

На правах рукописи

Зихова Арина Рашидовна

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В
КАБАРДИНО-БАЛКАРСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

3.1.24 Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Нальчик - 2021 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Бойко Алексей Николаевич**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Котов Сергей Викторович**
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей

доктор медицинских наук **Сиверцева Стелла Анатольевна**
«Тюменский областной центр рассеянного склероза», акционерное общество «Медико-санитарная часть «Нефтяник», руководитель центра рассеянного склероза

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в ___ часов на заседании Диссертационного Совета 21.2.058.05 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор **Боголепова Анна Николаевна**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Рассеянный склероз (РС) представляет собой тяжелое хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, которое характеризуется формированием множественных очагов поражения, расположенных, как правило, в белом веществе головного и спинного мозга, а также прогрессированием очаговой и диффузной атрофии мозга [Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2019; 2020]. Заболевание в большинстве случаев начинается в молодом возрасте, имеет ремитирующее или прогрессирующее течение. На протяжении последних лет наблюдаются тенденции к увеличению заболеваемости РС, увеличению числа больных с ранним началом заболевания [Бойко А.Н., 2019; Hsu C. et al., 2021]. В определенной степени это обусловлено совершенствованием методологии диагностики заболевания, созданием и внедрением в клиническую практику четких критериев постановки диагноза, повышением осведомленности специалистов о современных способах его выявления и лечения. В арсенале врача на сегодняшний день имеется целый ряд лекарственных препаратов, способных изменять течение РС (ПИТРС), обеспечивающих длительность периода ремиссии, замедление прогрессирования заболевания [Filippi M. et al., 2016; Goodin D., 2018]. В этой связи важными являются максимально раннее установление правильного диагноза и выбор оптимальной терапии с целью предупреждения раннего наступления инвалидизации. Существующие сложности понимания ряда вопросов возникновения и развития заболевания, объективные трудности диагностики, особенно на ранних стадиях РС, наличие различных вариантов течения РС с наступлением быстрой инвалидизации, трудности с выбором оптимальных эффективных методов патогенетической терапии с применением ПИТРС делают изучение РС исключительно важной задачей современной медицины [Бойко А.Н., 2019; Howard, J. et al., 2016].

РС представляет собой мультифакториальное заболевание, развитие которого обусловлено взаимодействием внешних средовых факторов (воздействие вирусов и/или прочих микроорганизмов, географических, экологических и др. факторов) и генетической предрасположенностью, обуславливающей особенности метаболизма и характер иммунного ответа [Бойко А.Н. и соавт., 2019; Котов С.В. и соавт., 2018]. В этой связи значительный интерес представляют особенности распространенности и заболеваемости РС, характер течения заболевания в различных регионах и этнических группах населения, характеризующихся отличиями генетических характеристик, условий проживания, культуральных факторов, доступностью медицинской помощи и пр. Проведение такого рода исследований способно предоставить исключительно ценные эпидемиологические и

клинические данные, оптимальным образом построить локальные системы организации оказания медицинской помощи, исходя из локальных особенностей.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время проводятся исследования, посвященные изучению региональных особенностей распространенности и заболеваемости РС. Как показали результаты эпидемиологических исследований, имевших сопоставимый дизайн, распространенность РС в Российской Федерации носит неоднородный характер и колеблется от 34,2 случаев на 100.000 населения в Благовещенске до 59,9 случаев на 100.000 населения в Новосибирске [Ким, Е.Р., 2004; Латышева, В.Я. и соавт., 2007; Бахтиярова, К.З., 2014]. Эпидемиологические исследования такого рода проводились и в других регионах страны, при этом особый интерес представляет изучение таких показателей среди мультиэтнического населения Северного Кавказа, при том что такого рода сведений на сегодняшний день недостаточно [Магомедов, М.М., 2009; Айсаяева З.З., 2010].

Особый интерес представляет изучения взаимодействия генетической предрасположенности к развитию заболевания, с одной стороны, и особенностей влияния средовых факторов, в том числе, производственных, конкретных условий оказания медицинской помощи, этнических особенностей, характера пищевого поведения, других культуральных отличий, с другой.

Имеющиеся сведения о регистрирующейся тенденции к росту заболеваемости РС в Кабардино-Балкарской Республике (КБР) могут быть обусловлены повышением качества диагностики, совершенствованием имеющихся и внедрением новых способов диагностики и лечения. Вместе с тем, систематических исследований, посвященных изучению эпидемиологических показателей РС в данном регионе ранее не проводилось, отсутствуют сведения об особенностях распространенности и воздействия факторов риска заболеваемости РС в городской и сельской популяциях. Следует отметить, что изучение эпидемиологических особенностей РС с использованием унифицированных инструментов позволит уточнить истинные эпидемиологические показатели и сформулировать конкретные рекомендации по ведению больных в регионах. Кроме того, сопоставление результатов исследований, проведенных в различных регионах может оказать пользу в выявлении новых факторов риска заболевания и уточнить механизмы его развития. Такого рода исследований ранее в КБР не проводилось.

Цель исследования

Изучение эпидемиологических характеристик рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской Республике.

Задачи исследования

1. Изучить показатели заболеваемости и распространенности рассеянного склероза среди жителей Кабардино-Балкарской Республике.
2. Провести изучение динамики заболеваемости рассеянным склерозом в различных популяциях Кабардино-Балкарской Республике за 5-летний период времени
3. Изучить представленность основных факторов риска развития рассеянного склероза среди представителей городского и сельского населения в Кабардино-Балкарской Республике
4. Изучить роль возраста воздействия средовых факторов на риск развития рассеянного склероза в городской и сельской популяциях Кабардино-Балкарской Республики.

Научная новизна

Впервые проведен анализ распространенности РС в КБР, проведено изучение особенности показателей заболеваемости и клинических характеристик РС у представителей городского и сельского населения республики. Установлен факт относительно невысокой заболеваемости и распространенности РС как в городской, так и сельской популяциях КБР. Распространенность заболевания в Нальчике на протяжении этого времени увеличивалась (около 25% за пять лет), при этом в 2015, 2016 и 2017 гг. различия между двумя регионами приобретали достоверный характер.

Установлено, что у больных РС, проживающих в КБР достоверно чаще, чем в общей популяции, встречались перенесенные ветряная оспа и краснуха, хронические тонзиллит и синуситы, аутоиммунные заболевания в семье, больные чаще происходили из многодетных семей. При этом не было отмечено существенных различий в отношении того, каким по счету родился ребенок, а также как ими аутоиммунными заболеваниями страдали родители. Больные чаще проживали вблизи строительных и нефтехимических предприятий. Характерным для больных РС оказалось несбалансированное питание с преобладанием мясной и мясо-молочной пищи, ограниченным потреблением овощей и фруктов.

Респонденты, проживающие в условиях сельской местности, достоверно чаще имели контакт с химическими удобрениями и органическими растворителями на протяжении различных периодов жизни, тогда как контакт с тяжелыми металлами и их соединениями чаще наблюдался у жителей г. Нальчика. Острые интоксикации чаще наблюдались в возрасте пациентов до 15 лет.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволило впервые оценить эпидемиологические показатели РС среди городского и сельского населения, проживающего на территории КБР, что может явиться основой для проведения дальнейших эпидемиологических исследований по проблеме РС, а также лечь в основу формирования стратегии обеспечения адекватной диагностической и медикаментозной помощи больным региона.

Установлено, что правильная постановка диагноза наблюдается достоверно позже среди сельского населения, что требует реализации соответствующей программы повышения квалификации врачей общей практики и неврологов, работающих в регионе. Широкое применение в повседневной клинической практике нейровизуализационных и иммунологических методов диагностики позволит количественно оценить выраженность процессов демиелинизации и нейродегенерации при РС, что, соответственно, позволит оптимизировать методы ранней диагностики, лечения, а также профилактики демиелинизирующего процесса.

Основные положения, выносимые на защиту

1. На протяжении 2015-2019 гг. в Кабардино-Балкарской Республике наблюдается незначительное увеличение распространенности рассеянного склероза. В значительной степени это обусловлено региональными особенностями, влиянием ряда средовых факторов, а также повышением качества оказываемой медицинской помощи. Показатели заболеваемости за этот же период так же незначительно увеличились.

2. Показатели заболеваемости и распространенности рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской Республике ниже, чем общероссийские. Течение заболевания носит, как правило, относительно благоприятный характер, что проявляется более поздними сроками наступления инвалидизации.

3. У больных РС достоверно чаще, чем в общей популяции, встречаются перенесенные вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания в семье, больные чаще происходили из многодетных семей, что является более характерным для жителей сельской местности. При этом не было отмечено существенных различий очередности рождения пациента, а также характера аутоиммунными заболеваниями страдали родители. Контакт с потенциально опасными химическими агентами, перенесенные вирусные инфекции, а также потребление мясных и мясных копченых продуктов чаще наблюдались среди населения Прохладненского района

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности диссертационного исследования определяется клинико-инструментальным обследованием репрезентативной группы больных, соответствующих

установленным критериям включения и невключения в исследование, использованием современных информативных методов диагностики РС в соответствии с современными рекомендациями. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации, диссертации логично вытекают из результатов выполненного исследования.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу неврологических отделений ГБУЗ «Республиканская клиническая больницы» г. Нальчик, ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы, ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова г. Москвы, а также в процесс лекционного и практического обучения ординаторов, аспирантов слушателей на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, на кафедре нервных болезней медицинского института ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова».

Методология и методы исследования

Научная методология исследования и использованные методы диагностики являются современными, информативными, полученные при их использовании результаты могут быть сопоставлены с результатами других исследователей в данном направлении. В основу работы положен системный подход, обеспечивающий проведение анализа факторов риска развития РС среди жителей КБР. Используются методологические подходы оценки факторов риска развития РС при помощи стандартного апробированного мультипараметрического опросника. Для установления и верификации диагноза РС использованы современные общепринятые критерии диагностики, включающие клинические и лабораторно-инструментальные показатели. Объектом исследования являлось поражение центральной нервной системы, обусловленное РС, предметом исследования – ключевые аспекты эпидемиологии РС. При проведении исследования использованы методы полуколичественной оценки состояния пациентов, нейровизуализации, описательной статистики, статистический анализ. Исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины.

Апробация работы

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, протокол № 32 от 15 июня 2021 г.

Личный вклад автора

Автор диссертационной работы самостоятельно принимал непосредственное участие на всех этапах выполнения исследования, включая проведение анализа современного состояния проблемы эпидемиологии РС и смежных проблем на основании

детального анализа современной научной литературы, формулирование цели и задач исследования, разработке протокола исследования, обследования пациентов, включенных в исследование, формировании электронной базы данных для хранения и статистического анализа материала, подготовке печатных публикаций и сообщений по теме диссертационного исследования. Автор самостоятельно провел статистические анализ полученных данных, осуществил интерпретация результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Направление и область диссертационного исследования включает изучение клинико-эпидемиологической показателей заболеваемости РС в КБР с разработкой дополнительных критериев ранней диагностики. Результаты, полученные в ходе исследования, с использованием методов описательной статистики позволяют разработать и внедрить дополнительные методы регистрации и оценки эпидемиологических показателей РС, что соответствует п. 4. «Демиелинизирующие заболевания нервной системы» паспорта специальности 3.1.24 - нервные болезни, медицинские науки.

Публикации по теме диссертации

Основные материалы работы изложены в 4 публикациях, из них 3 в рецензируемых источниках, рекомендованных ВАК для диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура работы

Диссертационное исследование изложено на 141 странице, состоит из введения, обзора литературы, описания материал и методов исследования, описания результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 38 таблицами и 15 рисунками. Список литературы содержит 26 отечественных и 137 иностранных источник.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 65 лет; наличие установленного диагноза РС в соответствии с критериями МакДональда 2017 г.; проживание на территории КБР не менее 5 лет; пописанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: возраст моложе 18 или старше 65 лет; наличие органического заболевания головного и/или спинного мозга, не удовлетворяющего критериям РС МакДональда 2017 г.; наследственные заболевания головного и/или спинного мозга; перенесенные нейроинфекции с остаточным стойким неврологическим

дефицитом; онкологические заболевания ЦНС; отсутствие желания принимать участие в исследовании, отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Изучение влияния социально-демографических факторов на риск развития РС было проведено методом «случай-контроль» было проведено в группе из 112 больных РС (основная группа) и подобранных 112 представителей контрольной группы. За период с 2015 по 2019 гг. была проанализирована информация о всех пациентах с установленным диагнозом достоверного РС, представителей двух популяций, проживающих в г. Нальчике - промышленно-производственном центре КБР, а также в Прохладненском р-не, население которого занято в сельском хозяйстве (всего четыре группы респондентов).

На первом этапа был проведен эпидемиологический анализ распространенности и заболеваемости, а также клинические характеристики течения РС за рассматриваемый период времени, что позволило получить новые сведения об основных эпидемиологических показателях РС в КБР. Был проведен анализ выявляемости всех случаев РС на протяжении пяти лет на основании обработки ежегодных отчетов в соответствии с формой №12, утвержденной постановлением Росстата России.

Показатель распространенности РС рассчитывался как число пациентов с достоверным установленным диагнозом РС в соответствии с критериями МакДональда (2017), которые проживают на изучаемой территории, на 100.000 населения. Показатель заболеваемости рассчитывался как число новых выявленных пациентов с установленным достоверным диагнозом РС, которое приходится на 100.000 населения в год. Для изучения анамнестических сведений, а также с целью оценки динамики заболевания, наличия коморбидных состояний и заболеваний, проанализированы записи в амбулаторных и стационарном картах пациентов, документация из районных бюро МСЭ, материалы о проведенном лечении вне медицинских учреждений Минздрава КБР.

С целью изучения влияния средовых факторов на особенности заболеваемости и распространенности того или иного заболевания, наиболее широко используют метод когортных исследований, а также метод «случай-контроль» [Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2008]. Преимуществом данного метода является предоставляемая им возможность достаточно точно оценить распространенность заболевания в популяции в целом, а также влияние на основную группы обследованных воздействия изучаемого фактора [Moghaddam V. et al., 2021]. Преимуществом данного метода является возможность оценки, в том числе, динамической, эпидемиологических показателей распространенных в популяции заболеваний. Метод когортного исследования не является оптимальным для

изучения таких относительно нечасто встречающихся в популяции хронических заболеваний, как РС [Negrotto L. et al., 2018].

Изучение факторов риска развития РС проводилось методом аналитической эпидемиологии по принципу «случай-контроль» на основании анкеты Международной рабочей группы при Норвежской академии наук и письменности с учетом последующих дополнений, внесенных по результатам исследований, проведенных на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова и утвержденные Минздравом России [Бойко А.Н. и соавт, 2008]. Использование этого валидного инструмента эпидемиологических исследований позволяет объективно оценить влияние факторов риска РС на развитие заболевания, но обеспечивает возможность сопоставления результатов собственных исследований с данными, полученными в ходе других работ подобного характера.

Принимая во внимание, что основное число респондентов была включена в настоящее исследование до публикации новых пересмотренных критериев диагностики РС МакДональда 2017 г., в последующем результаты клинического и инструментального обследования были подвергнуты повторному анализу. У 38 (43,6%) больных диагноз РС был подтвержден при помощи выявления олигоклональных IgG в ЦСЖ. Следует также отметить, что указанное исследование во всех случаях подтвердило установленный ранее диагноз. Всем пациентам проводилась МРТ головного и спинного мозга с использованием томографов Philips Achieva и Siemens Magnetom Symphony с напряженностью магнитного поля в 1,5 Тл по унифицированному протоколу с использованием режимов T1, T2 и FLAIR в трех стандартных проекциях с толщиной срезы 5 мм. Всем пациентам не менее одного раза в течение года на протяжении всего периода исследования проводилась МРТ головного и спинного мозга с использованием контрастного усиления (больным внутривенно вводились препараты гадолиния Магневист или Омнискан в стандартных дозировках). С целью оценки динамики патологического процесса большинству пациентов было проведено от 2-х до 4-х исследований.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с применением пакета лицензионных программ SPSS 21.0 (США). Рассчитывали показатель соотношения (ПС) и его 95% доверительный интервал по Корнфилду. В тех случаях, когда значение одного из показателей оказывалось равным нулю, применяли модификацию расчета Haldane. Достоверность оценивали на основании критерия χ^2 с коррекцией расчетов для малых выборок по Йейтсу, а также при помощи двухстороннего теста Фишера. При проверке статистических гипотез принимали критическим уровень значимости, не превышающий 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате анализа распространенности РС среди населения КБР, было установлено, что показатели оставались относительно стабильными на протяжении 2015-2019 гг. (табл.1). Соответственно, достаточно стабильными оказались и показатели заболеваемости РС в регионе. Имела место тенденция к увеличению числа пациентов с РС и показателя распространенности РС, однако, статистически значимые различия показателей, полученных в различные годы, отсутствовали. В результате анализа показателе распространенности и заболеваемости РС в двух регионах – в г. Нальчике и Прохладненском р-не, было установлено, что на протяжении периода наблюдения (2015-2019 гг.) показатели распространенности, и заболеваемости были несколько выше в г. Нальчике, однако, различия не достигали достоверного уровня. На протяжении периода наблюдения имела место тенденция к увеличению заболеваемости, однако, различия не носили статистических отличий.

Таблица 1.

Показатели распространенности и заболеваемости РС в КБР в 2015-2019 гг.

Показатель	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Распространенность (на 100.000 населения)	16,3	17,3	18,4	20,1	22,5
Заболеваемость (новых случаев за год на 100.000 населения)	2,4	2,7	2,7	3,0	3,3

При анализе влияние возраста родителей на момент рождения респондента было установлено, что наиболее часто период деторождения в обеих группах приходился на возраст как матерей, так и отцов, 21-30 лет (табл. 2).

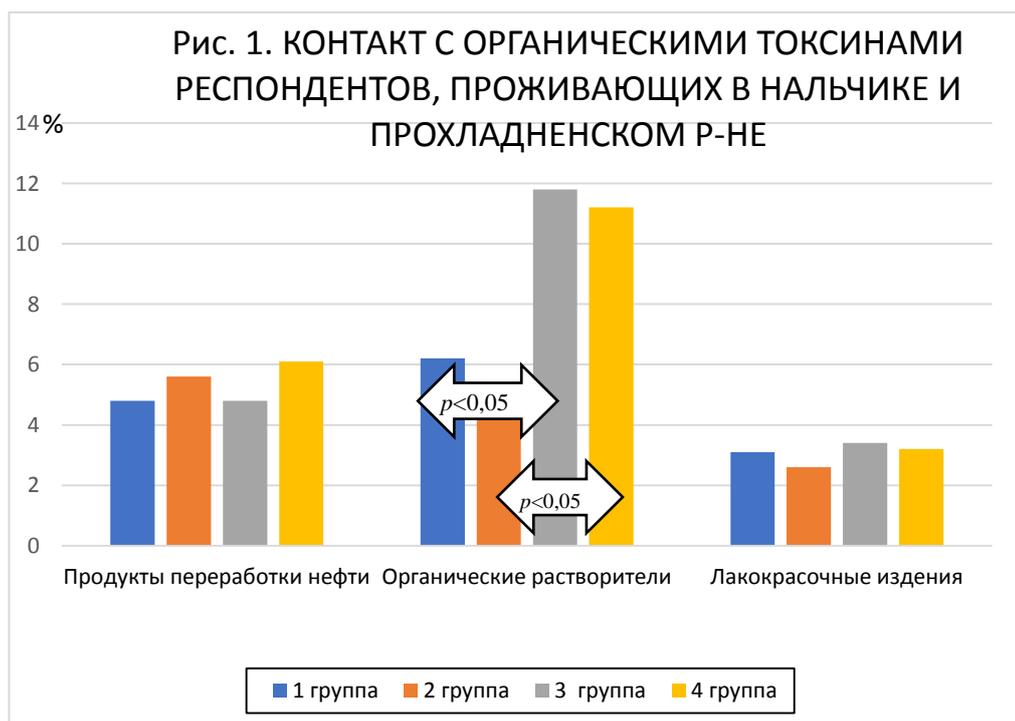
Таблица 2. Возраст родителей на момент рождения респондентов основной и контрольной групп

Возраст родителей	Основная группа	Контрольная группа	ПС (ДИ)	χ^2	<i>p</i>
Возраст матери					
До 20 лет	23 (29,5%)	23 (29,5%)	2,04 (0,21-9,78)	0,12	1,000
21-30 лет	81 (72,3%)	84 (75,0%)	0,64 (0,41-5,05)	1,76	0,549
31-40 лет	4 (3,6%)	5 (4,5%)	0,78 (0,22-4,85)	0,21	0,599
Старше 40 лет	4 (3,6%)	0	0,87 (0,62-1,01)	3,42	0,039*

Возраст отца					
До 20 лет	5 (4,5%)	6 (5,4%)	0,38 (0,06-4,32)	0,32	0,536
21-30 лет	94 (83,9%)	92 (73,2%)	1,89 (0,76-23,29)	0,12	0,894
31-40 лет	4 (3,6%)	3 (2,7%)	0,98 (0,32-3,89)	2,73	0,452
Старше 40 лет	9 (8,0%)	11 (9,8%)	0,78 (0,37-4,99)	0,58	0,452

Значительно реже респондент был рожден родителями более молодого или старшего возраста (различия в обеих группах носили достоверный характер ($p < 0,05$)). Случаи рождения больного РС матерью в возрасте старше 40 лет, чаще встречались у респондентов основной группы ($n=4$; 3,6% – в основной группе и ни у одной женщины старше 34 лет – в контрольной ($p=0,039$)). Подавляющее большинство отцов респондентов на момент рождения ребенка находились в возрасте 21-30 лет ($n=94$; 83,9% и $n=92$; 73,2%; $p > 0,05$), значительно меньшее число – в возраста старше или моложе указанного. Статистически значимых различий между группами в отношении возраста отца на момент рождения респондента отмечено не было.

При анализе частоты контакта с потенциальными токсинами оказалось, что с воздействием кислот и щелочей в равной степени часто сталкивались респонденты основной и контрольной групп, проживающие как в Нальчике, так и в Прохладненском р-не (рис. 1). Воздействию химических удобрений на протяжении различных периодов жизни достоверно чаще подвергались респонденты, проживающие в условиях сельской местности ($p < 0,05$). Вместе с тем, достоверные различия между респондентами основных и контрольных групп отсутствовали. Не было установлено различий между основными и контрольными группами в отношении возраста воздействия указанных факторов.



При изучении возможной связи заболевания РС и контакта с лакокрасочными изделиями было установлено, что подавляющее большинство респондентов. Как и в отношении органических растворителей. Никогда не контактировали с указанной группой потенциально вредоносных агентов - 105 (86,1%) и 104 (85,2%) респондентов основной и контрольной групп. В возрасте до 15 лет такому контакту подвергались 2 (1,6%) и 3 (2,1%) респондента соответственно, в возрасте после 15 лет – по 5 респондентов (4,4%).

При анализе возраста наступления такого контакта оказалось, что в обеих группах респонденты в возрасте до 15 лет и старше 15 лет практически с равной частотой подвергались такому контакту – 4 (4,1%) и 8 (7,2%) в основной группе и 8 (7,2%) и 4 (3,5%) – в контрольной группе. Т.о., наличие факта контакта с различными лакокрасочными изделиями и другими органическими растворителями и продуктами органического синтеза в рассматриваемой популяции не был связан с повышением риска развития РС. Между респондентами основных и контрольных групп, проживающими в г. Нальчике и Прохладненском р-не отсутствовали достоверные различия в частоте воздействия органических токсинов – продуктов переработки нефти, лакокрасочных изделий и органических растворителей (рис. 1). Вместе с тем, респонденты как основных, так и контрольных групп, проживающие в сельской местности, достоверно чаще подвергались воздействию органических растворителей ($p < 0,05$) по сравнению с проживающими в городских условиях. Достоверных различий в возрасте указанного фактора (моложе и старше 15 лет) выявлено не было.

При анализе частоты случаев перенесенных острых экзогенных интоксикаций было установлено, что в основной группе они встречались чаще, чем в контрольной – у 102 (91,3%) и у 108 (96,4%) респондентов соответственно ($p < 0,05$) (табл. 3). При этом у подавляющего большинства пациентов с РС перенесенные острые интоксикации имели место в возрасте до 15 лет ($n=9$; 8,0%; $p < 0,05$), тогда как в контрольной группе они с равной частотой встречались в различных возрастных периодах. Кроме того, обращает на себя внимание, что у респондентов основной группы число острых интоксикаций в возрасте до 15 лет оказалось достоверно выше, чем в возрасте после 15 лет ($p < 0,05$).

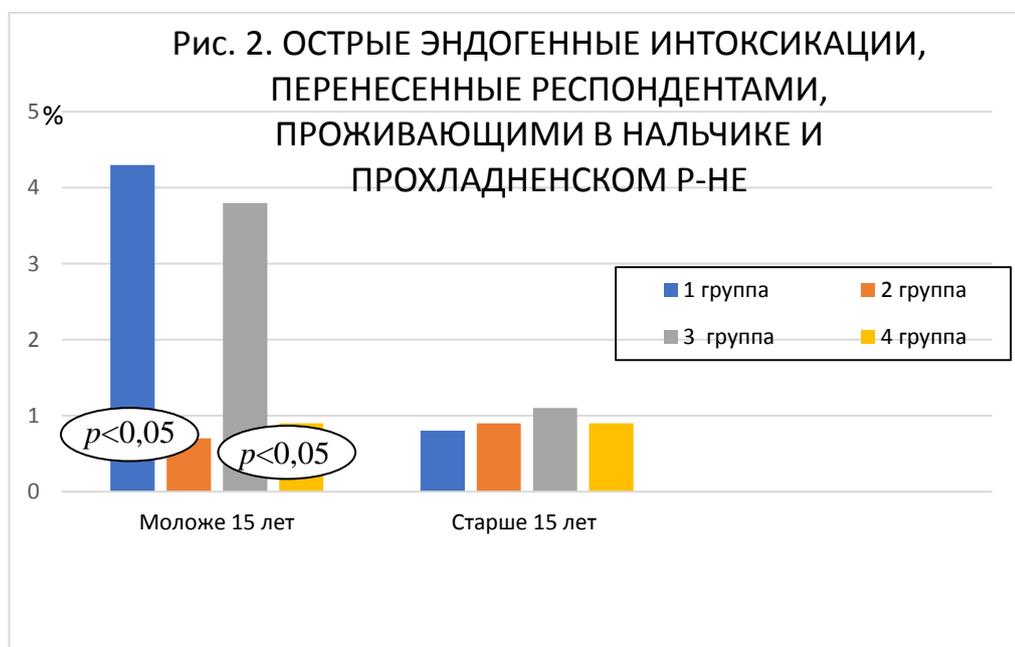
Таблица 3. Перенесенные респондентами основной и контрольной групп острые экзогенные интоксикации

Перенесенная острая интоксикации	Основная группа	Контрольная группа	ПС (ДИ)	χ^2	p
Не было	102 (91,3%)	108 (96,4%)	0,21 (0,15-0,54)	4,62	0,044*
Перенесена в возрасте до 15 лет	9 (8,0%)	2 (1,9%)	2,87 (1,45-2,87)	3,46	0,038*

Перенесена в возрасте старше 15 лет	1 (0,7%)	2 (1,3%)	2,95 (0,65-6,71)	2,30	0,448
-------------------------------------	----------	----------	------------------	------	-------

Острые интоксикации, как правило, носили случайный характер и имели бытовое происхождение, когда дети, не осознавая опасности, или по ошибке принимали в пищу токсичные вещества. Указанные интоксикации не сопровождались угрожающими жизни состояниями и требовали проведения реанимационных мероприятий.

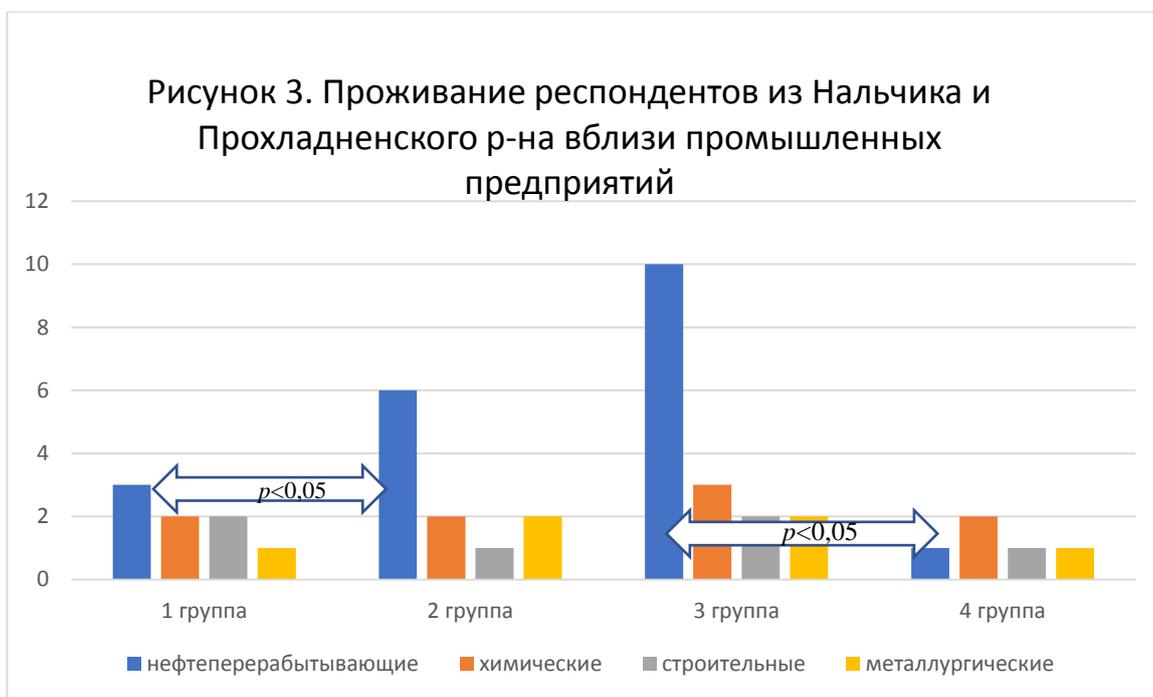
Наличие перенесенных в возрасте моложе 15 лет острых интоксикаций в сочетании с наличием контакта с потенциально токсичными химическими веществами (органические растворители. Продукты нефтехимического производства) оказалось значительно выше в основной группе по сравнению с группой контроля, как свидетельствуют результаты корреляционного анализа ($r=0,785$; $p<0,05$). При анализе связи перенесенных острых интоксикаций и хронического воздействия потенциально опасных химических веществ подобной связи установлено не было ($r=0,326$; $p>0,05$). Указанная зависимость сохранялась и при анализе частоты экзогенных интоксикаций в зависимости от места проживания респондентов (рис. 2). Оказалось, что перенесенные интоксикации достоверно чаще имели место у респондентов основных групп, проживающие как в городских условиях, так и в сельской местности ($p<0,05$), при этом различия, связанные с местом проживания выявлены не были.



Следует отметить, что крупные предприятия такой направленности в регионе отсутствуют, а количество респондентов, которые в раннем возрасте проживали вблизи

указанных объектов, оказалось слишком мало для получения статистически значимых данных - 5 (4,5%) и 3 (2,7%) респондента и 8 (7,1%) и 4 (3,6%) респондента соответственно ($p>0,05$). Аналогичные результаты были получены и при анализе факта проживания вблизи металлургических предприятий – подавляющее большинство пациентов никогда не оказывались под влиянием указанного фактора риска (рис. 3).

Более значимое влияние на риск развития РС оказывало проживание вблизи предприятий строительной промышленности (домостроительные комбинаты, железобетонные и цементные заводы и пр.). Оказалось, что только 98 (87,5%) респондентов основной группы никогда не проживали вблизи указанных предприятий, тогда как в контрольной группе это значение составило 105 (93,8%: $p<0,05$) (рис. 3). Также достоверным оказалось различие числа респондентов, проживавших вблизи строительных предприятий в возрасте до 15 лет - 10 (8,9%) и 4 (3,6%) соответственно ($p<0,05$). При этом различие числа респондентов, проживавших в указанной близости в возрасте старше 15 лет, не носило достоверного характера ($p>0,05$).



Исходя из представлений о связи риска развития РС и перенесенных инфекционных заболеваний, были проанализированы анамнестические данные респондентов основной и контрольной групп. Особое внимание было уделено сведениям о перенесенных инфекциях, вызванных вирусом герпеса, в частности, простого герпеса (*h. labialis*, *h. nasalis*, *h. genitalis*), ветряной оспе, инфекционному мононуклеозу и подобным заболеваниям. Во внимание принимались этиологическая гетерогенность возбудителей последней группы заболеваний (вирусы Эпштейна-Барр и цитомегаловируса, вирус

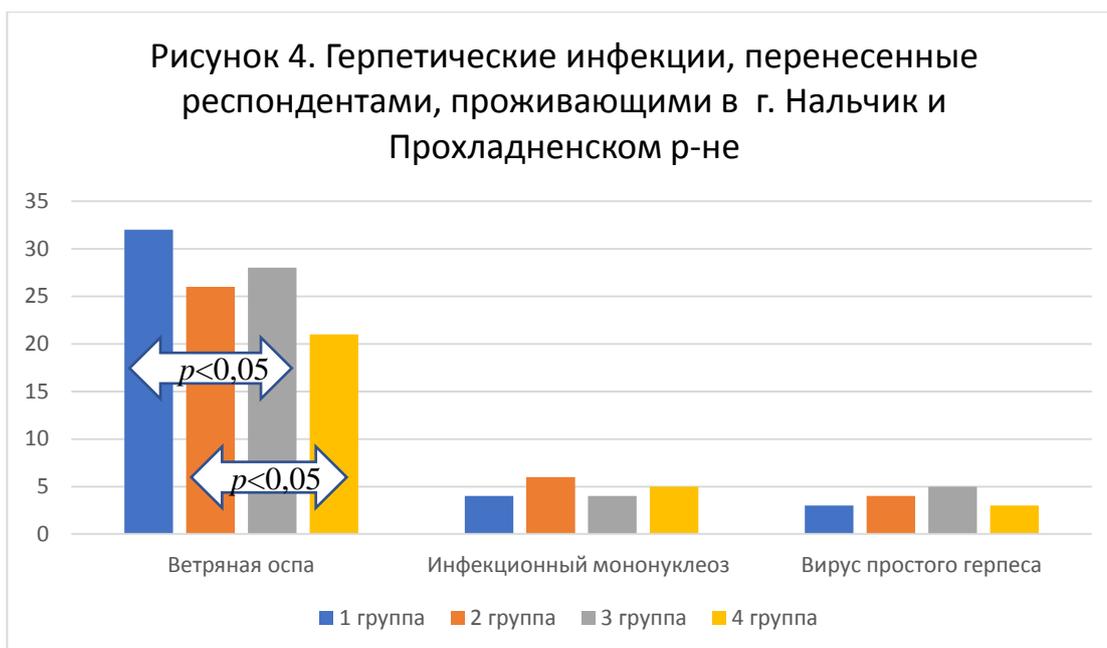
герпеса человека 6 типа), возможность развития смешанных инфекций, а также объективные сложности верификации возбудителя в силу экономических и организационных проблем (табл. 4).

В результате проведенного анализа было установлено, что между группами отсутствовали статистически значимые различия в отношении перенесенных заболеваний, обусловленных вирусом простого герпеса, а также инфекционного мононуклеоза и мононуклеозоподобных заболеваний (табл. 5).

Таблица 4. Представленность перенесенных герпетических инфекций у респондентов основной и контрольной групп

Заболевания и возраст	Основная группа	Контрольная группа	ПС (ДИ)	χ^2	<i>p</i>
Заболевания, вызванные вирусом простого герпеса					
Не было	96 (85,7%)	98 (87,5%)	0,57 (0,28-2,74)	1,06	0,584
От 0 до 7 лет	6 (5,4%)	7 (6,3%)	1,62 (0,41-8,30)	0,26	0,769
От 7 до 15 лет	8 (7,1%)	5 (4,5%)	1,99 (0,41-4,64)	0,87	0,483
После 15 лет	2 (1,8%)	2 (1,8%)	1,00 (0,20-4,91)	0,13	1,0000
Инфекционный мононуклеоз и мононуклеозоподобные заболевания					
Не было	96 (85,7%)	98 (87,5%)	0,57 (0,28-2,74)	1,06	0,584
От 0 до 7 лет	0	1 (0,9%)	1,78 (0,21-9,73)	0,24	0,674
От 7 до 15 лет	3 (2,7%)	1 (0,9%)	1,12 (0,43-8,98)	0,31	0,539
После 15 лет	13 (11,6%)	12 (8,9%)	3,12 (0,19-8,43)	0,42	0,724
Ветряная оспа					
Не было	42 (37,5%)	57 (50,9%)	0,78 (0,65-0,94)	9,92	0,032*
От 0 до 7 лет	53 (47,3%)	41 (35,7%)	0,89 (0,58-1,01)	8,32	0,041*
От 7 до 15 лет	11 (9,8%)	9 (8,0%)	1,58 (0,54-6,17)	3,37	0,451
После 15 лет	6 (5,4%)	5 (6,3%)	1,62 (0,41-8,30)	0,26	0,769

Было установлено, что среди респондентов основной группы чаще встречались пациенты, перенесшие ветряную оспу ($n=42$; 37,5% и $n=57$; 50,9%; $p=0,032$), при этом наиболее тесная связь перенесенной ветряной оспы и развития РС имела место у пациентов основной группы, перенесших заболевание в возрасте до 7 лет ($n=53$; 47,3% и $n=41$; 35,7%; $p=0,041$). Указанная зависимость отсутствовала у респондентов, перенесших ветряную оспу в более старшем возрасте. Ретроспективный анализ характера и тяжести перенесенных заболеваний не выявил различий между респондентами обеих групп.



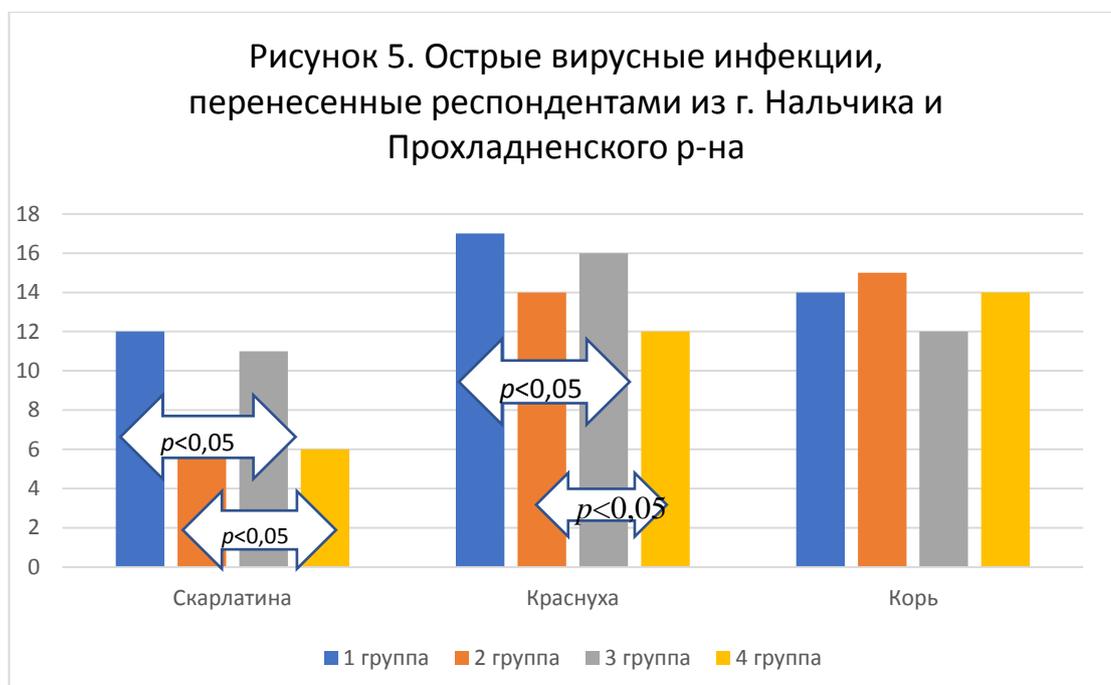
Перенесенная ветряная оспа чаще наблюдалась среди больных РС, как проживающих в г. Нальчик ($n=32$ и $n=26$, $p<0,05$; $n=28$ и $n=21$; $p<0,05$), так и в Прохладненском р-не, причем, в обоих случаях различия носили достоверный характер (рис. 4, табл. 5).

Таблица 5. Перенесенные респондентами основной и контрольной групп острые вирусные заболевания

Заболевания и Возраст	Основная группа	Контроль-ная группа	ПС (ДИ)	χ^2	P
Корь					
Не было	86 (76,8%)	83 (74,1%)	0,54 (0,34-4,87)	0,56	0,674
От 0 до 7 лет	18 (16,1%)	20 (18,9%)	0,78 (0,45-6,32)	1,43	0,563
От 7 до 15 лет	6 (5,4%)	7 (6,3%)	0,65 (0,45-4,76)	0,51	0,549
После 15 лет	2 (1,8%)	2 (1,8%)	0,98 (0,55-9,86)	0,12	1,000
Эпидемический паротит					
Не было	84 (75,0%)	81 (72,3%)	0,64 (0,41-5,05)	1,76	0,549
От 0 до 7 лет	15 (13,4%)	16 (14,3%)	0,98 (0,76-4,76)	0,69	0,363
От 7 до 15 лет	12 (10,1%)	13 (11,6%)	3,12 (0,19-8,43)	0,42	0,724
После 15 лет	1 (0,9%)	2 (1,8%)	1,45 (0,30-7,43)	0,20	0,427
Краснуха					
Не было	79 (70,5%)	87 (77,7%)	0,87 (0,67-1,09)	5,57	0,043*
От 0 до 7 лет	26 (23,2%)	13 (10,7%)	0,66 (0,54-0,89)	4,21	0,042*
От 7 до 15 лет	5 (4,5%)	8 (7,1%)	0,43 (0,30-6,43)	0,89	0,683
После 15 лет	2 (1,8%)	4 (3,6%)	1,23 (0,76-7,67)	0,79	0,563
Коклюш					
Не было	108	109	0,99 (0,34-5,98)	0,89	0,452

От 0 до 7 лет	4 (3,6%)	3 (2,7%)	1,23 (0,54-9,78)	0,54	0,563
От 7 до 15 лет	0	0	-	-	-
После 15 лет	0	0	-	-	-
Скарлатина					
Не было	89 (79,5%)	97 (86,6%)	0,43 (0,32-1,01)	5,87	0,041*
От 0 до 7 лет	7 (6,3%)	6 (5,4%)	1,06 (0,67-7,94)	0,65	0,563
От 7 до 15 лет	9 (8,0%)	8 (7,1%)	0,54 (0,21-9,65)	0,65	0,473
После 15 лет	7 (6,3%)	1 (0,9%)	2,45 (1,92-3,21)	4,69	0,039*

Указания на перенесенную скарлатину чаще встречались у пациентов основной группы ($n=89$; 79,5% и $n=97$; 86,6%, $p=0,041$) (рис. 5). При анализе возраста, в котором было перенесено заболевания, оказалось, что достоверные различия имели место только в отношении пациентов, перенесших скарлатину в возрасте после 15 лет ($n=7$; 4,5% и $n=1$; 0,9% $p=0,041$).



Никто из респондентов обеих групп не болел. В целом, сопоставимые результаты были получены при анализе характера перенесенных вирусных заболеваний и места проживания респондентов. Оказалось, что проживающие как в городских, так и в сельских условиях пациенты, страдающие РС, чаще перенесли краснуху ($n=18$ и $n=13$, $n=16$ и $n=12$; $p<0,05$) и скарлатину ($n=12$, $n=6$ и $n=11$, $n=5$; $p<0,05$) (рис. 6). Подавляющее большинство пациентов перенесши указанные инфекционные заболевания в возрасте до 7

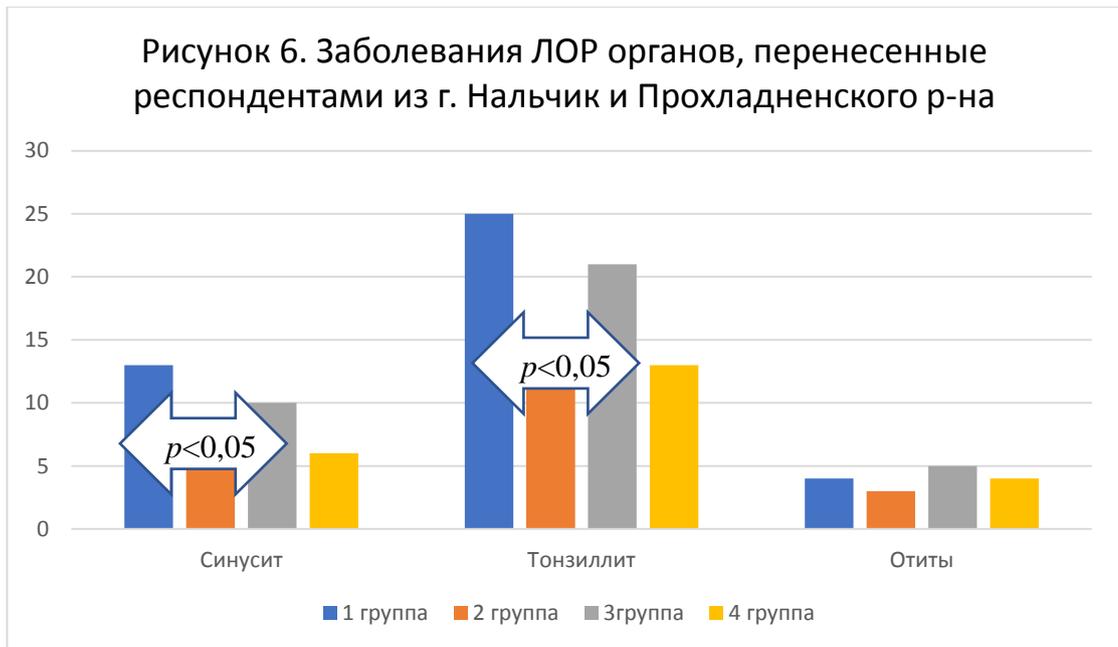
лет. Существенных различий частоты случаев перенесенной скарлатины и кори выявлено не было.

Учитывая имеющиеся сведения о существовании связи между инфекционными заболеваниями ЛОР органов и риске развития РС, был проведен соответствующий анализ анамнестических сведений, в результате которого было установлено, что между респондентами двух групп, проживающими в Нальчике и Прохладненском р-не отсутствовали статистически значимые различия частоты случаев отитов (табл. 6).

Таблица 6. Перенесенные респондентами основной и контрольной групп хронические заболевания ЛОР органов

Заболевания и Возраст	Основная группа	Контрольная группа	ПС (ДИ)	χ^2	<i>p</i>
Хронические тонзиллиты					
Не было	66 (58,9%)	87 (77,7%)	0,89 (0,62-0,99)	5,39	0,046*
От 0 до 7 лет	15 (13,4%)	8 (7,1%)	0,52 (0,36-0,97)	3,14	0,047*
От 7 до 15 лет	26 (23,2%)	13 (10,7%)	0,66 (0,54-0,89)	4,21	0,042*
После 15 лет	5 (4,5%)	4 (3,6%)	0,78 (0,22-4,85)	0,21	0,599
Отиты					
Не было	103 (92,0%)	105 (93,8%)	0,66 (0,34-2,98)	0,76	0,411
От 0 до 7 лет	6 (5,1%)	4 (3,5%)	1,53 (0,45-6,81)	1,54	0,378
От 7 до 15 лет	3 (2,7%)	3 (2,7%)	1,23 (0,32-9,45)	0,12	1,000
После 15 лет	0	0	-	-	-
Синуситы					
Не было	91 (91,3%)	100 (89,3%)	0,95 (0,20-8,69)	3,98	0,447
От 0 до 7 лет	6 (5,1%)	4 (3,5%)	1,53 (0,45-6,81)	1,54	0,378
От 7 до 15 лет	16 (14,3%)	8 (7,1%)	1,12 (0,78-2,01)	5,19	0,043*
После 15 лет	1 (0,9%)	0	1,78 (0,21-9,73)	0,24	0,674

Более существенные различия были зарегистрированы в отношении синуситов (фронтит, гайморит, пансинусит) – несмотря на то, что между группами отсутствовали достоверные различия числа респондентов, не переносивших синуситов, имели место достоверные различия в отношении частоты случаев перенесенных отитов в возрасте от 7 до 15 лет ($n=16; 14,3\%$ и $n=8; 7,1\%$; $p=0,043$ соответственно). В других возрастных категориях различия между группами отсутствовали.



Анализ частоты случаев хронического тонзиллита показал, что заболевание достоверно чаще встречалось среди респондентов основной группы ($n=66$; 58,9% и $n=87$; 77,7%; $p=0,046$ соответственно), проживающих в г. Нальчике (рис. 6). При этом число случаев заболевания было достоверно выше как среди пациентов в возрасте до 7 лет, ($n=15$; 13,4% и $n=8$; 7,1%; $p=0,047$ соответственно) так и в возрасте от 7 до 15 лет ($n=26$; 23,2% и $n=13$; 10,7%; $p=0,042$ соответственно).

При анализе характера аллергических реакций у респондентов, оказалось, что между группами отсутствовали существенные различия в частоте таких проявлений, как аллергический (вазомоторный) ринит, стоматит, а также отек Квинке различной локализации (табл. 7). Отличия отсутствовали при сопоставлении респондентов различных возрастных групп. Кроме того, при проведении анализа суммарных аллергических реакций не было выявлено достоверных различий между группами респондентов.

Более существенные различия были установлены в результате сравнения частоты кожных аллергических реакций (папулезные высыпания, локальная эритема и пр.). Оказалось, что отсутствие указанных реакций значительно реже имело место в контрольной группе ($n=83$, 74,1% и $n=99$, 88,4% соответственно; $p=0,026$). Преобладание дерматологических проявлений аллергических реакций имело место среди респондентов основной группы в возрасте младше 7 лет ($n=7$, 6,3% и $n=3$, 2,7% соответственно, $p=0,032$), а также в возрасте старше 15 лет ($n=19$, 17,0% и $n=4$, 3,6% соответственно, $p=0,005$), отличия между группами отсутствовали у респондентов в возрасте от 7 до 15 лет (табл. 7).

Таблица 7. Частота случаев различных форм аллергии у респондентов основной и контрольной групп

Характер аллергии и возраст	Основная группа	Контрольная группа	ПС (ДИ)	χ^2	p
Риниты					
Не было	83 (74,1%)	84 (75,0%)	0,67 (0,21-6,87)	0,26	0,783
От 0 до 7 лет	3 (2,7%)	4 (3,6%)	1,23 (0,54-9,78)	0,54	0,563
От 7 до 15 лет	7 (6,3%)	6 (5,4%)	0,65 (0,45-4,76)	0,51	0,549
Старше 15 лет	19 (17,0%)	18 (16,1%)	0,69 (0,38-5,21)	0,34	0,686
Сыпь					
Не было	83 (74,1%)	99 (88,4%)	0,97 (0,76-1,04)	6,45	0,026*
От 0 до 7 лет	7 (6,3%)	3 (2,7%)	0,86 (0,54-1,02)	0,10	0,032*
От 7 до 15 лет	3 (2,7%)	4 (3,6%)	1,23 (0,54-9,78)	0,54	0,563
Старше 15 лет	19 (17,0%)	6 (5,4%)	1,43 (1,02-1,96)	5,21	0,005*
Стоматит					
Не было	105 (93,8%)	107 (95,5%)	0,89 (0,32-7,54)	0,21	0,698
От 0 до 7 лет	6 (5,4%)	4 (3,6%)	1,43 (0,37-5,32)	0,39	0,642
От 7 до 15 лет	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0,54 (0,21-9,85)	0,13	1,000
Старше 15 лет	0	0	-	-	-
Отек Квинке					
Не было	102 (91,1%)	104 (92,9%)	0,62 (0,31-4,76)	1,88	0,512
От 0 до 7 лет	4 (3,6%)	3 (2,7%)	1,23 (0,54-9,78)	0,54	0,563
От 7 до 15 лет	5 (4,5%)	4 (3,6%)	0,78 (0,22-4,85)	0,21	0,599
Старше 15 лет	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0,54 (0,21-9,85)	0,13	1,000

Примечание: сокращения см в табл. 2.

При сопоставлении особенностей привычного рациона пищи в возрасте моложе 15 лет, оказалось, что респонденты обеих групп практически с равной частотой сообщали о том, что их привычный рацион включает преимущественно рыбные, молочные или растительные продукты (табл. 8).

Таблица 8. Преимущественный характер рациона питания у респондентов основной и контрольной групп в возрасте моложе 15 лет

Преимущественный характер рациона	Основная группа	Контрольная группа	ПС (ДИ)	χ^2	p
Мясной	41 (36,6%)	16 (14,3%)	1,04 (0,92-1,39)	8,94	0,041*
Растительный	6 (5,4%)	5 (4,5%)	1,62 (0,41-8,30)	0,26	0,769
Рыба	8 (7,1%)	11 (9,8%)	0,65 (0,37-4,71)	0,78	0,552
Молочный	6 (5,4%)	9 (8,0%)	0,95 (0,34-5,41)	0,43	0,472
Смешанный	52 (45,5%)	70 (52,5%)	0,98 (0,61-1,08)	6,45	0,031*

Было установлено, что респонденты основной группы достоверно чаще употребляли в пищу мясные продукты по сравнению с контрольной группой ($n=41$, 36,6% и $n=16$, 14,3% соответственно, $p<0,041$). С другой стороны, сбалансированный смешанный рацион питания статистически значимо реже наблюдался у респондентов основной группы ($n=52$, 45,5% и $n=70$, 52,5% соответственно, $p<0,031$).

Исходя из имеющихся сведений о существовании потенциальной связи между типом приготовления пищи, в частности, мясных продуктов, и риском развития РС, был проведен анализ частоты потребления в пищу копченых мясных продуктов в двух группах респондентов (табл. 9). Результаты анализа продемонстрировали, что редкое потребление в пищу копченых мясных продуктов (менее 1 раза в неделю) достоверно чаще имело место в контрольной группы ($n=61$; 54,5% и $n=75$; 67,0%; $p=0,031$), тогда как, напротив, частое их потребление (более одного раза в неделю) чаще встречалось в основной группе ($n=51$; 45,5%; $n=37$; 33,0%; $p=0,042$). Интересно, потребление в пищу копченых продуктов не было связано с характером пищевого рациона (мясная, растительная или смешанная пища). Указанная зависимость имела место только для пациентов в возрасте моложе 15 лет.

Таблица 9. Частота потребления копченых продуктов респондентами основной и контрольной групп различного возраста

Потребление копченых продуктов	Основная группа	Контрольная группа	ПС (ДИ)	χ^2	p
В возрасте моложе 15 лет					
Менее 1 раза в нед	61 (54,5%)	75 (67,0%)	1,12 (0,87-1,65)	7,59	0,031*
Более 1 раза в нед	51 (45,5%)	37 (33,0%)	0,89 (0,75-1,57)	6,99	0,042*
В возрасте старше 15 лет					
Менее 1 раза в нед	57 (50,9%)	61 (54,5%)	1,15 (0,41-9,92)	1,28	0,431
Более 1 раза в нед	55 (49,1%)	51 (45,5%)	1,38 (0,31-8,73)	0,43	0,785

Выводы

1. Распространенность РС в КБР является относительно невысокой по сравнению с другими регионами Российской Федерации и составляет 16,3 – 22,5 случаев на 100.000 населения на протяжении 2015-2019 гг., существенно не отличается в г. Нальчике и Прохладненском р-не. За указанный период заболеваемость составила 2,6-3,3 случая на 100.000 населения в год и также не различалась между двумя регионами.

2. У больных РС из КБР чаще, по сравнению со здоровыми респондентами, наблюдаются перенесенные ветряная оспа и краснуха, хронические тонзиллит и синуситы. Больные чаще проживали вблизи строительных и нефтехимических предприятий. Характерным для больных РС вне зависимости от места проживания оказалось несбалансированное питание с преобладанием мясной и мясо-молочной пищи, ограниченным потреблением овощей и фруктов.

3. Выявлены различия факторов риска развития РС у пациентов из г. Нальчика и Прохладненского р-на. Респонденты, проживающие в условиях сельской местности, достоверно чаще имели контакт с химическими удобрениями и органическими растворителями на протяжении различных периодов жизни, тогда как контакт с тяжелыми металлами и их соединениями чаще наблюдался у жителей г. Нальчика. Острые интоксикации чаще наблюдались в возрасте пациентов до 15 лет.

4. У родственников первой линии родства пациентов с РС из КБР, вне зависимости от места проживания, чаще встречаются артериальная гипертензия, сахарный диабет, ревматоидный артрит и хроническая обструктивная болезнь легких.

Практические рекомендации

1. Детям и подросткам, имеющим факторы риска развития РС (проживание вблизи строительных и нефтехимических предприятий, контакт с химическими удобрениями и органическими растворителями, перенесшими ветряную оспу и краснуху, страдающие хроническими тонзиллитами и синуситами) целесообразно обеспечить возможность систематического наблюдения невролога с целью своевременного выявления РС.

2. Желательно обеспечение оптимального пищевого рациона, сбалансированной диеты, устранение контакта с потенциально токсичными веществами у детей, имеющих иные факторы риска развития РС.

3. Принимая во внимание тот факт, что наличие ряда соматических заболеваний у родителей (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких) чаще наблюдается у пациентов с РС, имеющуюся связь

указанных заболеваний с более тяжелым течением РС, целесообразно формировать индивидуальные программы наблюдения и лечения таких пациентов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Зихова А.Р. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской республике. / А. Р. Зихова, Л. М. Березгова, Л. Б. Глапшкова, А. Н. Бойко // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.** – 2019.-Т. 119.-№ 10/2.-С. 5-7.

2. Зихова А.Р. Случай заболевания спектра оптиконейромиелита с антителами к аквапорину-4 в Кабардино-Балкарской Республике. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. Санкт-Петербург, 15—19 июня 2019 г. / Зихова А.Р., Глапшкова Л.Б., Бойко А.Н. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.** -2019.-Т. 1191.-№5.- С. 45-45.

3. Зихова А.Р. Факторы риска развития рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской Республике/ Л.Б. Глапшкова, А.Р. Зихова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.** -2021.-Т. 121.-№7/2.-С. 65-69.

4. Зихова А.Р. Аналитическая эпидемиология рассеянного склероза в Республике Кабардино-Балкария. / Л.Б. Глапшкова, А.Р. Зихова // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.**- 2021.-№ 13.-Т. 1.-С.10-14.