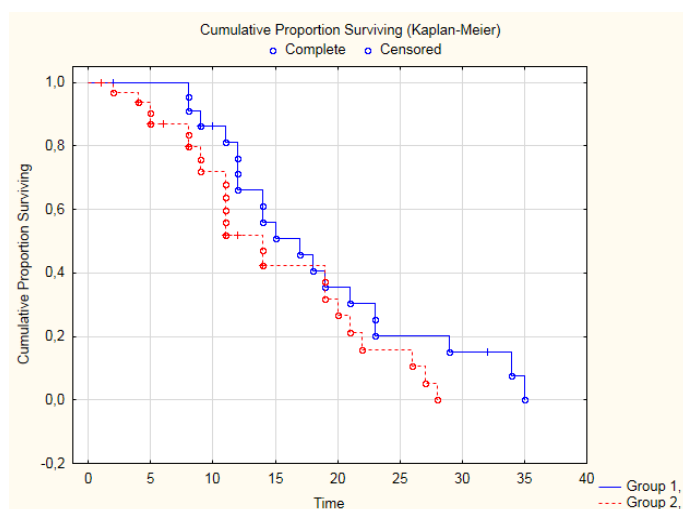


Рисунок 13. Время достижения EDSS 4,0 у мужчин (синяя кривая) и женщин (красная кривая) больных РС популяции Республики Ингушетия

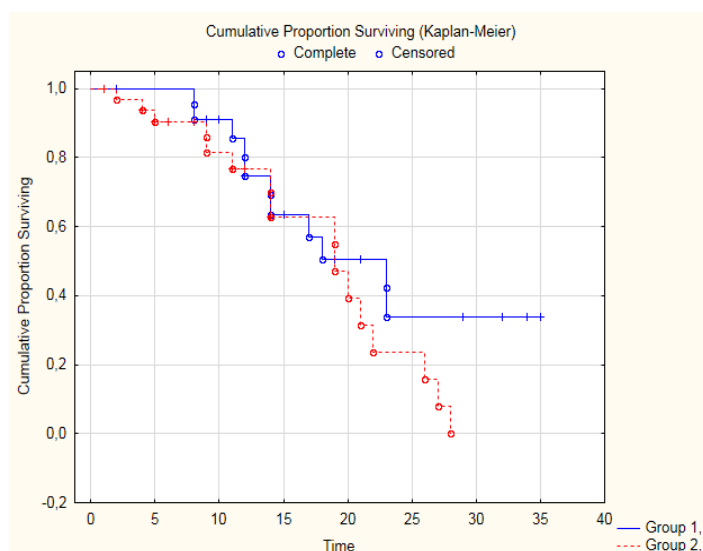


Рисунок 14. Время достижения EDSS 5,0 у мужчин (синяя кривая) и женщин (красная кривая) больных РС популяции Республики Ингушетия

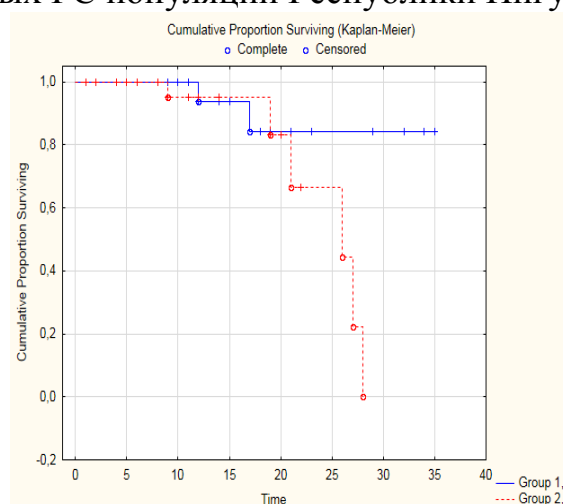


Рисунок 15. Время достижения EDSS 6,0 у мужчин (синяя кривая) и женщин (красная кривая) больных РС популяции Республики Ингушетия

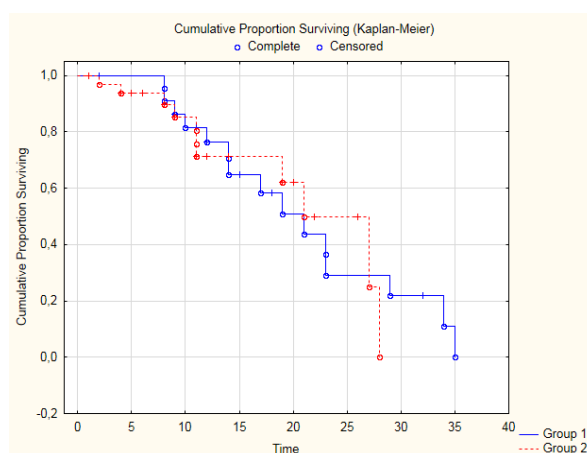


Рисунок 16. Время наступления вторично-прогрессирующего течения РС у мужчин (синяя кривая) и женщин (красная кривая) больных РС популяции Республики Ингушетия

Также особое внимание уделялось оценке частоты обострений РС, на основании чего был рассчитан такой важный показатель течения РС, как активность заболевания. Частые обострения (1 и более в год – активный РС по классификации F. Lublin [180]) были выявлены у 14 из 55 женщин (25,4%) и у 2 из 32 (6,3%) мужчин, больных РС, различия по данному показателю между мужчинами и женщинами статистически значимы ($\chi^2= 5.68$, $p<0,05$), в общей группе число пациентов с активным РС составило 27 (31%) человек. Следует заметить, что, согласно данным литературы, разделение рассеянного склероза активный и неактивный редко используется в эпидемиологических исследованиях, а применяется в основном для оценки эффективности препаратов, изменяющих течение РС [181, 182]. В то же время, в ряде популяций низкого риска наблюдается тенденция к более тяжелому течению РС по сравнению с популяциями низкого риска, так, например, у афроамериканцев штата Нью-Йорк, среди больных преобладают женщины, и наблюдается более молодой возраст дебюта заболевания и более выраженный неврологический дефицит по мере течения заболевания [140], подобные закономерности были описаны и для некоторых европеоидных популяций, а именно, в Чеченской Республике, из 79 больных РС, проживающих в данном регионе, у 15 человек (19%) наблюдалось вторично-прогрессирующее течение, а у 19 человек (24%) наблюдалось первично-прогрессирующее течение [147].

Таким образом, нами выявлены следующие эпидемиологические особенности РС в Республике Ингушетия:

-распространенность РС в Республике Ингушетия составляет 16,9 на 100 тыс. населения, что соответствует зоне низкого риска;

-показатели заболеваемости РС за период с 2010 по 2021 год носят неравномерный, волнообразный характер, что отражает не столько истинные изменения показателей заболеваемости, сколько улучшение диагностики заболевания за счет использования методов нейровизуализации и применения современных критериев диагностики, что дало возможность выявлять случаи заболевания на более ранних стадиях;

-распространенность РС у женщин значительно больше, чем у мужчин (21,3 и 12,5 на 100 000 соответственно), соотношение мужчин и женщин составляет 1:1,7;

-РС чаще всего дебютирует в возрасте от 20 до 40 лет, при этом, у мужчин он чаще наблюдается в возрасте от 21 до 30 лет, а у женщин в возрасте от 31 до 40 лет, то есть заболевание в большинстве случаев развивается в трудоспособном возрасте;

-высокие значения «интервала дебют-диагноз», ($5,6 \pm 0,5$ лет) с нашей точки зрения, могут быть связаны как с низкой настороженностью неврологов, так и с трудностями в доступе к современным методам диагностики заболевания, в том числе, к выполнению нейровизуализации;

-среди жителей городов показатели заболеваний выше, чем среди сельских жителей (среди городского - 25,4 случаев на 100 тыс. населения, среди сельского – 8,4 случаев на 100 тыс. населения). В то же время, в некоторых сельских районах наблюдаются высокие показатели распространенности РС – в селе Пседах она составляет 49,46 случаев на 100 тыс. населения, а в станице Вознесенской - 72,41 случаев на 100 тыс. населения;

-в популяции Республики Ингушетия не было зафиксировано семейных случаев РС;

-в Республике Ингушетия среди больных РС отмечается большая доля пациентов с вторично-прогредиентной – у 33 (38%), и первично-прогредиентной - у 13 (14,9%) формами РС. Были выявлены гендерные различия соотношении различных форм РС - самым распространенным вариантом у мужчин является вторично-прогредиентный тип течения, выявленный у 15 человек (47%) а у женщин - ремиттирующий тип, выявленный у 28 пациентов (51%);

-самыми распространенными симптомами в дебюте РС были пирамидные нарушения – у 29 из 87 пациентов (33,3%), чувствительные нарушения (19 из 87 пациентов (21,8%)), признаки ретробульбарного неврита (22 из 87 пациентов (25,3%)). У женщин и у мужчин самым распространенным вариантом являются нарушения пирамидной системы. В целом, отмечается преобладание

моносимптомных вариантов дебюта – у 52 человек (94,25%) над полисимптомными – у 5 человек (5,75%);

-у женщин наблюдались тенденция 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-прогредиентного течения, причем по частоте обострения и скорости прогрессирования РС различия носили статистически значимый характер.

3.4. Влияние уровня витамина D на риск развития рассеянного склероза

С целью изучения влияния дефицита витамина D на развитие и течение РС мы исследовали показатели концентрации данного витамина в сыворотке у больных РС, проживающих в Республики Ингушетия с аналогичными показателями у больных РС, проживающих в г. Ростове-на-Дону, а также с концентрацией сывороточного витамина D в контрольной группе, состоящей из здоровых лиц, проживающих в Республике Ингушетия. Мы выбрали в качестве группы сравнения лиц, проживающих в г. Ростове-на-Дону, в связи с географической близостью данного субъекта РФ к Республике Ингушетия, и, следовательно, с соизмеримым уровнем солнечной радиации, но более высокими показателями распространенности РС по сравнению с РИ. Группы сопоставимы по полу и возрасту. Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 - 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 в Республике Ингушетия, (n=30)	Концентрация витамина D, (нг/мл) в контрольной группе (n=15),	Концентрация витамина D, (нг/мл) у больных РС в г. Ростове-на-Дону, (n=30)
Больные всеми формами РС, общая группа,	16,56±0,86	16,15±0,54	17,68±0,76
Больные всеми формами РС, мужчины	15,15±0,61 ¹	22,04±0,22	16,48±0,39
Больные всеми формами РС, женщины	17,34±0,33	15,96±0,64	18,24±4,74
Больные ремиттирующим РС, общая группа	16,07±0,42	16,15±0,54	17,95±0,89
Больные ремиттирующим РС, мужчины	15,82±5,15 ¹	22,04±0,22	16,27±0,53
Больные ремиттирующим РС, женщины	17,16±0,76	15,96±0,64	18,55±1,32
Больные вторично-прогредиентным РС, общая группа	16,82±1,86	16,15±0,54	16,5±1,76

Примечание: ¹ – статистически значимые различия между исследуемой и контрольной группами; ² – статистически значимые различия между популяциями республики Ингушетия и Ростовской области

Установлено, что у пациентов с РС обоих полов популяции Республики Ингушетия в сравнении с контрольной группой (Рисунок 17) была выявлена тенденция к снижению показателей витамина D, более того, различия в данном показателе между мужчинами, больными РС (15,15±0,61 нг/мл) и мужчинами контрольной группы (22,04±8,0 нг/мл) носили статистически значимый характер (p<0,05). При сравнении показателей сывороточного витамина D у больных с различными формами РС популяции Республики Ингушетия немного ниже, чем у

больных Ростовской популяции, однако различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

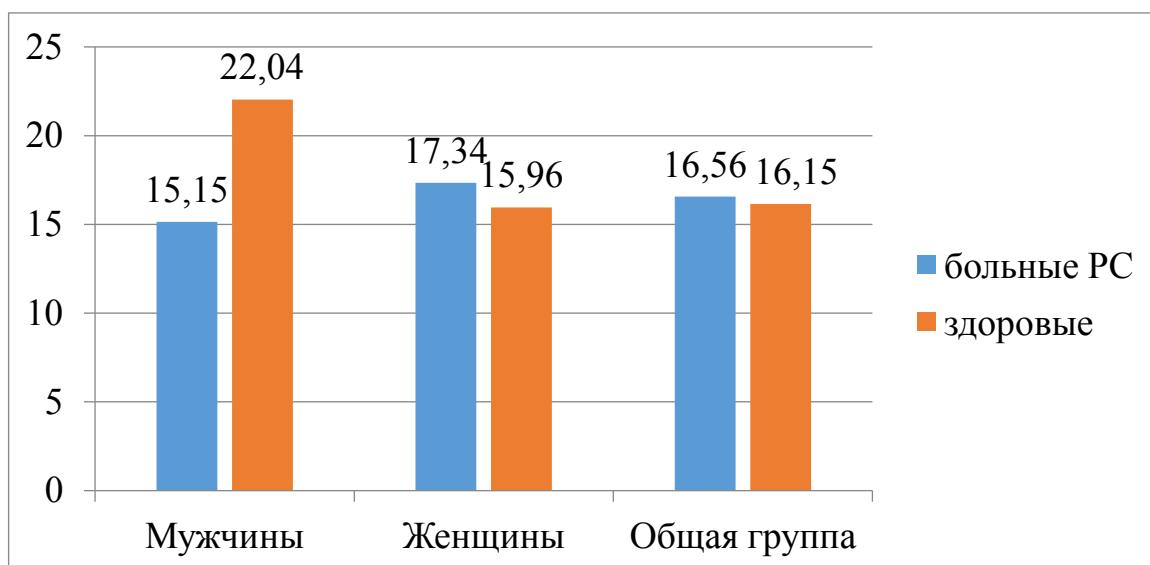


Рисунок 17. Показатели сывороточного витамина D у пациентов с РС обоих полов популяции Республики Ингушетия и лиц контрольной группой.

Также мы исследовали соотношение больных с различной степенью дефицита витамина D в популяции больных РС Республики Ингушетия, Ростова-на-Дону и лиц контрольной группы (Рисунки 18,19,20 соответственно)

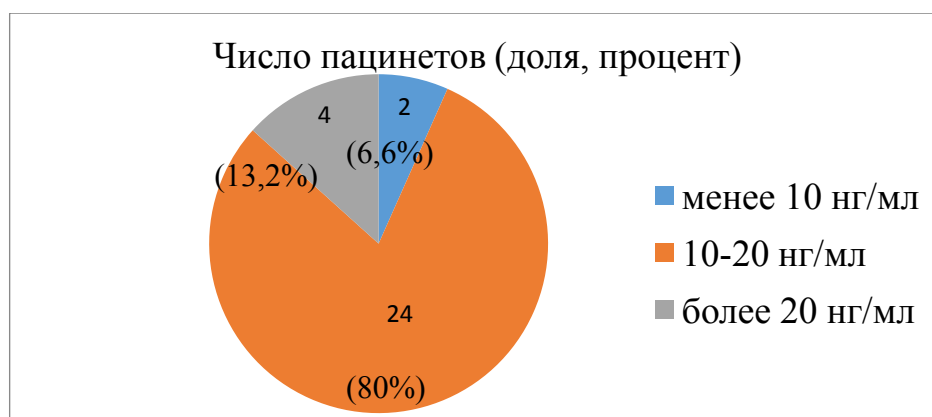


Рисунок 18. Соотношение различных степеней выраженности дефицита витамина D у больных РС популяции Республики Ингушетия

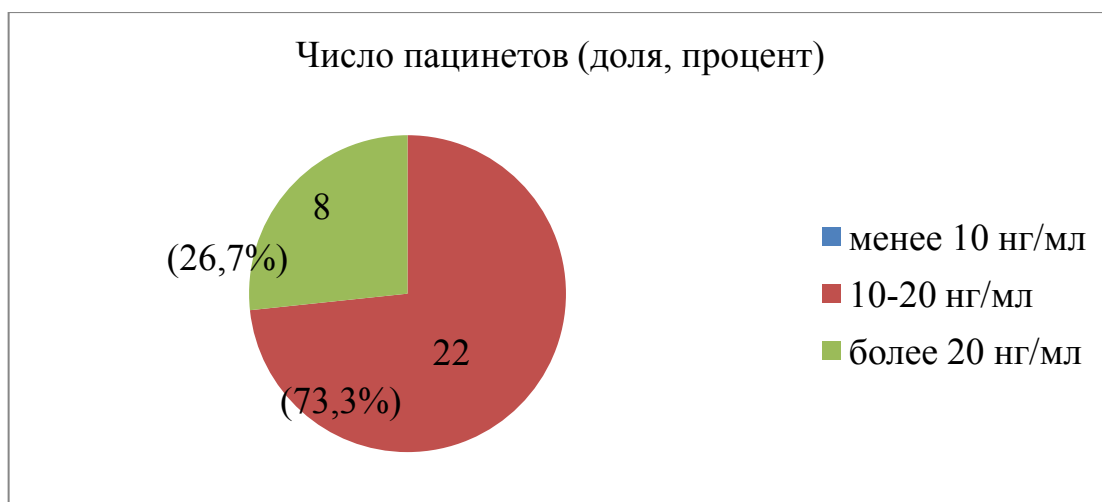


Рисунок 19. Соотношение различных степеней выраженности дефицита витамина D у больных РС популяции г. Ростова-на-Дону

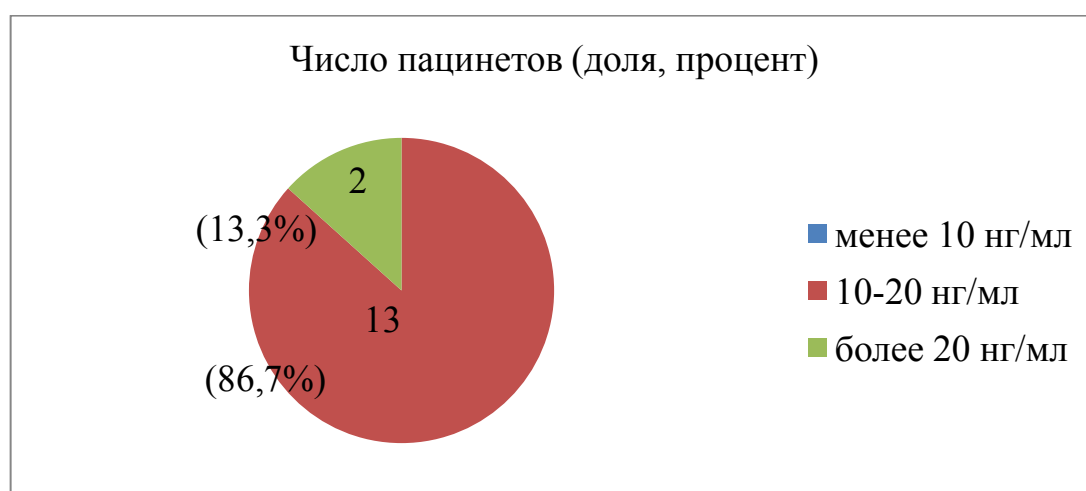


Рисунок 20. Соотношение различных степеней выраженности дефицита витамина D у контрольной группы

Судя по представленным данным, у большинства пациентов с РС в исследуемых группах в той или иной степени отмечается дефицит витамина D, более того, дефицит витамина D наблюдается также у большинства лиц контрольной группы, представленной здоровыми жителями Республики Ингушетия. Следует заметить, что лица с выраженным дефицитом витамина D (менее 10 нг/мл) встречались только в группе больных РС. Наличие этнических и половых различий в показателях сывороточного витамина D также описано в работе M.Z. Erkal et al. [132]. В данном исследовании было выявлено, что среднее содержание витамина D [25(OH)D] и биоинтактного паратиреодного гормона в

сыворотке крови (ВіоРТН) для коренных жителей Германии составляло 68.4 нмоль/л и 26.7 пг/мл, соответственно. У коренных жителей Турции уровни 25(ОН)D и ВіоРТН были 40.6 нмоль/л и 27.5 пг/мл, соответственно. В то же время, у турецких иммигрантов, эти показатели были 38.1 нмоль/л и 35.6 пг/мл для 25(ОН)D и ВіоРТН соответственно. Более того, у турецких иммигрантов женского пола по сравнению с мужчинами наблюдался более выраженный дефицит витамина D (<25 нмоль/л): у 30 против 19% соответственно и тяжелый дефицит витамина D - 8% у женщин против 6% у мужчин соответственно. Различия между данными показателями у турок, проживающих в Германии и в Турции, были статистически не значимыми [132]. В более поздних работах также указывается на подобное явление, в частности, в работе P. Lips и R.T. de Jongh (2018) было выявлено наличие дефицита витамина D у переселенцев из стран Ближнего Востока, проживающих на территории Великобритании, а в работе O. Fahrni было выявлено наличие дефицита витамина D у проживающих в Швейцарии детей мигрантов, прибывших из разных стран [134, 183]. Также при некоторых заболеваниях были обнаружены гендерные различия по показателям концентрации сывороточного витамина D у больных – у женщин недостаточность данного витамина встречалась чаще [184]. Мы считаем, что полученные данные не противоречат гипотезе о роли дефицита витамина D в развитии РС. С одной стороны, дефицит витамина D является одним из факторов, которые при сочетанном воздействии приводят к развитию аутоиммунного заболевания. Как и к другим изучаемым факторам внешней среды, к такому триггеру, как дефицит витамина D, с нашей точки зрения, организм наиболее чувствителен в критические этапы развития иммунной системы, а именно в детском и подростковом возрасте. Следовательно, большое значение имеет изучение данного показателя у лиц, принадлежащих к различным половозрастным и этническим группам.

3.5. Влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза на клинические проявления и течение заболевания

Для оценки влияния препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза на клинические проявления и течение заболевания, все пациенты были разделены на две группы: 1) больные РС, не получающие ПИТРС (первая группа) и 2) пациенты с РС, получающие иммуномодулирующую терапию (вторая группа). В свою очередь, группа больных, получающих иммуномодулирующую терапию, подразделялась на подгруппы в зависимости от получаемого препарата.

Первая группа, состояла из 18 человек: 4 мужчин (22%) и 14 женщин (78%), вторая группа, состояла из 69 человек: 28 мужчин (41%) и 41 женщин (59%) ($\chi^2=2.19$, $p>0,05$). Средний возраст пациентов первой группы составлял $48,6 \pm 2,6$ лет, второй группы - $46,9 \pm 1,3$ лет ($p>0,05$). В первой группе средняя длительность заболевания составляла $13,7 \pm 2,6$ лет, во второй группе этот показатель составлял $16,7 \pm 1,0$ лет ($p>0,05$). Ремиттирующее течение заболевания наблюдалось у 6 из 18 пациентов (33%) первой группы и у 35 из 69 (51%) пациентов второй группы ($\chi^2=1.766$, $p>0,05$), вторично-прогрессирующее течение РС наблюдалось у 5 из 18 пациентов (28%) первой группы и у 28 из 69 (40,5%) пациентов второй группы ($\chi^2=1.028$, $p>0,05$), первично-прогрессирующее течение наблюдалось у 7 из 18 (39%) пациентов первой группы и 6 из 69 (8,5%) пациентов второй группы ($\chi^2=8.55$, $p<0,05$). Показатели неврологического дефицита по шкале EDSS составляли $4,6 \pm 0,3$ балла у пациентов первой группы и $4,4 \pm 0,2$ балла у пациентов второй группы ($p>0,05$). Таким образом, между группами пациентов, получающих и не получающих ПИТРС, не было выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности течения заболевания и степени выраженности неврологического дефицита по шкале EDSS ($p>0,05$), в то же время, в группе больных, не получающих ПИТРС, статистически значимо больше больных с первично-прогрессирующим типом течения РС по сравнению с группой больных, не получающих данные препараты ($p<0,05$).

Среди больных, получающих ПИТРС, интерферон бета-1a получали 29 человек, глатирамера ацетат - 22, терифлуномид - 12, интерферон бета-1b - 1,

кладрибин - 1, окрелизумаб - 4 человека. Основные демографические характеристики и показатели течения РС в зависимости от получаемой иммуномодулирующей терапии представлены в таблице 23. Данные о больных, получающих интерферон бета, кладрибин и окрелизумаб отдельно не учитывались в связи с малым числом пациентов в данных группах.

Таблица 23 - Основные демографические характеристики и показатели течения РС в зависимости от получаемой иммуномодулирующей терапии

Показатели	Не получающие ПИТРС (n=18)	Глатирамера ацетат (n=22)	Интерферон бета-1a (n=29)	Терифлуно мид (n=12)	Пациенты, получающие ПИТРС в целом (n=69)
Соотношение мужчин и женщин	1:3,5	1:1	1:1,9	1:5	1:1,5
Возраст, годы (M±mх)	48,6 ± 2,6	47,8±1,8	47,8±2,3	47, 4±3,2	46,9±1,4
Длительность заболевания, годы (M±mх)	13,8±1,5	16,0±1,0	17,1±1,8	19,6±2,9*	16,9±1,0
Число больных с различными формами РС (ремиттирующим, вторично-прогрессирующим и первично-прогрессирующим)	6, 5, 7	9, 11, 2	16, 9, 4	8, 4, 0	35, 28, 6
Показатели неврологического дефицита по шкале EDSS, балл (M±mх)	4,8±0,35	4,7±0,22	3,8±0,3	4,2±0,5	4,3±0,2
Частота обострений (M±mх)	0,85±0,09	0,4±0,08*	0,39±0,07*	0,38±0,09*	0,43±0,04*
Скорость прогрессирования РС, балл в год (M±mх)	0,48±0,07	0,33±0,03*	0,32±0,06*	0,25±0,03*	0,32±0,03*

Примечание: * – статистически значимые различия между указанной группой и группой больных, не получающих ПИТРС

По данным, представленным в таблице 23, доля мужчин больше в группе больных, получавших глатирамера ацетат и интерферон бета-1а по сравнению с больными, не получавшими ПИТРС, но различия были статистически не значимы ($p > 0,05$). Статистически значимых различий по возрасту между исследуемыми группами не было выявлено ($p > 0,05$). Отмечалась тенденция к более длительному течению заболевания во всех группах больных, получавших ПИТРС, при этом различия между больными, получавшими терифлуномид и больными, не получавшими ПИТРС носили статистически значимый характер ($p < 0,05$). По показателям неврологического дефицита по шкале EDSS не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами. Было установлено, что частота обострений РС у больных, получавших все виды ПИТРС, была статистически значимо ниже, чем у пациентов, не получавших данные препараты ($p < 0,05$). По скорости прогрессирования РС отмечалась тенденция к меньшей выраженности данного показателя у пациентов, получавших все виды ПИТРС, при этом различия между пациентами, получавшими интерферон бета-1а, терифлуномид и общей группой больных, получавших ПИТРС по сравнению с больными, не получавшими данную группу препаратов носили статистически значимый характер ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассеянный склероз – самое распространенное демиелинизирующее заболевание ЦНС, приводящее к стойкой утрате трудоспособности, им болеют преимущественно люди трудоспособного возраста [1, 2]. Медико-социальное значение данной проблемы также объясняется повсеместным ростом распространенности данного заболевания [51]. В то же время существуют значительные территориальные различия в показателях распространенности и заболеваемости РС, прежде всего, следует упомянуть о «градиенте широты». В определенной степени различия в показателях распространенности и заболеваемости РС в зависимости от близости к экватору были обнаружены с момента выделения РС в самостоятельную нозологическую единицу. В XX веке по всему миру было проведено множество исследований, посвященных эпидемиологии РС, в том числе оценке влияния географических, этнических, генетических факторов и состояния внешней среды на риск развития РС [16, 17, 77]. В 1994 году, был осуществлен пересмотр классификации зон риска развития РС по причине увеличения распространенности данного заболевания во всем мире. В настоящее время зоной высокого риска считается территория с частотой встречаемости РС более 50 случаев на 100000 населения, зона среднего риска — от 10 до 50 случаев и низкого риска — менее 10 случаев. Существует и другая классификация зон риска развития РС - выделяют 10 зон в зависимости от значения показателя распространенности от 0 (то есть отсутствуют белые пятна) до 30 случаев на 100 000 населения (самый низкий уровень) и от 270 до 300 случаев (самый высокий уровень) [51]. Большинство регионов России относятся к зонам среднего и низкого риска развития РС, (от 0 до 30, от 30 до 60 и от 60 до 90, согласно новой классификации) [34]. Следует заметить, что в Российской Федерации больше всего регионов с низкой распространенностью РС среди республик Северного Кавказа [7, 8, 9, 10]. Распространенность РС на данных территориях ниже не только по сравнению со средними показателями по России, но и с близко расположенными субъектами Южного Федерального округа. Например, в Ростовской области на 2011 года распространенность РС составляла

26,8 на 100 тыс. населения [16], а на 2018 год в Чеченской Республике распространенность РС составляла 13,7 на 100 тыс. населения [147]. Очевидно, что среди основных причин данной закономерности лежит своеобразие этнического состава данных регионов. В наибольшей степени различия по этническому составу по сравнению с другими субъектами РФ наблюдаются в Республике Ингушетия. Так, в Ростовской области 86,9% населения составляют русские, в Республике Ингушетия большинство населения составляют ингуши - 93,5%. Второй по численности этнической группой являются чеченцы - 4,6%. Третья этническая группа - русские - 0,8% (наименьшая в России доля русского населения). Остальные этнические группы составляют менее 0,5% от населения. Есть и другие особенности популяции Республики Ингушетия: очень высокая плотность населения (124,8 чел./км², самая высокая среди регионов РФ), низкая урбанизация (около 42,5%), а также относительно низкие показатели среднего возраста населения (28,7 лет - самое молодое население в стране). В РИ крайне редки смешанные браки (с представителями других национальностей) коренного населения (ингуши, чеченцы). В данной работе мы изучили клинико-эпидемиологические показатели и факторы риска развития РС в популяции Республики Ингушетия и обосновали мероприятия по повышению качества лечебно-профилактической и медико-социальной помощи данной категории пациентов.

Нами впервые было проведено описательное и аналитическое эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Республике Ингушетия с использованием единых методов и международных критериев. Также, впервые были рассчитаны основные эпидемиологические данные за пять лет и описана клиническая картина РС у пациентов, проживающих в Республике Ингушетия. Изучение проводилось методом сплошного статистического наблюдения. Исследование проводилось в период с 2014 по 2021 гг. Было обследовано 87 пациентов с достоверным диагнозом РС (по критериям Макдональда, 2017 г.), проходивших стационарное и амбулаторное лечение в период с 2014 по 2021 гг. в медицинских учреждениях Республики Ингушетия. Мужчин было 32 (36,8%)

человека, женщин - 55 (63,2%). Средний возраст ($x \pm m_x$) больных – $47,3 \pm 1,2$ лет, средний возраст дебюта - $31,3 \pm 1,0$ лет, средняя длительность заболевания - $16,1 \pm 0,9$ лет.

На основании демографических и клинических данных пациентов был создан регистр больных с РС, представляющий собой базу данных в виде таблиц Microsoft Excel, что дало возможность дополнять имеющуюся информацию, формировать выборки по определенным критериям с последующим анализом.

Все пациенты лично осмотрены автором (в республиканской поликлинике и стационарах РИ; пациенты с неврологическим дефицитом по шкале EDSS 7,0-9,0 балла - на дому).

При выполнении описательного эпидемиологического исследования были рассчитаны показатели: распространённость – общее число больных, проживающих на данной территории, страдающих РС в определённый момент времени (число случаев на 100 000 человек), заболеваемость – число новых случаев достоверного РС на 100 000 человек в календарном году; смертность - число случаев смерти больных с данным диагнозом в год на 100 000 человек; инвалидность - число случаев временной и стойкой нетрудоспособности, возникающей в результате данного заболевания в год на 100 000 человек. Исследование факторов риска РС проводили методом аналитической эпидемиологии «случай-контроль», использовали анкету для клинко-эпидемиологического обследования больных РС, разработанную Международной рабочей группой при Норвежской академии наук и письменности, с дополнениями и изменениями, внесенными на кафедре неврологии и нейрохирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и утвержденными Министерством здравоохранения РФ [144].

Одним из важных разделов эпидемиологической характеристики РС является изучение клинической картины заболевания. Начало заболевания определяли по времени появления первых симптомов. Время диагностики РС - по году установления его неврологом. Клиническую картину анализировали в

состоянии ремиссии или прогрессивности. В сложных диагностических случаях пациентов дополнительно обследовали в клинике неврологии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет.

При оценке типа течения заболевания использовалось деление на ремиттирующий РС (РРС), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) и первично-прогрессирующий РС (ППРС) [146].

Выраженность неврологического дефицита оценивалась с помощью шкал Kurtzke в модификации Weiner и Elisson (1983): FS, позволяющих произвести количественную оценку (в баллах) степени нарушения функций основных 7 функциональных систем EDSS, при помощи которых оценивалась степень утраты трудоспособности и возможности к самообслуживанию.

При изучении течения заболевания оценивались особенности дебюта РС, показатели частоты обострений и скорости прогрессирования РС. В исследовании уделялось внимание следующим показателям дебюта РС: возраст дебюта, неврологическая симптоматика в дебюте РС, длительность первой ремиссии. Оценивалась также скорость прогрессирования (СП) заболевания, которая рассчитывалась как отношение показателя EDSS к длительности болезни в годах [12]. Учитывалось время формирования стойкого неврологического дефицита (достижение 3, 4, 5 баллов по шкале EDSS) [12, 16, 21].

Критерии включения пациентов в исследование:

- достоверный диагноз РС (по критериям Макдональда, 2017 г.);
- проживание в Республике Ингушетия
- подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- соматические и психические заболевания в стадии декомпенсации
- инфекционно-воспалительные заболевания (острые или хронические в стадии обострения).

Данные для аналитического эпидемиологического исследования получены путем анкетирования 61 пара больной РС - контроль. Все анкетлируемые -жители

РИ, пары сопоставимы по полу, национальности. Средний возраст в исследуемой группе составил $47,3 \pm 1,2$ года, в контрольной группе - $42,2 \pm 1,6$ года.

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, группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В соответствии с требованиями к описательным эпидемиологическим исследованиям на первом этапе были выявлены все пациенты с РС, проживающие в Республике Ингушетия. В данном регионе общий показатель распространенности заболевания составляет 16,9 на 100 тыс. населения, что соответствует зоне среднего риска. В то же время, согласно классификации M.T. Wallin et al., данный показатель распространенности соответствует самой низкой зоне риска [51].

Усредненное значение распространенности для женщин значительно превосходит аналогичное для мужчин 21,3 против 12,5 случаев на 100 тыс. населения. Наибольшие показатели распространенности РС в Республике Ингушетия приходятся на периоды с 21 до 30 лет и с 31 до 40 лет - 41,04 и 39,39 на 100 000 населения соответственно

Также мы сравнили данные о распространенности РС в Республике Ингушетия в 2014 и 2021 годах. Общий показатель распространенности заболевания составляет 13,2 на 100 тыс. населения, а в 2021 - 16,9 на 100 тыс. населения, то есть показатель распространенности увеличился на 22%, что, вероятно, во многом связано с улучшением диагностики заболевания, в том числе, увеличением количества аппаратов МРТ. Также следует заметить, что увеличение распространенности РС в той или иной степени отмечается повсеместно [51].

Показатели заболеваемости РС за период с 2010 по 2021 год носят неравномерный, волнообразный характер. Наибольшие показатели заболеваемости наблюдались в 2015 году – 1,0 на 10 000 населения, наименьшие – в 2013 и 2019 годах – 0,3 на 10 000 населения, усредненный показатель

заболеваемости за период с 2010 по 2021 составляет 0,57 на 10 000 населения в год. Так как зачастую возраст дебюта заболевания устанавливается ретроспективно, с нашей точки зрения, наблюдаемые колебания заболеваемости отражают не столько истинные изменения показателей заболеваемости, сколько улучшение диагностики заболевания за счет использования методов нейровизуализации и применения современных критериев диагностики, что дало возможность выявлять случаи заболевания на более ранних стадиях, так, например, пики заболеваемости, наблюдавшиеся в 2011 и 2015 годах могут быть связаны с повышением доступности инструментальных методов верификации заболевания за счет увеличения количества аппаратов МРТ в РИ.

Наибольшие показатели смертности наблюдались в 2020 году – 0,05 на 100 000 населения, наименьшие – в 2014 и 2019 годах – когда среди больных РС не наблюдалось летальных случаев, усредненный показатель смертности за период с 2010 по 2021 составляет 0,21 на 100 000 населения в год.

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, особенно учитывая тот факт, что заболевание, как правило, развивается в трудоспособном возрасте. Одной из причин большой доли лиц с выраженными ограничениями жизнедеятельности является поздняя диагностика РС, то есть к моменту постановки диагноза и начала лечения у пациента уже наблюдается выраженный неврологический дефицит.

Если оценивать распространенность в каждой этнической группе, то 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 [7, 147]. У славян, проживающих на территории РИ,

распространенность РС оказалась значительно выше (47 на 100 тыс. населения, всего 3 пациента).

В популяции Республики Ингушетия не было зафиксировано семейных случаев РС.

В большинстве регионов Республики Ингушетия распространенность РС соответствует зонам низкого и среднего риска. Также заметно, что среди жителей городов показатели заболеваний выше, чем среди сельских жителей (25,4 случаев на 100 тыс. населения, среди сельского – 8,4). Так, например, у жителей г. Назрань распространенность составляет 24,52 случаев на 100 тыс. населения, причем в Гамурзиевском районе г. Назрань этот показатель составляет 39,79 случаев на 100 тыс. населения, в селе Сагопши данный показатель составляет 7,9 случаев на 100 тыс. населения, а в Джейрахском р-не не зарегистрировано ни одного случая РС. Однако в некоторых сельских районах наблюдаются высокие показатели распространенности РС – в селе Пседах она составляет 50,13 случаев на 100 тыс. населения, а в станице Вознесенской - 72,41 случаев на 100 тыс. населения. В литературе описано, что распространенность РС выше среди городского населения по сравнению с жителями села [16, 84, 152]. Очевидно, что высокий показатель распространенности РС в крупных промышленных городах связан с их экологическим неблагополучием.

Наибольшее содержание аэрополлютантов, выделяемых автомобилями наблюдается в населенных пунктах и вдоль основных транспортных магистралей. Вблизи многих населенных пунктов, как городов, так и сел, имеются промышленные предприятия, деятельность которых неблагоприятно сказывается на экологической обстановке.

В данной работе мы проводили анализ 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, нами были выделены наиболее значимые из них: проживание вблизи нефтеперерабатывающих и железобетонных комбинатов, контакт с бензином и

другими нефтепродуктами, а также красками в возрасте старше 15 лет ($p < 0,05$), стресс в целом в возрасте старше 15 лет ($p < 0,05$), употребление копченостей, молочных продуктов, кофе, какао и шоколада в возрасте до 15 лет ($p < 0,05$), употребление некипяченой воды в возрасте до 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 любом возрасте ($p < 0,05$), тонзиллит, корь, краснуха, перенесенные в возрасте до 15 лет ($p < 0,05$) и герпес-вирусная инфекция в любом возрасте ($p < 0,05$).

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 [93, 173, 174, 175, 176, 185, 186].

Далее мы подробно проанализировали клиническую картину РС

В общей группе ремиттирующий РС наблюдался у 41 пациента (47,1%), вторично-прогредиентный – у 33 (37,9%), первично-прогредиентный у 13 (14,9%); 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.

Таким образом, среди пациентов с РС, проживающих в Республике Ингушетия, выявлена большая доля больных с вторично-прогредиентными и первично-прогредиентными формами заболевания. Для сравнения в Ростовской популяции на 2012 год из 568 пациентов с РС вторично-прогредиентное течение наблюдалось у 196 (34,5%) человек, а первично-прогредиентное – у 42 (7,5%) [16], в Тверской области, по данным исследования К.Б. Сорокиной, на 2015 год из 830 пациентов с РС вторично-прогредиентное течение наблюдалось у 354 (42%) человек, а первично-прогредиентное – у 26 (4%) [76]. Также приводим данные о

доле различных типов течения РС у больных, проживающих в республиках Северного Кавказа, так, например, в Республике Дагестан на 2009 год из 148 пациентов у 37 (25%) наблюдался вторично-прогрессирующий тип течения РС, а у 3 (2%) – первично-прогрессирующий [149], а из 79 больных РС, проживающих в Чеченской Республике, у 15 человек (19%) наблюдалось вторично-прогрессирующее течение, а у 19 человек (24%) - первично-прогрессирующее течение [147]. Из представленных данных следует, что по половозрастному соотношению больных с различными типами течения РС показатели, наблюдаемые в Республике Ингушетия отличаются от регионов с преобладанием русских в структуре населения и сопоставимы с таковыми в соседней Чеченской Республике.

В целом преобладали моносимптомные варианты дебюта РС – 82 из 87 пациентов (94,25%) против 5 из 87 пациентов (5,75%) ($p < 0,05$).

Самыми распространенными неврологическими нарушениями в дебюте РС являются пирамидные нарушения (у 29 из 87 пациентов (33,3%)), чувствительные нарушения (19 из 87 пациентов (21,8%)), признаки ретробульбарного неврита (22 из 87 пациентов (25,3%)). Моносимптомные варианты дебюта встречаются намного чаще, чем полисимптомные (у 82 из 87 пациентов (94,25%) против 5 из 87 пациентов (5,75%)). У мужчин значительно чаще встречается дебют РС с пирамидной симптоматикой, 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, как моносимптомным, так и полисимптомным, статистически значимых различий не было выявлено.

При подробном анализе клинической картины РС у больных РС в зависимости от пола не было выявлено статистически значимых различий как по нарушению отдельно взятых функциональных систем, так и такому по интегральному показателю, как EDSS ($p < 0,05$). В то же время, у больных РС женского пола наблюдаются более высокие показатели частоты обострений ($0,31 \pm 0,03$ в год у женщин против $0,55 \pm 0,07$ в год у мужчин) и скорости прогрессирования РС ($0,27 \pm 0,05$ баллов в год у женщин против $0,37 \pm 0,03$ баллов в

год у мужчин), то есть наблюдалось в целом более тяжелое течение РС по сравнению с мужчинами с тем же заболеванием, различия статистически значимы ($p < 0,05$). На основании данных о частоте обострений РС был рассчитан такой важный показатель течения РС, как активность заболевания. Частые обострения (1 и более в год – активный РС по классификации F. Lublin (2014) [180], различия по данному показателю между мужчинами и женщинами были статистически значимы ($p < 0,05$).

При исследовании показателей сывороточного витамина D больных РС обоих полов популяции Республики Ингушетия и лиц контрольной группы 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 ($p < 0,05$). При сравнении показателей сывороточного витамина D у больных с различными формами РС популяции Республики Ингушетия они оказались немного ниже, чем у больных Ростовской популяции, однако различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Также следует заметить, что у большинства пациентов с РС в исследуемых группах в той или иной степени отмечается дефицит витамина D, более того, дефицит витамина D наблюдается также у большинства лиц контрольной группы, представленной здоровыми жителями Республики Ингушетия, при этом лица с выраженным дефицитом витамина D (менее 10 нг/мл) встречались только в группе больных РС. Полученные данные о наличии этнических и половых различий в показателях сывороточного витамина D коррелируют с данными подобных исследований, проведенных в других популяциях [132].

Резюме

В большинстве районов Республики Ингушетия распространенность РС соответствует зонам низкого и среднего риска. Также заметно, что среди жителей городов показатели заболеваний выше, чем среди сельских жителей. Республика Ингушетия в целом относится к зоне среднего риска развития РС. В популяции

больных РС в РИ 55 женщин (63,2%) и 32 мужчины (36,8%) - (соотношение мужчины - женщины 1:1,7). Преобладание женщин над мужчинами среди больных РС типично, как для России, так и для стран ближнего и дальнего зарубежья. Однако, в популяции Республики Ингушетия имеется ряд особенностей: высокие показатели среднего возраста ($x \pm m_x$) больных РС - $47,3 \pm 1,2$ лет, большая доля больных с прогрессивным (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. Одной из причиной этого, с нашей точки зрения, является дефицит витамина D, особенно в тех случаях, когда он достигает выраженной степени, так как в той или иной степени снижение показателей сывороточного витамина D наблюдались как в контрольной группе, состоявшей из здоровых лиц, так и среди пациентов с РС, в тоже время выраженный дефицит витамина D наблюдался только в группе больных РС. Учитывая роль дефицита витамина D в развитии РС и других аутоиммунных заболеваний, особенно если он воздействует в критические этапы развития иммунной системы, а именно в детском и подростковом возрасте, целесообразно дальнейшее проведение исследований, направленных на изучение данного показателя у лиц, принадлежащих к различным половозрастным и этническим группам.

ВЫВОДЫ

1. Республика Ингушетия относится к зоне среднего-низкого риска развития РС с общим показателем распространенности 16,9 : 100 000. Превалентность 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 в 2014 г. до 16,9 : 100 000 в 2021 г.), что обусловлено как истинным увеличением показателя, так и улучшением диагностики, увеличением доступности магнитно-резонансной томографии. Заболеваемость РС в РИ в 2021 г. составила 0,6 : 100 000 населения в год, имеет волнообразный характер, тенденцию к росту за период 2010-2021 гг.

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 наблюдалась тенденция 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. Усовершенствование специализированной медицинской помощи пациентам с рассеянным склерозом (создание регистра, Республиканского центра диагностики и лечения рассеянного склероза, введение алгоритма ранней диагностики) позволило повысить качество диагностики и улучшить диспансерное наблюдение за пациентами с данным заболеванием.

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, относящихся к нетипичным для рассеянного склероза возрастным группам – 50 лет и старше.

2. Врачам-неврологам необходимо рассмотреть возможность обследования пациентов с РС на наличие дефицита витамина D и осуществлять назначение препаратов данного витамина в профилактических или лечебных дозировках в зависимости от уровня лабораторного показателя.

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

4. Врачам-неврологам следует направлять пациентов в Центр рассеянного склероза для верификации данного заболевания, осуществления дифференциальной диагностики, коррекции терапевтических мероприятий и диспансерного наблюдения пациентов с установленным диагнозом, что будет способствовать увеличению своевременной диагностики заболевания, а также повысит эффективность лечебно-профилактических мероприятий пациентам с данным заболеванием

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. Также важным перспективным направлением является изучение влияния коррекции дефицита витамина D у больных РС на течение заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смагина, И. В. Рассеянный склероз в Алтайском крае: результаты проспективного эпидемиологического исследования. / И. В. Смагина, Е. Ю. Ельчанинова, С. А. Ельчанинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. - №119(2-2). – С. 7-11.
2. Попова, Е. В. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз: современное состояние проблемы своевременной постановки диагноза. / Е. В. Попова, А. Н. Бойко, М. А. Барабанова и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. - №117(10-2). – С. 35-40.
3. Тимашева, Я. Р. Полигенный анализ полигеномных маркеров рассеянного склероза. / Я. Р. Тимашева, Т. Р. Насибуллин, И. А. Туктарова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. - Т. 13, № S1. - С. 31-38.
4. Коробко, Д. С. Связь полиморфизмов генов цитокинов со скоростью прогрессирования рассеянного склероза. / Д. С. Коробко, Е. А. Кудрявцева, Н. А. Малкова, М.Л. Филипенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. – 2012 – №112(2-2). – С. 9-15.
5. Бахтиярова, К. З. Рассеянный склероз в старшей возрастной группе в Республике Башкортостан. / К. З. Бахтиярова, Л. Р. Зиннатулина, Т. Р. Галиуллин, О. В. Заплахова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2020. - Т. 120, №7-2. - С. 107-108.
6. Хайбуллина, А. Р. Рассеянный склероз у детей и подростков. Эпидемиология, этиология, патогенез, патоморфология, клиника, диагностика. / А. Р. Хайбуллина, Ф. А. Хабиров, О. В. Быкова [и др.] // Детская и подростковая реабилитация. - 2021. - № 2 (45). - С. 56-65.
7. Ахмадов, Т. З. Эпидемиология рассеянного склероза в Чеченской Республике. / Т. З. Ахмадов, А. С. Исмаилова, Г. С. Чатаева, К. Д. Жамаев // Материалы X Всероссийского съезда неврологов. - Нижний Новгород, 2012.
8. Зихова, А. Р. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской Республике. / А. Р. Зихова, Л. М. Березгова, Л. Б.

- Тлапшокова, А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спец. выпуск №2 «Рассеянный склероз»). – 2013. - №113(10-2). – С. 5-7.
9. Тлапшокова, Л. Б. Факторы риска развития рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской Республике. / Л. Б. Тлапшокова, А. Р. Зихова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. - №121(7-2). – С. 65-69.
10. Абусуева, Б. А. Рассеянный склероз в Республике Дагестан. / Б. А. Абусуева, А. Х. Келеметова, А. А. Гамзаева // В сборнике: Доброхотовские чтения. Материалы IV междисциплинарной научной конференции. – Махачкала, 2019. - С. 29-32
11. Докучаева, Н. Н. Клинико-эпидемиологические исследования рассеянного склероза в городе Волгограде: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.13 / Докучаева Наталья Николаевна. - Саратов. 2005. – 23 с.
12. Шперлинг, Л. П. Проспективное двадцатилетнее исследование рассеянного склероза в городе Новосибирске. / Л. П. Шперлинг, Н. А. Малкова, О. В. Рябухина и соавт. // В сб.: Инновационные консультативно-диагностические технологии в амбулаторно-поликлинической практике. - Новосибирск, 2009. - С. 101-109.
13. Иванова, Е. В. Распространенность и факторы риска рассеянного склероза в Уфе. / Е. В. Иванова, Л. Р. Шарафутдинова, О. В. Лютов, К. З. Бахтиярова // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2015. - Т. 13, № 1. - С. 25-29
14. Качура, Д. А. Экологические аспекты рассеянного склероза. / Д. А. Качура, Н. Н. Спириин, А. Н. Бойко // Consilium Medicum. - 2008. - Т. 10, № 7. - С. 9-14.
15. Спириин, Н. Н. Динамика основных эпидемиологических показателей рассеянного склероза по результатам сравнения регистров пациентов 1999 и 2019 гг. в Ярославле. / Н. Н. Спириин, Д. С. Касаткин, И. О. Степанов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. - №120(7-2). – С. 48-53.
16. Гончарова, З. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза (проспективное 20-летнее исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.11 / Гончарова Зоя Александровна. – Иваново, 2013. – 40 с.

17. Bergamaschi, R. Increased prevalence of multiple sclerosis and clusters of different disease risk in Northern Italy. / R. Bergamaschi, M. C. Monti, L. Trivelli [et al.] // *Neurol Sci.* – 2020. - №41(5). – P.1089-1095.
18. Boström, I. An ecological study of industry in a high-risk region of multiple sclerosis. / I. Boström, A. M. Landtblom, K. Lauer // *J Neurol Sci.* – 2011. - №311(1-2). – P.50-57.
19. Рассеянный склероз: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. – М., 2022. – 195 с.
20. Thompson, A. J. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. / A. J. Thompson, B. L. Banwell, F. Barkhof [et al] // *Lancet Neurol.* - 2018 - №17(2). – P.162-173.
21. Бойко, А. Н. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Описательная эпидемиология на примере популяции одного из округов города. / А. Н. Бойко, Т. М. Кукель, М. А. Лысенко [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* - 2014. - Т. 114, № 2-2. - С. 10-15.
22. Кузенкова, Л. М. Рассеянный склероз у детей. / Л. М. Кузенкова, В. И. Гузева, М. Л. Чухловина [и др.] // В книге: *Федеральное руководство по детской неврологии.* - Москва, 2016. - С. 487-503.
23. Иванова, Е. В. Клинико-эпидемиологическая и медико-социальная характеристика рассеянного склероза в городе Уфа: автореф. дисс... канд.мед.наук : 14.01.11 / Иванова Елена Владимировна. - Уфа, 2018. - 24 с.
24. Худякова, И. В. Эпидемиологические аспекты рассеянного склероза в Брянской области: автореф. дис. ...канд. мед.наук : 14.01.11 / Худякова Ирина Владимировна. - Смоленск, 2009. - 24 с.
25. Бобрик, Н. В. Эколого-популяционные особенности эпидемиологических показателей рассеянного склероза в Волынской области. / Н. В. Бобрик, Л. И. Соколова // *Украинский неврологический журнал.* - 2014. - № 3-4 (32-33). - С. 42-47.

26. Иванова, Е. В. Оценка экономического ущерба от рассеянного склероза в городе Уфе. / Е. В.Иванова, К. З. Бахтиярова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2017. - №10(3). – С. 22-27.
27. Compston, A. The epidemiology of multiple sclerosis: principles, achievements, and recommendations / A. Compston // Ann Neurology. - 1994. - Vol.36 (Suppl.2). - P.211-217.
28. Chataway, J. The genetics of multiple sclerosis: principles, background and updated results of the United Kingdom systematic genome screen / R. Feakes, F. Corradu, et al. // Brain. - 1998. - Vol.121. - P.1869-1887.
29. Балязин, В. А. Факторы, влияющие на качество жизни больных рассеянным склерозом. / В. А. Балязин, З.А. Гончарова, О. Ю. Руденко // Современные проблемы науки и образования. – 2012. - №5. – С.22-25.
30. Гончарова, З. А. Эпидемиологический анализ болезни Паркинсона в Ростове-на-Дону. / З. А. Гончарова, Е. А. Рабаданова, М. А. Гельпей // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. - № 13(1). – С. 135-139
31. Dalla Costa, G. Digital epidemiology confirms a latitude gradient of MS in France. / G. Dalla Costa, A. Giordano, M. Romeo [et al.] // Mult. Scler. Relat. Disord. - 2018 - Vol.20 - P.129-131.
32. Simpson, S. Jr. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. / S. Simpson Jr, W. Wang, P. Otahal [et al.] // J Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2019. – Vol.90(11). – P.1193-1200.
33. Sabel, C. E. The latitude gradient for multiple sclerosis prevalence is established in the early life course. / C. E. Sabel, J. F. Pearson, D. F. Mason [et al.] // Brain. – 2021. – Vol. 144(7) – P.2038-2046.
34. Boyko, A. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. / A. Boyko, M. Melnikov // Brain Sci. – 2020. – Vol. 10(5) – P.E305.
35. Пажигова, З. Б. Распространенность рассеянного склероза в мире (обзорная статья) / З. Б. Пажигова, С. М. Карпов, П. П. Шевченко, Н. И. Бурнусус // Международный журнал экспериментального образования. - 2014. - №1-2. - С. 78-82.

36. Koch-Henriksen, N. Registers of multiple sclerosis in Denmark. / N. Koch-Henriksen, M. Magyari, B. Laursen // *Acta Neurol Scand.* – 2015. – Vol. 132(199). – P. 4-10.
37. Magyari, M. The Danish Multiple Sclerosis Registry. / M. Magyari, H. Joensen, B. Laursen, N. Koch-Henriksen // *Brain Behav.* – 2021. – Vol. 11(1). – P.e01921.
38. Benjaminsen, E. Multiple sclerosis in the far north-incidence and prevalence in Nordland County. Norway, 1970-2010. / E. Benjaminsen, J. Olavsen, M. Karlberg, K. B. Alstadhaug. // *BMC Neurol.* – 2014. – Vol. 4(14). – P.226.
39. Flemmen, H. Ø. Prevalence of multiple sclerosis in rural and urban districts in Telemark county, Norway. / H. Ø. Flemmen, C. S. Simonsen, P. Berg-Hansen [et al.]. // *Mult Scler Relat Disord.* – 2020. – Vol. 45. – P.102352.
40. Urru, S. A. Prevalence of multiple sclerosis in Sardinia: A systematic cross-sectional multi-source survey / S. A. Urru, A. Antonelli, G. M. Sechi; MS Working Group. // *Mult Scler.* – 2020. - Vol. 26(3). – P.372-380.
41. Bezzini, D. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Tuscany, Italy. / D. Bezzini, M. Ulivelli, E. Gualdani. // *Neurol Sci.* – 2020. - Vol. 41(2). – P.397-402.
42. Mackenzie, I. S. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990-2010: a descriptive study in the General Practice Research Database. / I. S. Mackenzie, S. V. Morant, G. A. Bloomfield [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 2014 – Vol. 85(1). – P.76-84.
43. Carod-Artal, F. J. The epidemiology of multiple sclerosis in the Scottish Highlands: Prevalence, incidence and time to confirmed diagnosis and treatment initiation. / F. J. Carod-Artal // *Mult Scler Relat Disord.* – 2021. – Vol. 47. – P.102657.
44. Cromie, D. Secular trends in disease modifying treatment and expenditure in multiple sclerosis: A longitudinal population study in the north of Ireland. / D. Cromie, F. Mullan, C. Hinchliff [et. al] // *Mult Scler Relat Disord.* – 2020. – Vol. 45. – P.102444.
45. O'Connell, K. Incidence of multiple sclerosis in the Republic of Ireland: A prospective population-based study. / K. O'Connell, N. Tubridy, M. Hutchinson [et al.] // *Mult Scler Relat Disord.* – 2017. – Vol. 13. – P.75-80.

46. Svenningsson, A. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Västerbotten County of Sweden. / A. Svenningsson, J. Salzer, M. Vågberg [et al.] // *Acta Neurol Scand.* – 2015. – Vol. 132(6). – P.389-394.
47. Ahlgren, C. High nationwide incidence of multiple sclerosis in Sweden. / C. Ahlgren, A. Odén, J. Lycke // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(9). – P.e108599.
48. Berg-Hansen, P. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. / P. Berg-Hansen, S. M. Moen, H. F. Harbo, E. G. Celius // *Mult Scler.* - 2014 – Vol. 20(13). – P.1780-2.
49. Pirttisalo, A. L. Multiple sclerosis epidemiology in Finland: Regional differences and high incidence. / A. L. Pirttisalo, M. Soilu-Hänninen, J. O. T. Sipilä // *Acta Neurol Scand.* – 2019. – Vol. 139(4). – P.353-359.
50. Elíasdóttir, Ó. Prevalence of Multiple Sclerosis in Iceland. / Ó. Elíasdóttir, Ó. Kjartansson, E. Olafsson // *Neuroepidemiology.* – 2018. – Vol. 51(1-2). – P.50-56.
51. Wallin, M. T. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. / M. T. Wallin, W. J. Culpepper, E. Nichol, [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol. 18(3). – P.269-285.
52. Blozik, E. Epidemiology and costs of multiple sclerosis in Switzerland: an analysis of health-care claims data, 2011-2015. / E. Blozik, R. Rapold, K. Eichler, O. Reich // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2017. – Vol.13. – P.2737-2745.
53. Schmedt, N. Incidence of Multiple Sclerosis in Germany: A Cohort Study Applying Different Case Definitions Based on Claims Data. / N. Schmedt, L. Khil, K. Berger, O. Riedel // *Neuroepidemiology.* – 2017. – Vol. 49(3-4). – P.91-98.
54. Leitner-Bohn, D. Epidemiology of Multiple Sclerosis in Austria. / D. Leitner-Bohn, B. Reichardt, F. Alasti [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2017. – Vol. 49(1-2). – P.40-44.
55. Baumhackl, U. Prevalence of multiple sclerosis in Austria. Results of a nationwide survey. / U. Baumhackl, G. Eibl, U. Ganzinger [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2002. – Vol. 21(5). – P.226-234.
56. Biernacki, T. Epidemiology of multiple sclerosis in Central Europe, update from Hungary. / T. Biernacki, D. Sandi, Z. Fricska-Nagy [et al.] // *Brain Behav.* – 2020. – Vol. 10(5). – P.e01598.

57. Kapica-Topczewska, K. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. / K. Kapica-Topczewska, W. Broła, M. Fudala [et al.] // *Mult Scler Relat Disord.* – 2018. – Vol. 21. – P.51-55.
58. Pivot, D. Geographical Heterogeneity of Multiple Sclerosis Prevalence in France. / D. Pivot, M. Debouverie, M. Grzebyk [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(12). – P.e0167556.
59. Benjak, T. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. / T. Benjak, V. Štefančić, Ž. Draušnik [et al.] // *Croat Med J.* – 2018. – Vol. 59(2). – P.65-70.
60. Toncev, G. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Sumadija. / G. Toncev, S. Miletic Drakulic, Z. Knezevic [et al.]. // *Neuroepidemiology.* – 2011. – Vol. 37(2). – P.102-106.
61. Papathanasopoulos, P. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey. / P. Papathanasopoulos, E. Gourzoulidou, L. Messinis // *Neuroepidemiology.* – 2008. – Vol. 30(3). – P.167-173.
62. Perez-Carmona, N. Epidemiologia de la esclerosis multiple en España [Epidemiology of multiple sclerosis in Spain]. / N. Perez-Carmona, E. Fernandez-Jover, A. P. Sempere // *Rev Neurol.* – 2019. – Vol. 69(1). – P.32-38.
63. Figueiredo, J. MS Prevalence and Patients' Characteristics in the District of Braga, Portugal. / J. Figueiredo, Â. Silva, J. J. Cerqueira [et al.]. // *Neurol Res Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P.895163.
64. Карнаух, В. Н. История изучения рассеянного склероза в дальневосточном регионе / В. Н. Карнаух // *Амурский медицинский журнал.* - Благовещенск, 2015. - №1(9). - С. 27-31.
65. Fereidan-Esfahani, M. Population-based incidence and clinico-radiological characteristics of tumefactive demyelination in Olmsted County, Minnesota, United States. / M. Fereidan-Esfahani, P. A. Decker, J. E. Eckel Passow [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2022. – Vol. 29(3). – P.782-789.

66. Wallin, M. T. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. / M. T. Wallin, W. J. Culpepper, J. D. Campbell [et al.] // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92(10). – P.e1029-e1040.
67. Marrie, R. A. The incidence and prevalence of multiple sclerosis in Nova Scotia, Canada. / R. A. Marrie, J. D. Fisk, K. J. Stadnyk [et al.] // *Can J Neurol Sci*. – 2013. – Vol. 40(6). – P.824-831.
68. Poser, C. M. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. / C. M. Poser // *Ann Neurol*. – 1994. – Vol. 36, Suppl 2. – P.180-193.
69. Cristiano, E. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Carribean: A Systematic review. / E. Cristiano, J. I. Rojas, M. Romano [et al.] // *Mult Scler J.*, 2013. – Vol. 19. – P. 844-854.
70. Correa, E. Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. / E. Correa, V. Parades, B. Martinez // *Mult. Scler. J.* – 2016. – Vol. 2. – P. 1-10.
71. Alroughani, R. Increasing prevalence and incidence rates of multiple sclerosis in Kuwait. / R. Alroughani, S. F. Ahmed, R. Behbahani [et al.] // *Mult Scler*. – 2014. – Vol. 20(5). – P.543-547.
72. Alroughani, R. The prevalence of multiple sclerosis continues to increase in Kuwait. / R. Alroughani, F. Al Hamdan, S. Shuaibi [et al.] // *Mult Scler Relat Disord*. – 2019. - Vol. 32. – P.74-76.
73. Mirmosayyeb, O. Prevalence of multiple sclerosis (MS) in Iran: a systematic review and meta-analysis. / O. Mirmosayyeb, V. Shaygannejad, S. Bagherieh [et al.] // *Neurol Sci*. – 2022. – Vol. 43(1). – P.233-241.
74. Kumar, S. Evolving Landscape of Multiple Sclerosis in India: Challenges in the Management. / S. Kumar, A. Rohatgi, H. Chaudhari, P. Thakor // *Ann Indian Acad Neurol*. – 2018. – Vol. 21(2). – P.107-115.
75. Zhang, G. X. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in China and other Asian countries. / G. X. Zhang, A. Carrillo-Vico, W. T. Zhang [et al.] // *Neurologia (Engl Ed)*. – 2020 – Vol. 14. - S0213-4853(20)30269-3.

76. Сорокина, К. Б. Статистический анализ эпидемиологических особенностей течения рассеянного склероза в Тверской области. / К. Б. Сорокина, Л. В. Чичановская, О. Н. Бахарева, Е. Н. Ястребова // Вестник ТвГУ. – 2014. – Vol. 23. – P. 340-349.
77. Leray, E. Epidemiology of multiple sclerosis. / E. Leray, T. Moreau, A. Fromont, G. Edan // Rev Neurol (Paris). – 2016. – Vol. 172(1). – P.3-13.
78. Campbell, J. A. Change in multiple sclerosis prevalence over time in Australia 2010-2017 utilising disease-modifying therapy prescription data. / J. A. Campbell, S. Jr. Simpson, H. Ahmad [et al.]. // Mult Scler. – 2020. – Vol. 26(11). – P. 1315-1328.
79. Elian, M. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. / M. Elian, S. Nightingale, G. Dean // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1990. – Vol. 53(10). – P.906-911.
80. Amezcua, L. MS in self-identified Hispanic/Latino individuals living in the US. / L. Amezcua, J. R. Oksenberg, J. L. McCauley // Mult Scler J Exp Transl Clin. – 2017. – Vol. 3(3).-P.2055217317725103.
81. Amezcua, L. Place of birth, age of immigration, and disability in Hispanics with multiple sclerosis. / L. Amezcua, D. V. Conti, L. Liu [et al.]. // Mult Scler Relat Disord. – 2015. – Vol. 4(1). – P.25-30.
82. Akhtar, S. Non-parametric analysis of seasonality in birth and multiple sclerosis risk in second generation of migrants in Kuwait. / S. Akhtar, R. Alroughani, A. Al-Shammari [et al.]. // BMC Neurol. – 2014; Vol.14. – P.170.
83. Bhatia, R. Epidemiology and genetic aspects of multiple sclerosis in India. / R. Bhatia, P. Bali, R. M. Chaudhari // Ann Indian Acad Neurol. – 2015. – Vol. 18(1). – P.S6-S10.
84. Сиверцева, С. А. Роль миграции в распространенности рассеянного склероза в Тюменской области / С. А. Сиверцева, М. Н. Журавлев, А. В. Матийко [и др.] // Нейроиммунология. - 2009. - Т. 7, №1. - С. 92-93.
85. Гусева, В. И. Эпидемиология рассеянного склероза. В кн. Рассеянный склероз: диагностика и лечение / В. И. Гусева - СПб.: Фолиант, 2003. - С.172-178.

86. Гончарова, З. А. Клинико-эпидемиологические характеристики «семейного» рассеянного склероза в Ростовской области / З. А. Гончарова, Н. А. Фомина-Чертоусова // Неврол. журн. - 2011. - № 5. - С. 10-13
87. Бабичева, Н. Н. Клинические характеристики рассеянного склероза с учетом социально-демографических и эпидемиологических особенностей в республике Татарстан: автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Бабичева Наталья Николаевна. - Казань, 2014. – 23 с.
88. Бахтиярова, К. З. Анализ семейных случаев рассеянного склероза в Республике Башкортостан / К. З. Бахтиярова, Р. В. Магжанов // Неврол. журн. - 2007. - № 2. - С. 11–15.
89. Заплахова, О. В. Редкий случай семейного рассеянного склероза в Республике Башкортостан. / О. В. Заплахова, Р. В. Магжанов, А. Р. Рахматуллин [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2015. - Т. 13, № 1. - С. 52-55.
90. Hader, W. J. The Prevalence of Familial Multiple Sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan / W. J. Hader, I. M. Yee // *Mult. Scler.Int.* - 2014. – Vol. 2. –P. 545080.
91. Sivertseva, S. A. Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in the Tyumen Region. / S. A. Sivertseva, A. V. Zotov // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* - 2017. - № 10. - С. 79.
92. Virtanen, J. O. Viruses and multiple sclerosis. / J.O. Virtanen, S. Jacobson // *CNS Neurol Disord Drug Targets* – 2012. – Vol. 11(5). – P. 528-544.
93. Ascherio, A. Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. / A. Ascherio, K. L. Munger // *J Neuroimmune Pharmacol* – 2010. –Vol. 5. – P.271-277.
94. Pakpoor, J. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a metaanalysis. / J. Pakpoor, G. Disanto, J. E. Gerber [et al.] // *Mult Scler* – 2013. – Vol. 19(2). – P.162-166.
95. Levin, L. I. Primary infection with Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. / L. I. Levin, K. L. Munger, E. J. O'Reilly [et al.] // *Ann Neurol.* – 2010. – Vol. 67. – P. 824-830.

96. Simon, K. C. Epstein-Barr virus neutralizing antibody levels and risk of multiple sclerosis. / K. C. Simon, E. J. O'Reilly, K. L. Munger [et al.] // *Mult Scler.* – 2012. – Vol. 18(8) – P.1185-1187.
97. Sargsyan, S.A. Absence of Epstein-Barr virus in the brain and CSF of patients with multiple sclerosis / S. A. Sargsyan, A. J. Shearer, A.M. Ritchie [et al.] // *Neurology.* – 2010. - Vol. 74. – P. –1127–1135.
98. Meier, U. C. Cumulative Roles for Epstein-Barr Virus, Human Endogenous Retroviruses, and Human Herpes Virus-6 in Driving an Inflammatory Cascade Underlying MS Pathogenesis./ U. C. Meier, R. C. Cipian, A. Karimi [et al.]. // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P.757302.
99. Bauer, H. J. Multiple sclerosis in Europe. / H. J. Bauer // *J Neurol.* – 1987. – Vol. 234(4). – P.195-206.
100. Иванова, Е. В. Распространенность и факторы риска рассеянного склероза в Уфе. / Е. В. Иванова, Л. Р. Шарафутдинова, О. В. Лютов, К. З. Бахтиярова // *Вестник Новосибирского Государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* – 2015 – Vol. 13(1). – P. 25-29.
101. Lauer, K. Multiple sclerosis in the Old World: the new old map. / K. Lauer // *LTV Press*, 1994. - P. 14-27.
102. Ким, Е. Р. Клиническая характеристика и эпидемиология рассеянного склероза в Нижегородской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Ким Елена Радионовна. – Н.Новгород, 2004. – 24 с.
103. Молчанова, Е. Е. Факторы риска и течение РС на модели городской популяции Амурской области: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.13 / Молчанова Елена Евгеньевна - Благовещенск, 2002. – 24 с.
104. Martens, P. J. Vitamin D's Effect on Immune Function. / P. J. Martens, C. Gysemans, A. Verstuyf, A. C. Mathieu // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12(5). – P.1248.
105. Турова, Е. Л. Роль дефицита витамина D при рассеянном склерозе (обзор литературы). / Е. Л. Турова, С. А. Сиверцева // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* - 2014. - Т. 114, №10-2. - С. 18-24.

106. Каронова, Т. Л. Рассеянный склероз и уровень обеспеченности витамином D. / Т. Л. Каронова, И. А. Шмони́на, Н. А. Тотолян // Артериальная гипертензия. - 2015. - Т. 21, № 2. - С. 121-129.
107. Ascherio, A. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. / A. Ascherio, K. L. Munger, R. White [et al.] // JAMA Neurol. – 2014. – Vol. 71(3). - P.306-314.
108. Полякова, Е. Е. Рассеянный склероз в Забайкальском Крае: статистические данные за 2017 год, оценка уровня метаболизма витамина D. / Е. Е. Полякова, М. А. Филькина, А. С. Лукинова // В сборнике: Медицина завтрашнего дня Материалы XVII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Читинской государственной медицинской академии: сборник научных трудов. - Читинская государственная медицинская академия, 2018. - С. 253-254.
109. Турова, Е. Л. Распространенность и выраженность гиповитаминоза D у больных рассеянным склерозом в Свердловской области. / Е. Л. Турова, О. М. Лесняк // Остеопороз и остеопатии – 2012. – Vol. 3. – P. 10-13.
110. Бойко, А. Н. Немедикаментозные методы лечения и образ жизни при рассеянном склерозе / А. Н. Бойко, М. Е. Гусева, С. А. Сиверцева. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2015. -240 с.
111. Шмони́на, И. А. Уровень обеспеченности витамином D пациентов с рассеянным склерозом / И. А. Шмони́на, О. В. Галкина, Н. А. Тотолян [и др.] // Практическая медицина. - 2015. - Т. 90, № 5. - С. 88-91.
112. Студеникин, В. М. Применение витамина D в лечении реиттирующего рассеянного склероза у детей. / В. М. Студеникин // Вопросы детской диетологии. - 2015. - Т. 13, № 1. - С. 16-21.
113. Feng, R. Lower serum 25(OH)D concentrations in type 1 diabetes: A meta-analysis / R. Feng, Y. Li, G. Li [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. - 2015. - Vol. 108, N 3. - P. e71–75.

114. Raab, J. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression / J. Raab, E. Z. Giannopoulou, S. Schneider [et al.] // *Diabetologia*. - 2014. - Vol. 57, N 5. - P. 902–908.
115. Riverin, B. D. Vitamin D supplementation for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis / B. D. Riverin, J. L. Maguire, P. Li // *PLoS One*. - 2015. - Vol. 10, N 8. – P. e0136841.
116. Витебская, А. В. Дефицит витамина D и аутоиммунные заболевания. / А. В. Витебская, М. И. Тихая // *Доктор. Ру*. – 2017. – Vol. (4). – P. 45-48.
117. Irfan, S. A. Effects of Vitamin D on Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis. / S. A. Irfan, A. A. Ali, N. Shabbir [et al.]. // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14(6). – P.e25896.
118. Hayashi, K. Real-world data on vitamin D supplementation and its impacts in systemic lupus erythematosus: Cross-sectional analysis of a lupus registry of nationwide institutions (LUNA). / K. Hayashi, K. E. Sada, Y. Asano [et al.]. // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17(6). – P.e0270569.
119. Ruiz-Irastorza, G. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage / G. Ruiz-Irastorza, S. Gordo, N. Olivares [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. - 2010. - Vol. 62, N 8. - P. 1160-1165.
120. Guo, Y. Y. Increased interleukin-23 is associated with increased disease activity in patients with rheumatoid arthritis / Y. Y. Guo, N. Z. Wang, S. Zhao [et al.] // *Chin. Med. J.* - 2013. - Vol. 126, N 5. - P. 850–854.
121. Di Franco, M. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study / M. Di Franco, I. Barchetta, C. Iannuccelli [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* - 2015. - Vol. 16. - P. 53.
122. Hong, Q. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis / Q. Hong, J. Xu, S. Xu [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. - 2014. - Vol. 53, N 11. - P. 1994-2001.

123. Витебская, А. В. Дефицит витамина D и аутоиммунные заболевания. / А. В. Витебская, М. И. Тихая // Доктор. Ру. – 2017. – Vol. 4. – P. 45-48.
124. Bellan, M. Pathophysiological Role and Therapeutic Implications of Vitamin D in Autoimmunity: Focus on Chronic Autoimmune Diseases. / M. Bellan, L. Andreoli, C. Mele [et al.]. //Nutrients. – 2020. – Vol. 12(3). – P.789.
125. Жидкова, Е. А. Ассоциация плазменных уровней тестостерона и витамина D с абдоминальным ожирением, курением. / Е. А. Жидкова, А. Н. Оранская, М. Р. Калинин, К. Г. Гуревич // Пилотное исследование. Медицина труда и промышленная экология. - 2019. - № 4. - С. 219-222.
126. Мегерян, В. А. Клинико-эпидемиологические особенности различных фенотипов рассеянного склероза: автореф. дис. ...канд. мед.наук : 14.01.11 / Мегерян Виктор Александрович. - СПб, 2018. - 24 с.
127. Студеникин, В. М. Применение витамина D в лечении ремиттирующего рассеянного склероза у детей. / В. М. Студеникин // Вопросы детской диетологии. - 2015. - Т. 13, №1. - С. 16-21.
128. Бухалко, М. А. Витамин D и нейроспецифические белки у детей с воспалительно-демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. / М. А. Бухалко, Е. Ю. Скрипченко, Л. А. Алексеева [и др.] // Педиатр. - 2019. - Т. 10, № 3. - С. 17-24.
129. Шарафутдинова, Л. Р. Влияние внешних факторов риска на развитие и течение рассеянного склероза в республике Башкортостан: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.11 / Шарафутдинова Ляля Рифовна. - Пермь, 2015. – 24 с.
130. Dobson, R. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude / R. Dobson, G Giovannoni, S. Ramagopalan // J. Neurosurg. Psychiatry. - 2013. - Vol. 4. - P. 427-32.
131. Grytten, N. Month of birth as a latitudedependent risk factor for multiple sclerosis in Norway / N. Grytten, O. Torkildsen, J. H. Aarseth [et al.] // Mult Scler - 2013 -Vol. 19 (8) - P. 1028-1034.

132. Erkal, M. Z. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. / M. Z. Erkal, J. Wilde, Y. Bilgin [et al.] // *Osteoporos Int* 2006. – Vol. 17. – P.1133-1140
133. Straube, S. Vitamin d and chronic pain in immigrant and ethnic minority patients- investigation of the relationship and comparison with native Western populations. / S. Straube, R. A. Moore, S. Derry [et al.]. // *Int J Endocrinol.* – 2010. – Vol. 1687-8337. – P.753075.
134. Lips, P. Vitamin D deficiency in immigrants. / P. Lips, R. T. de Jongh // *Bone Rep.* – 2018. – Vol.9. – P. 37–41.
135. Бойко, А. Н. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза. / А. Н. Бойко, Н. Ф. Смирнова, С. Н. Золотова, Е. И. Гусев // *Consilium Medicum.* (Прил.) – 2008. - Vol. 7. – P.5-8.
136. Saeedi, J. Characteristics of multiple sclerosis in aboriginals living in British Colombia, Canada / J. Saeedi, P. Rieckmann, I. Yee [et al.] // *Multiple sclerosis Journal.* - 2012. - Vol. 18, № 9. – P.13-17.
137. Мурзалиев, А. М. Эпидемиология рассеянного склероза в Киргизии. / А. М. Мурзалиев, Ч. Т. Токтомушев // *Эпидемиологические исследования в неврологии и психиатрии.* - 1982.- №2 - С. 79-81.
138. Алаев, Б. А. Клиническая картина и особенности течения рассеянного склероза в Узбекистане / Б. А. Алаев, К. Г. Уманский, М. Х. Самибаев // *Журн. неврологии и психиатрии.* - 1985. - №2 - С. 210-213.
139. Фарбер, М. А. Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Целиноградском районе. / М. А. Фарбер, Л. П. Пирогова, В. Ш. Розмари [и др.] // *Здравоохр. Казахстана.* - 1988. - №6. - С. 44-56.
140. Kaufman, M. D. Multiple Sclerosis: Severity and Progression Rate in African Americans Compared With Whites. / M. D. Kaufman, S. K. Johnson, D. Moyer [et al.] // *Am J Phys Med Rehabil.* – 2003. – Vol. 82(8). – P.582-590.
141. Wallin, M. T. Multiple Sclerosis in Gulf War Era Veterans. 2. Military Deployment and Risk of Multiple Sclerosis in the First Gulf War *Neuroepidemiology* /

- M. T. Wallin, J. F. Kurtzke, W. J. Culpepper // *Neuroepidemiology*. - 2014. - Vol.42(4). – P. 226-234.
142. Glaser, A. Multiple sclerosis registries in Europe - An updated mapping survey. / A. Glaser, A. Stahmann, T. Meissner [et al.] // *Mult Scler Relat Disord*. - 2019. - Vol.27. - P.171-178
143. Бахтиярова, К. З. Рассеянный склероз в республике Башкортостан и Ростовской области: сравнительная эпидемиологическая характеристика / К. З. Бахтиярова, З. А. Гончарова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. - 2014. - Т. 114, № 2-2. - С. 5-9.
144. Гусев, Е. И. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза. / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко, И. А. Завалишин [и др.] // *Метод.рекомендации МЗ РФ №2003/82*. - М., 2003.
145. Waterhouse, J. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. 3. / J. Waterhouse, C. Muir, P. Correa [et al.] // *IARS Scientific Publications*. - 1976. - № 15. - P. 456.
146. Иванова, Е. Б. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в городе Уфе. / Е. Б. Иванова, К. З. Бахтиярова, О. В. Заплахова [и др.] // *Практическая медицина*. – 2017. – Vol.(1). – P.88-91.
147. Пажигова, З. Б. Клинико-диагностические и эпидемиологические аспекты рассеянного склероза у жителей Чеченской Республики: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.11 / Пажигова Заира Бексолтовна. - Ставрополь, 2018. - 24 с.
148. Хайбуллин, Т. Н. Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза и оптиконейромиелита в Центральной Азии. / Т. Н. Хайбуллин, Е. В. Кириллова, Р. М. Бикбаев, А. Н. Бойко // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019 - №119(2-2). – С. 12-17.
149. Айсаева, З. З. Рассеянный склероз в Республике Дагестан (клинико-эпидемиологическое исследование): автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Айсаева Зухра Зияутдиновна. - Москва, 2010. - 24 с.
150. Prevalence and phenotype of MS in different continents: Latin America. // *Mult Scler J*. – 2017. – Vol. 23 (S3) – P.8-84.

151. Negrotto, L. Evolution of multiple sclerosis prevalence and phenotype in Latin America. / L. Negrotto, J. Correale // *Mult Scler Relat Disord.* – 2018. – Vol.22. – P. 97-102.
152. Андреева Е. А. Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Калужской области: автореферат дисс... канд. мед. наук : 14.01.11 / Андреева Елена Александровна. - Москва – 2014. – 24 с.
153. Алиферова, В. М. Клиническая характеристика рассеянного склероза в Томской области / В. М. Алиферова, М. А. Титова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* - 2013. - №10 (2). - С. 15-17.
154. Измайлова, А. А. Г. Экологическая обстановка в Республике Ингушетия и меры по ее нормализации. / А. А. Г. Измайлова // В сб.: *География: развитие науки и образования. Коллективная монография по материалам Международной научно-практической конференции, посвященной 155-летию со дня рождения Владимира Ивановича Вернадского.* Отв. ред. В. П. Соломин, В. А. Румянцев, Д. А. Субетто, Н. В. Ловелиус. – Спб., 2018. - С. 98-103.
155. Измайлова, А. А. Г. Формирование знаний о природном наследии Республики Ингушетия у бакалавров географического образования. / А. А. Г. Измайлова // В сб.: *Природное и культурное наследие: междисциплинарные исследования, сохранение и развитие. Коллективная монография по материалам VII Международной научно-практической конференции.* - Спб, РГПУ им.А.И.Герцена. - 2018. - С. 137-139.
156. Тлапшокова, Л. Б. Аналитическая эпидемиология рассеянного склероза в Республике Кабардино-Балкария. / Л. Б. Тлапшокова, А. Р. Зихова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* - 2021. - Т. 13, № S1. - С. 10-14.
157. Abou-Donia, M. B. Neural autoantibodies in patients with neurological symptoms and histories of chemical/mold exposures. / M. B. Abou-Donia, A. Lieberman, L. Curtis // *Toxicol Ind Health.* – 2018. – Vol. 34(1). – P.44-53.
158. Fecho, K. A Biomedical Knowledge Graph System to Propose Mechanistic Hypotheses for Real-World Environmental Health Observations: Cohort Study and

- Informatics Application. / K. Fecho, C. Bizon, F. Miller [et al.] // JMIR Med Inform. – 2021. – Vol. (7). – P.e26714.
159. Olsson, T. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. / T. Olsson, L. F. Barcellos, L. Alfredsson // Nat. Rev. Neurol. – 2017. – Vol. 13. – P. 25–36.
160. Rosso, M. Association Between Cigarette Smoking and Multiple Sclerosis: A Review / M. Rosso, T. Chitnis // JAMA Neurol. – 2020. – Vol. 77(2). – P.245-253.
161. Alfredsson, L. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. / L. Alfredsson, T. Olsson // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2019. – Vol. 9(4). – P.a028944.
162. Wang, Y. J. The epidemiology of alcohol consumption and multiple sclerosis: a review. / Y. J. Wang, R. Li, J. W. Yan [et al.] // Neurol Sci. – 2015. – Vol. 36(2). – P.189-196.
163. Fahim, M. Alcohol and multiple sclerosis: an immune system-based review. / M. Fahim, A. Rafiee Zadeh, P. Shoureshi [et al.] // Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. – 2020. – Vol. 12(2).- P. 58-69.
164. Смагина, И. В. Влияние психоэмоционального стресса на риск развития и скорость прогрессирования рассеянного склероза. / И. В. Смагина, С. А. Ельчанинова, Е. С. Жданова [и др.] // В сборнике: Акутульные вопросы медицины в современных условиях. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – СПб, 2015. - С. 97-100.
165. Смагина, И. В. Модифицируемые факторы, влияющие на течение рассеянного склероза / И. В. Смагина, С. А. Ельчанинова, Ю. Н. Игнатова [и др.] // Неврологический журнал. - 2013. - № 4. - С. 35-40.
166. Хорошилова, Н. Л. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Орле / Н. Л. Хорошилова, А. П. Яковлев, А. Н. Бойко [и др.] // Рабочее совещание МЗ РФ «Организация специализированной медицинской помощи больным рассеянным склерозом» 9-11.10.03: Сб. материалов. - Томск, 2003. - С. 87 - 89.

- 167 Yuan, S. Health effects of milk consumption: phenome-wide Mendelian randomization study. / S. Yuan, J. Sun, Y. Lu [et al.] // BMC Med. – 2022. – Vol. 20(1). – P.455.
168. Manouchehrinia, A. Multiple sclerosis course and clinical outcomes in patients with comorbid asthma: a survey study: Электронныйресурс / A. Manouchehrinia, L. J. Edwards, H. Roshanisefat [et al.] // BMJ open – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. e007806. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442191>.
169. Andersen, Y. M. F. [et al.] Comorbidities of atopic dermatitis: beyond rhinitis and asthma. / Y. M. F. Andersen, A. Egeberg, L. Skov [et al.] // Curr Derm Rep. – 2017. – Vol. 6. – P.35–41.
170. Ren, J. Allergies, antibiotics use, and multiple sclerosis. / J. Ren, H. Ni, M. Kim [et al.] // Curr Med Res Opin. – 2017. – Vol. 33(8). – P.1451-1456.
171. Siddiqui, A. F. Risk factors of multiple sclerosis in Aseer region, Kingdom of Saudi Arabia A case-control study. / A. F. Siddiqui, A. A. Alsabaani, A. Y. Abouelyazid, Y. I. Wassel // Neurosciences (Riyadh). – 2021. – Vol. 26(1). – P.69-76.
172. Lossius, A. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis-association and causation viruses / A. Lossius, J. N. Johansen, Ø. Torkildsen [et al.] // Viruses. – 2012. –Vol. 4. – P. 3701–3730.
173. Jog, N. R. Epstein Barr Virus and Autoimmune Responses in Systemic Lupus Erythematosus. / N. R. Jog, J. A. James // Front Immunol. – 2021. – Vol.11. – P.623944.
174. Bjornevik, K. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. / K. Bjornevik, M. Cortese, B. C. Healy [et al.] // Science. – 2022. – Vol. 375(6578). – P.296-301.
175. Robinson, W. H. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. / W. H. Robinson, L. Steinman // Science. – 2022. – Vol. 375(6578). – P.264-265.
176. Houen, G. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. / G. Houen, N. H. Trier, J. L. Frederiksen // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P.587078.

177. Юрченко, Ю. Н.. Эпидемиология рассеянного склероза в Брянской области / Ю. Н. Юрченко, А. Н. Юрченко, И. В. Смагина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2016. - Т. 8, № 3. - С. 31-33.
178. Игнатъева, В. И. Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: оценка численности популяции пациентов и лекарственного обеспечения в Российской Федерации. Медицинские технологии. / В. И. Игнатъева, Е. В. Деркач // Оценка и выбор. - 2021. - № 2 (43). - С. 38-43.
179. Сергеев, С. А. Клинико-эпидемиологические аспекты рассеянного склероза в Московской области: автореф. дис. канд. мед.наук : 14.00.13 / Сергеев Станислав Александрович - М., 2009. - 26 с.
180. Lublin, F. New multiple sclerosis phenotypic classification / F. Lublin // Eur neurol. – 2014. –Vol. 72, № S1. –P. 1–5.
181. Rauma I. Safety of alemtuzumab in a nationwide cohort of Finnish multiple sclerosis patients. / I. Rauma, T. Mustonen, J. M. Seppä [et al.] // J Neurol. – 2022. – Vol. 269(2). – P.824-835.
182. Spelman, T. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. / T. Spelman, T. Kalincik, A. Zhang [et al.] //Ann Clin Transl Neurol. - 2015 . – Vol. 2(4). – P.373-87.
183. Fahrni, O. Hypovitaminosis D in migrant children in Switzerland: a retrospective study./ O. Fahrni, A. Wilhelm-Bals, K. M. Posfay-Barbe, N. Wagner // Eur J Pediatr. – 2021. – Vol. 180(8). – P.2637-2644.
184. Dupuis, M. L. The role of vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference? / M. L. Dupuis, M. T. Pagano, M. Pierdominici, E. Ortona // Biol Sex Differ. – 2021. – Vol. 12(1). – P.12.
185. Urayama, K.Y. Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus status-defined subgroups / K. Y. Urayama, R. F. Jarrett, H. Hjalgrim [et al.] // J natl cancer inst. – 2012. – Vol. 104. –P. 240–253
186. Houen G., Trier N. H. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. / G. Houen, N. H.Trier // Front Immunol. – 2021. – Vol. 11. – P. 587380.

Таблица 26 - Стандартная международная европейская популяция

Возраст в годах	Численность популяции (в 100 тыс.)	Возраст в годах	Численность популяции (в 100 тыс.)
1-4	1600	45-49	7000
5-9	6400	50-54	7000
10-14	7000	55-59	6000
15-19	7000	60-64	5000
20-24	7000	65-69	4000
25-29	7000	70-74	3000
30-34	7000	75-79	2000
35-39	7000	80-84	1000
40-44	7000	85 и больше	1000
Всего			100000

Анкета для клинико-эпидемиологического обследования больных РС

Демографическая характеристика

1. Дата заполнения (число и время) _____
2. Ф.И.О. _____
3. Дата рождения _____
4. Адрес (подробно) _____
5. Телефон _____ электр. почта _____
6. Место вашего рождения _____
 - а) Место рождения ваших родителей Мать _____
Отец _____
 - б) Место вашего жительства до 15 лет _____
 - в) Место вашего жительства после 15 лет _____
7. Этническая принадлежность Вы _____ Мать _____ Отец _____
 - а) Национальность _____
 - б) Вероисповедание _____
 - в) Цвет глаз _____
 - г) Цвет волос (натуральный) _____
8. Пол _____ м _____ ж _____
9. Семейное положение а) женат _____ да _____ нет _____

б) состав семьи	живет с вами	живет отдельно от вас
бабушка _____	_____	_____
дедушка _____	_____	_____
мать _____	_____	_____
отец _____	_____	_____
сестра _____	_____	_____
брат _____	_____	_____
10. Дата рождения детей

До болезни _____	во время болезни _____
Для женщин количество беременностей до болезни _____ во время болезни _____	
количество аборт до болезни _____ во время болезни _____	
11. Годы рождения родных братьев и сестер _____
12. Возраст ваших родителей, когда вы родились _____

Мать _____ 34 _____	отец _____ 40 _____
---------------------	---------------------
13. Каким по счету ребенком в семье вы являетесь _____
14. Образование и длительность учебы _____ Вы _____ Мать _____ Отец _____

Начальная школа _____
Средняя школа _____
Среднее специальное _____
Высшее техническое _____
Высшее гуманитарное _____
15. Основная профессия

Вы _____
Мать _____
Отец _____

Анкета для клинико-эпидемиологического обследования больных РС
(продолжение)

16. Кем вы работали раньше и работаете сейчас
фактически _____

Общий стаж _____

17. Группа инвалидности (если есть указать год установки) нет

3 группа _____

2 группа _____

1 группа _____

Номер анкеты _____ дата _____

Анкета для клинико-эпидемиологического обследования больных РС
(продолжение)

Клиническая характеристика

Диагноз _____

Номер анкеты _____

Дата _____

1. Дата начала заболевания
2. Первые проявления заболевания
 - Оптический неврит
 - Двигательные нарушения
 - Нарушения чувствительности
 - Головокружение и нарушение координации
 - Другие
3. Дата второго обострения
4. Длительность первой ремиссии
5. Длительность второй ремиссии
6. Сколько обострений было за весь период болезни
7. Средняя годовая частота обострений за весь период болезни
8. Сколько обострений было за последний год
9. Время начала заболевания до наступления (если есть)
 - EDSS=3
 - EDSS=4
 - EDSS=5
 - Вторичного прогрессирования 4 года
10. Проводилась МРТ (если да, то где и сколько выявлено очагов)
11. Клиническая картина на момент исследования
 - Оценка по шкале
 - Оценки по шкалам FS

Анкета для клинико-эпидемиологического обследования больных РС
(продолжение)

Эпидемиологические характеристики.

- 1) Наличие длительного контакта с вредными веществами материалами (а-работа, б-быт, указать длительность воздействия)

Не было контактов	до 15 лет	с 15 лет до заболевания	во время болезни
Бензин и др, нефтепродукты			
Органические растворители			
Краски			
Ядохимикаты, удобрения			
Кислоты			
Щелочи			
др. химреагенты (какие)			
др. химреагенты (какие)			
металлы (какие)			
радиация			
длительная работа с ЭВМ			

- 2) Были ли отравления вредными веществами (опишите жалобы)
- 3) Получали ли надбавку за вредность на работе
- 4) Наличие промышленных предприятий в районе проживания (5 км)

Не было	до 15 лет	с 15 лет до заболевания	во время болезни
нефтепереработыв			
химические			
ЖБИ			
Пищевые			
Металлургические			
Электростанции			
Ядерные станции			
Другие станции			

Анкета для клинико-эпидемиологического обследования больных РС
(продолжение)

5) Чем болели члены вашей семьи

	Мать, ее родственники	Отец, его родственники
Гипертоническая болезнь		
Стенокардия, инфаркты		
Сахарный диабет		
Злокачественные опухоли		
Аллергические реакции		
Язва желудка (12пертн. к)		
Бронхиальная астма		
Хрон. заболевания легких		
Инсульт		
Мигрень		
Миастения		
Рассеянный склероз		
Эпилепсия		
Нервно-мышечные заболевания		
Б-нь Паркинсона		
Остеохондроз		
Психические заболевания		
Болезни обмена веществ		
Болезни щитовидной железы		
Ревматоидный артрит		
Системная красная волчанка		
Хрон. болезни почек		
Хрон. болезни печени		
Хрон. болезни кишечника		
Болезни крови		
Другие болезни		

6) Чем болели вы

	до 7 лет	7-15 лет заболевания	15 лет во время болезни
корь			
краснуха			
ветрянка			
«свинка»			
коклюш			
скарлатина			
дифтерия			
герпес			
инфекц. мононукл.			
энцефалит			
менингит			
тонзиллит (ангины)			
отит			
синуситы			
туберкулез			
ревматизм			

Анкета для клинико-эпидемиологического обследования больных РС
(продолжение)

пиелонефрит			
цистит			
тяжелая пневмония			
кишечные инфекции			
инфекции глаз			
абсцессы (гнойники)			
остеомиелит			
гепатит			
гинекологические			
другие инфекции			
отморожения			
электротравмы			
инсоляции			
другие травмы			

7) Были ли операции

	до 7 лет	7-15 лет	от 15 лет до болезни	во время болезни
тонзилэктомия				
аппендэктомия				
другие операции (длительность)				
не было операций				

8) Травмы головы

	до 7 лет	7-15 лет	от 15 лет до болезни	во время болезни
не было				
была без потери сознания				
потеря сознания > 5 мин.				
тяжелая травма				

9) Другие травмы

	до 7 лет	7-15 лет	от 15 лет до болезни	во время болезни
не было				
травмы спины без перелома				
перелом позвоночника				
ожоги				
отморожения				
электротравмы				
инсоляции				
другие травмы				

Анкета для клинико-эпидемиологического обследования больных РС
(продолжение)

10) Аллергические реакции

	до 7 лет	7-15 лет	от 15 лет до болезни	во время болезни
пищевая				
лекарственная				
риниты				
стоматиты				
сыпи				
отеки				
анафилактический шок				
другие реакции				

11) Тяжелый кариес зубов

	до 7 лет	7-15 лет	от 15 лет до болезни	во время болезни
не было				
был, но вылечили				
есть и сейчас				

12) Вакцинации

	до 7 лет	7-15 лет	от 15 лет до болезни	во время болезни
не было				
все по графику				
были ли мед. Отводы (их причины)				

13) Контакт животными

	до 7 лет	7-15 лет	от 15 лет до болезни	во время болезни
не было				
собаки				
кошки				
собаки и кошки				
птицы				
с/х животные				
были укусы животными (кем.)				

14) Курение

	до 15 лет	с 15 лет до заболевания	во время болезни
не курил никогда			
курю до пачки в день			
курю более пачки в день			
курил, но бросил			
какой сорт предпочитаете			

Анкета для клинико-эпидемиологического обследования больных РС
(продолжение)

15) Алкоголь

	до 15 лет	с 15 лет до заболевания	во время болезни
никогда			
очень редко			
по праздникам			
еженедельно			
ежедневно			
предпочитаете вино			
крепкое			

16) Наличие острой стрессовой ситуации

	до 15 лет	с 15 лет до заболевания	во время болезни
не было			
была в семье			
на работе			

17) Питание

а) в рационе семьи

преобладало	до 15 лет	с 15 лет до заболевания	во время болезни
мясо			
растительная пища			
смешанное питание			
рыба			
молочные продукты			
домашнее мясо			

б) приготовление пищи

чаще на	до 15 лет	с 15 лет до заболевания	во время болезни
растительном масле			
животном масле			

с) употребление копчений

	до 15 лет	с 15 лет до заболевания	во время болезни
очень редко			
по праздникам			
еженедельно			
ежедневно			

Анкета для клинико-эпидемиологического обследования больных РС
(продолжение)

d) употребление молока и молочных продуктов

	до 15 лет	с 15 лет до заболевания	во время болезни
очень редко			
по праздникам			
еженедельно			
ежедневно			

e) употребление яиц

	до 15 лет	с 15 лет до заболевания	во время болезни
очень редко			
по праздникам			
еженедельно			
ежедневно			

f) кофе, какао, шоколад

	до 15 лет	с 15 лет до заболевания	во время болезни
очень редко			
по праздникам			
еженедельно			
ежедневно			

18) Источник питьевой воды

	до 15 лет	с 15 лет до заболевания	во время болезни
водопровод			
колодец			
скважина			
другие			
употребление некипяченой воды			

19) Частое или длительное использование медикаментов (если да, то каких)

	да	нет
20) Посещали ли дет. сад		
21) Отдыхали ли в пионерлагере		
22) Служили в рядах РА		

Номер анкеты _____

Дата _____

Время заполнения анкеты с _____ до _____