

На правах рукописи

ЛЮТОВ ОСКАР ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО
СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Кутлубаев Мансур Амирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Сиверцева Стелла Анатольевна

Акционерное общество «Медико-санитарная часть «Нефтяник», руководитель Тюменского областного центра рассеянного склероза

доктор медицинских наук

Якушина Татьяна Игоревна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», старший научный сотрудник неврологического отделения, профессор кафедры неврологии ФУВ, врач Центра рассеянного склероза.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук».

Защита состоится «_____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.13 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр.6

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://rsmu.ru> и в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр.6

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор



Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Рассеянный склероз (РС) - демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), поражающее лиц преимущественно молодого, трудоспособного возраста и являющееся важной медико-социальной проблемой. РС в большинстве случаев имеет ремиттирующее или прогрессирующее течение, зачастую приводит к тяжелой инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни [Гусев Е.И. и соавт., 2020]. На протяжении последних десятилетий наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости и распространенности РС, что, в определенной степени, обусловлено совершенствованием подходов к диагностике заболевания, разработкой и внедрением в клиническую практику четких критериев постановки диагноза, а также повышением информированности специалистов о современных способах его выявления и лечения [Thompson A.J. и соавт., 2018]. Нерешенные вопросы этиологии и патогенеза, объективные сложности диагностики, особенно на ранних стадиях, своеобразие течения, трудности выбора оптимальных схем терапии делают изучение РС одной из наиболее актуальных задач клинической неврологии [Бойко А.Н. и соавт., 2022].

РС является многофакторным заболеванием, в развитии которого играют важную роль внешние (средовые) факторы: биологические (воздействие вирусов и/или прочих микроорганизмов), географические, экологические и др., а также наследственная предрасположенность, обуславливающая особенности метаболизма ЦНС и характер иммунного ответа [Захарова М.Н. и соавт., 2018]. Клинические проявления и течение РС существенно варьируют в различных климато-географических зонах и этнических группах, и требуют дополнительного изучения [Сиверцева С. А. и соавт., 2011]. Неравномерное распространение РС в разных популяциях подтверждает важную роль генетического фактора в развитии заболевания [Тимашева Я.Р. и соавт., 2022].

Исследования распространённости, заболеваемости, течения РС в различных регионах дают ценные клинико-эпидемиологические данные, необходимые для совершенствования организации медицинской помощи при данном заболевании с учетом этнорегиональных особенностей.

Степень разработанности темы исследования

Изучение распространенности и заболеваемости РС проводится во многих странах мира, включая Россию. Распространенность РС в нашей стране носит неоднородный характер и колеблется от 16,9 случая на 100 тыс. населения в Республике Ингушетия до 75,4 - в Алтайском крае и 78,5 - в Ярославской области [Смагина И.В. и соавт., 2019; Спирин Н.Н., 2020; Гончарова З.А. и соавт., 2022].

Изучение РС в Республике Башкортостан (РБ) проводилось на кафедре неврологии Башкирского медицинского института (ныне – Башкирский государственный медицинский

университет) с 1948 г. Основное внимание уделялось выяснению связи между частотой РС и природно-географическими факторами, в частности, с содержанием микроэлементов в почвах [Бакиров А.Г., 1988]. Одними из первых в стране в РБ начали изучение влияния экологической ситуации на эпидемиологию демиелинизирующих заболеваний [Борисова Н.А., Качемаев В.П., 1992]. Республиканский регистр больных с РС ведется с 1999 г., продолжается изучение эпидемиологии и наследственных факторов при РС.

Многонациональное население РБ, расположенной на стыке Европы и Азии, характеризуется своеобразием генофонда, несущим в себе в различных пропорциях как европеоидный, так и азиатский компоненты [Хуснутдинова Э.К., 2014]. Уникальность географического положения региона, являющегося перекрёстком миграционных потоков, наличие экологических факторов (развитая нефтеперерабатывающая, химическая промышленность) определили актуальность изучения эпидемиологических показателей, течения РС, а также генетических факторов риска его развития в РБ.

Цель исследования.

Изучить динамику клинико-эпидемиологических показателей РС в РБ за период 2004-2024 гг. и генетические предикторы его развития для оптимизации медико-социальной помощи больным с данным заболеванием.

Задачи исследования:

1. Оценить динамику эпидемиологических показателей РС в РБ за период 2004-2024 гг.
2. Изучить особенности клинической картины, течения РС и первичной инвалидизации, связанной с ним, в РБ.
3. Проанализировать показатели продолжительности жизни и структуру смертности у пациентов с РС в РБ.
4. Выявить генетические предикторы РС на основе полигенного анализа генов *IL1R1*, *IL10*, *IL12B*, *IL2*, *IL2RA* и *IL7R*.

Научная новизна исследования.

Впервые проведен анализ динамики показателей заболеваемости и распространенности РС в РБ за 2004-2024 годы. Выявлен рост заболеваемости и распространенности РС как в городской, так и в сельской популяциях. Впервые проведено изучение агрессивного РС в РБ, который встречается у 8,9 % пациентов. Впервые проанализирована частота инвалидизация пациентов с РС в РБ. За период 2021 - 2023 гг. выявлено увеличение абсолютного числа признанных инвалидами вследствие данной патологии. Установлено, что инвалидизация вследствие РС в подавляющем большинстве случаев наблюдается у лиц трудоспособного возраста и более, чем в половине случаев – у женщин, чаще молодого возраста.

Впервые проведено изучение продолжительности жизни, смертности и ее причин у больных с РС в РБ. Показано, что существенная доля причин смерти при РС связана с самим

заболеванием и его осложнениями. Продemonстрировано увеличение риска преждевременной смерти при РС в 2 раза.

Установлено, что полиморфные варианты генов *IL7R* (rs1494558, rs10624573 и rs6897932), *IL1R1* (rs2287047), *IL2RA* (rs12722580) и *IL10* (rs1800872) вносят значимый вклад в наследственную предрасположенность к развитию РС.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Проведенное исследование позволило оценить динамику эпидемиологических показателей РС в РБ за последние десятилетия, что даст возможность органам здравоохранения оптимизировать организацию оказания специализированной помощи больным с данным заболеванием. Сведения о вариантах течения РС способствуют совершенствованию диагностики РС и более дифференцированному подходу к планированию лечебно-реабилитационного процесса.

Выявленное в РБ увеличение показателей первичной инвалидности вследствие РС, особенно среди пациентов трудоспособного возраста, позволит разработать комплекс мер по снижению инвалидизации. Анализ структуры смертности при РС в РБ способствует выявлению наиболее частых причин смерти в данной категории пациентов и разработке эффективных мер по увеличению продолжительности их жизни.

Выявленные генетические полиморфизмы позволят оптимизировать прогнозирование риска развития РС. Результаты исследования представляют интерес для различных областей медицинской науки и практического здравоохранения.

Положения, выносимые на защиту.

1. За период 2004-2024 гг. в РБ наблюдалось увеличение показателей заболеваемости и распространенности РС, что связано как с совершенствованием методологии диагностики заболевания, так и с истинным ростом числа больных. РС в РБ чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин, у жителей городов, чем сельских районов, у представителей европейской популяции по сравнению с азиатской.

2. Для большинства больных с РС в РБ характерно типичное течение заболевания, моносимптомный дебют в возрасте 20-34 лет; агрессивное течение РС наблюдается у 8,9% пациентов. За период 2016-2023 гг. отмечался рост числа больных РС, впервые признанных инвалидами, среди них преобладали женщины (67,1 %), лица трудоспособного возраста (84,7%).

3. Ожидаемая продолжительность жизни у больных РС достоверно ниже по сравнению с общей популяцией ($p < 0,05$). При РС риск преждевременной смерти повышен в 2 раза. В структуре причин смерти преобладают состояния, связанные непосредственно с РС и его осложнениями.

4. Полиморфные варианты генов *IL7R* (rs1494558, rs10624573 и rs6897932), *IL1R1* (rs2287047), *IL2RA* (rs12722580) и *IL10* (rs1800872) ассоциированы с риском развития РС.

Личный вклад автора.

Автор диссертационной работы самостоятельно провел анализ современного состояния проблемы, сформулировал цели и задачи исследования, разработал протокол исследования, обследования пациентов, включенных в исследование, подготовил печатные публикации и сообщений по теме диссертационного исследования. Автор самостоятельно провел статистический анализ полученных данных, осуществил интерпретацию результатов исследования.

Степень достоверности и апробация результатов.

Степень достоверности диссертационного исследования определяется клинико-инструментальным обследованием репрезентативной группы больных, соответствующих установленным критериям включения и исключения в исследование, использованием современных информативных методов диагностики РС в соответствии с современными рекомендациями. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом БГМУ (протокол № 6 от 19 октября 2022 г.). Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из результатов выполненного исследования.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры неврологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет г. Уфа, протокол № от 14 марта 2025 г., на заседании проблемной комиссии «Психиатрия, наркология и нервные болезни» протокол №2 от 24 марта 2025г.

Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов на следующих конференциях: Всероссийской научно-практической конференции «Новые аспекты патогенетической и симптоматической терапии РС и ЗСНОМ» (Ярославль, 2022 г.); межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Пермь, 2022 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания в неврологии: ранний старт – ключ к успеху» (Новосибирск, 2023г.); Всероссийской научно-практической конференции для практикующих врачей «Демиелинизирующие заболевания» (Москва, 2023г.); Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» (Москва, 2023г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и терапии демиелинизирующих заболеваний» (Оренбург, 2023 г.); 5-м конгрессе РОКИРС «РС и другие демиелинизирующие заболевания» (Уфа, 2023 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Перспективные направления диагностики и терапии демиелинизирующих заболеваний» (Ярославль, 2023 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания в неврологии» (Ростов-на-Дону, 2024); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы» (Москва, 2024г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Неврология: реалии и перспективы»

(Оренбург, 2024г.), Всероссийской научно-практической конференции «Новые направления диагностики и терапии демиелинизирующих заболеваний» (Ярославль, 2024г.).

Публикации по теме диссертации.

Основные материалы работы изложены в 23 публикациях, из них 13 в рецензируемых периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты исследования внедрены в работу неврологических отделений Республиканской клинической больницы (РКБ) им. Г.Г. Куватова, Клиники ФГБОУ ВО БГМУ, а также в процесс лекционного и практического обучения ординаторов, аспирантов, слушателей на кафедрах неврологии; нейрохирургии и медицинской реабилитации; медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ.

Дизайн и методология исследования.

Объектом исследования были больные с достоверным диагнозом РС, предметом исследования - ключевые клинико-эпидемиологические аспекты РС. Для установления и верификации диагноза РС использованы современные общепринятые критерии диагностики, включающие клинические и лабораторно-инструментальные показатели. У всех пациентов проводилась оценка клинико-демографических данных, анамнеза заболевания, семейного анамнеза, неврологического и соматического статуса, данных нейровизуализации.

Работа включала в себя описательное эпидемиологическое исследование РС в РБ, анализ основных клинических особенностей заболевания, их динамику и современные тенденции, а также исследование генетических факторов риска РС в популяции РБ.

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.

Структура и объём диссертации.

Диссертационное исследование изложено на 143 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 6 рисунками. Список литературы содержит 81 отечественных и 165 иностранных источников.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости содержание данной диссертационной работы соответствует Паспорту научной специальности: 3.1.24. «Неврология», предметная область исследования соответствует пункту: 4. Демиелинизирующие заболевания нервной системы (эпидемиология (распространенность и

заболеваемость, создание регистров), патогенез (молекулярная биология)) Паспорта научных специальностей ВАК Минобрнауки России (Медицинские науки).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика объектов исследования и методы исследования.

Работа проводилась на кафедре неврологии ФГБОУ ВО БГМУ на базе Республиканского центра (РЦ) РС РКБ им. Г.Г. Куватова (г. Уфа) с 2020 по 2024 гг. Исследование биологического материала проводилось в лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук».

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; наличие установленного диагноза РС в соответствии с критериями МакДональда 2017 г., Pozer С.М. et al., 1983 г; проживание на территории РБ не менее 5 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии невключения в исследование:* возраст моложе 18; отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Принимая во внимание, что основное число респондентов было включено в настоящее исследование до публикации новых пересмотренных критериев диагностики РС МакДональда 2017 г., результаты клинического и инструментального обследования были подвергнуты повторному анализу, за исключением умерших пациентов и тех, у кого наблюдалась грубая инвалидизация (EDSS >7.5 баллов), которым диагноз выставлялся клинически по критериям Pozer С.М. et al., 1983 г.

Всем пациентам не менее одного раза в течение года проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга с использованием МР-томографов с напряженностью магнитного поля в 1,5 Тл по унифицированному протоколу с контрастным усилением в стандартных дозировках.

За период с 2004 по 2024 гг. проанализирована информация о всех пациентах с установленным диагнозом достоверного РС, состоящих на учете в РЦ РС.

Распространенность РС рассчитывалась как число пациентов с достоверным диагнозом РС, проживающих на изучаемой территории, на 100 000 населения, заболеваемость - число новых выявленных пациентов в году, на 100 000 населения. Использовались данные о половозрастной структуре изучаемых популяций, полученные при Всероссийской переписи населения 2021 г. и данные Росстата за 2020-2024 гг.

Поскольку возраст и пол влияют на риск развития РС, для нивелирования влияния структуры популяции при сравнительных эпидемиологических исследованиях применяется

метод стандартизации показателей. В своей работе мы использовали стандартную международную европейскую популяцию [Waterhaus J. et al., 1976].

При выделении типа течения РС применяли определение Lublin F.D., Reingold S.C. (1996), включающих 4 основных варианта: ремиттирующий (РРС), вторично-прогрессирующий (ВПРС), первично-прогрессирующий (ППРС) и прогрессирующе-ремиттирующий (ПРРС). Выраженность неврологического дефицита оценивалась в соответствии с международными шкалами: шкала функциональных систем по Куртцке (ФС) и расширенная шкала инвалидизации EDSS [Kurtzke J.F., 1983]. Для оценки скорости нарастания неврологического дефицита рассчитывался «индекс прогрессирования» как отношение показателя ФС к длительности болезни в годах [Verjans E. et al., 1983].

Проанализирован агрессивный тип течения РС, требующий быстрого назначения высокоэффективных ПИТРС. Для определения БПРС и ВАРС использовали критерии, указанные в Клинических рекомендациях по РС (2022 г.). Длительность лечения больных РС ПИТРС была не менее 1 года.

Проведен анализ пациентов, которые за 5 и 10 лет заболевания стали нетрудоспособными, то есть им была определена I или II группа инвалидности. Контролем была группа пациентов с РС, которые за 5-10 лет заболевания не имели ограничений трудоспособности и группы инвалидности.

При изучении семейных случаев РС рассчитывался общий риск повторяемости (процент родственников с РС внутри исследуемой группы) и семейный риск повторяемости (процент семей пробандов, в которых имеется второй случай РС).

Изучены продолжительность жизни, смертность и ее причины у пациентов с РС. Причина смерти была определена на основании сведений о смерти, имеющиеся в РМИАС РБ или справке о смерти (форма №33), предоставленных родственниками. Исследование опирается на данные Российского статистического ежегодника, 2023 г., Демографического ежегодника России, 2023 г., Статистического сборника Башкортостанстата «Смертность населения РБ», Уфа, 2023 г.

Лабораторные методы исследования

Материалом для молекулярно-генетического исследования служили образцы ДНК, полученные из цельной венозной крови 227 здоровых добровольцев и 131 больного РС. Исследование выполнено на этнически однородной группе (татары, проживающие в РБ). Все лица контрольной группы и группы пациентов РС по этнической принадлежности являлись татарами. Для выяснения этнической принадлежности проводили индивидуальный опрос с уточнением национальности по обеим родительским линиям до 3-го поколения.

ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции из 8 мл цельной венозной крови. Генотипирование проводили при помощи полимеразной цепной

реакции (ПЦР) или ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) с использованием термоциклера T100™ (BioRad, США). Олигонуклеотидные праймеры подбирали с применением пакета программ DNASTar v. 5.05 и базы данных NCBI ([http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP)). Полученные в результате амплификации и рестрикции фрагменты разделяли при помощи электрофореза в 2%-ном агарозном геле и идентифицировали с помощью видеогельдокументирующей системы Mega-Bioprint 1100 (Vilber Lourmat, Франция).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2024 («Microsoft», США) и Statistica v.12 («StatSoft Inc.», США). В работе были использованы методы описательной и аналитической статистики. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Проверку распределения переменных на нормальность осуществляли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения значений переменных использованы непараметрические методы анализа данных (U-критерий Манна-Уитни). Сравнение относительных частот проводилось с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Результаты представлены в виде выборочного среднего (M) с указанием среднеквадратичного отклонения (SD) в случае нормального распределения или медианы (Me) с указанием первого и третьего квартилей (Q1, Q3).

Стандартизированные коэффициенты смертности (СКС) рассчитывали как отношение наблюдаемого к ожидаемому числу смертей. Ожидаемое число смертей рассчитывали исходя из показателей смертности населения РБ в зависимости от возраста, пола и периода наблюдения.

Для оценки выживаемости использовался метод Каплана-Мейера. При построении кривых выживаемости использовались данные о времени с момента постановки диагноза до смерти или до 01.01.2024 г. (для цензурированных данных). Использовались стандартные инструменты программы IBM SPSS Statistics. Значимость различий между группами оценивалась с помощью лог-рангового теста.

Для проверки соответствия генотипов и аллелей закону Харди-Вайнберга использовался χ^2 -критерий. Частоты генотипов и аллелей между группами анализировались с помощью точного критерия Фишера. Коррекцию множественных сравнений выполняли методом Бенджамини-Хохберга для снижения вероятности ошибки первого рода. Связь генотипов с заболеванием оценивалась через показатель отношения шансов (OR).

Мощность статистического анализа оценивалась с помощью программы Quanto. Для расчета объема выборки использовалась информация о распространенности РС в РБ, частотах минорных аллелей и мощности 80%. В анализе ассоциаций генетических вариантов использовался пакет SNPAssoc в R [González et al., 2007]. Для поиска сочетаний аллелей,

ассоциированных с заболеванием, использовался APSampler (версия 3.6.0) (<http://apsampler.sourceforge.net/>) [Favorov A.V. et al. 2005]. Коррекция множественных сравнений проводилась методом Бенджамини-Хохберга [Benjamini and Hochberg 1995]. Для выявления нелинейных взаимодействий между элементами комбинаций рассчитывался коэффициент синергии SF [Cortina-Borja M. et al., 2009].

Прогностические модели строились с использованием многофакторной логистической регрессии с пошаговым отбором переменных. Качество бинарной классификации оценивалось с помощью ROC-анализа, а для количественной интерпретации использовался показатель AUC.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Описательная эпидемиология.

В РБ на контрольный день 01.01.2024 на учете в РЦРС состоит 2624 пациентов с достоверным диагнозом РС: 1815 (69,2%) женщин и 809 (30,8%) мужчин (соотношение мужчины:женщины - 1:2,24).

Стандартизованный показатель распространенности РС по возрастной структуре населения (таблица 1) – 63,11 на 100 000 населения, что соответствует зоне высокого риска распространенности заболевания, у женщин распространенность была в 2 раза выше, чем у мужчин - 83,65 и 40,7 на 100 000 населения соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1. Распространенность РС на 100 000 населения в РБ

Показатель	Все (2624)	М (809)	Ж (1815)
Распространенность	65,37	42,99	85,13
Распространенность (стандартиз. ESP2013)	63,11	40,7	83,65

В 1989 г. распространенность РС в Башкирии была 28:100 000 населения (Бакиров А. Г.). В период с 1999 по 2004 г. усредненный стандартизованный показатель распространенности РС составлял 31,9 на 100 000 населения, что соответствовало зоне среднего риска развития РС, к которой относятся многие регионы России. В 2004 г женщин было - 466, мужчин - 244 (1,9:1), то есть наблюдается рост распространенности за счет женщин – увеличение в 3,9 раз, у мужчин распространенность выросла в 3,3 раза ($p < 0,05$).

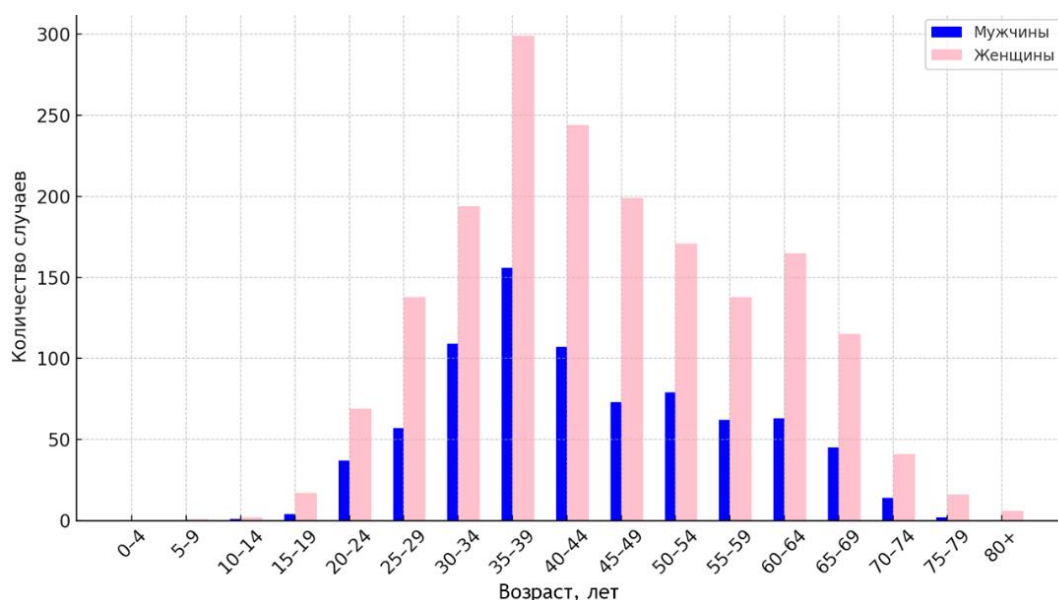


Рисунок 1. Распространенность РС у мужчин и женщин по возрасту

За последние два десятилетия наблюдается двухкратное увеличение показателя распространенности РС, что может быть следствием как истинного роста заболеваемости, так и совершенствования методов диагностики, способствующих более точному выявлению РС на начальных этапах заболевания и его мягких, доброкачественных форм. Совершенствование методов лечения и реабилитации, положительно влияющих на продолжительности жизни больных, могут также повышать частоту РС. Максимальное количество пациентов с РС (и мужчин, и женщин) зарегистрировано в возрасте 35-39 лет (рисунок 1).

Полученные результаты соответствуют данным по эпидемиологии РС в России, где показатели распространенности РС варьируют от 10 до 80 случаев на 100 000 человек в зависимости от региона и этнической принадлежности населения. В масштабах страны также наблюдается увеличение соотношения женщин и мужчин, увеличение заболеваемости РС, в основном, у молодых женщин [Бойко А.Н., 2020].

Показатели распространенности рассеянного склероза в различных районах РБ

В РБ заболевание распространено неравномерно (рисунок 2). Большинство территорий относится к зонам низкого и среднего риска РС – 35 районов (57,3%), в зону высокого риска относятся, в основном, районы с крупными промышленными городами -26 (42,6%).

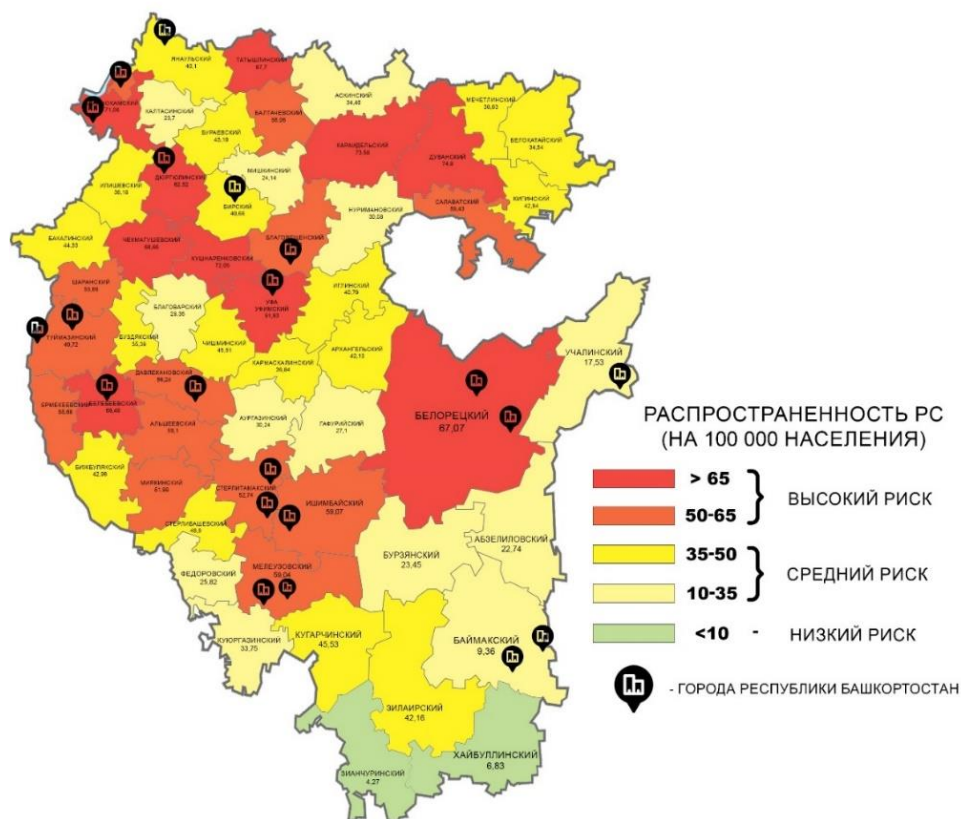


Рисунок 2. Распространенность РС в РБ

В РБ распространенность РС в городах с развитой промышленностью (73,23:100 000 – 2043 пациента) статистически значимо выше, чем в сельских районах (38,89 : 100 000-521) (χ^2 - 171,79, $p < 0,001$), что может указывать на роль экотоксикантов в развитии РС [Бахтиярова К.З., Гончарова З.А., 2014].

Среди европейцев (русские и в незначительном количестве мордва, марийцы) распространенность статистически значимо выше - 74,3:100 000, чем в азиатской популяции (башкиры и татары) - 61,1: 100 000 ($p < 0,01$). Районы с преимущественно башкирским и татарским населением определены согласно данным Всероссийской переписи населения. Распространенность РС в районах с преимущественно башкирским населением статистически значимо меньше, чем в районах с преимущественно татарским населением, что вероятно отражает генетические различия у этих, во многом близких, народов.

Ранее при анализе частоты РС у тюркских народов (чувашей, татар)[Хабилов Ф.А. и др., 2020], коми и коми-пермяков [Желнин А.В., 2001; Шучалин О.Г., 2003], якутов [Минунова А.Р., 2007] и у представителей Северной Кавказской группы (черкесов, чеченцев и дагестанцев) [Гусев Е.И. и др., 2004], были выявлены более низкие показатели, чем у русских, проживающих на тех же территориях.

Усредненный за 5 лет стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости РС составил 3,3 случая на 100 000 населения, достоверно выше у женщин молодого возраста ($p < 0,05$). В 2004 г. заболеваемость РС была 1,5:100 000, то есть наблюдается увеличение заболеваемости в 2 раза за последние 20 лет.

Максимальная заболеваемость наблюдалась в возрасте 20-34 лет и несколько ниже в возрасте 30-39 лет (рисунок 3).

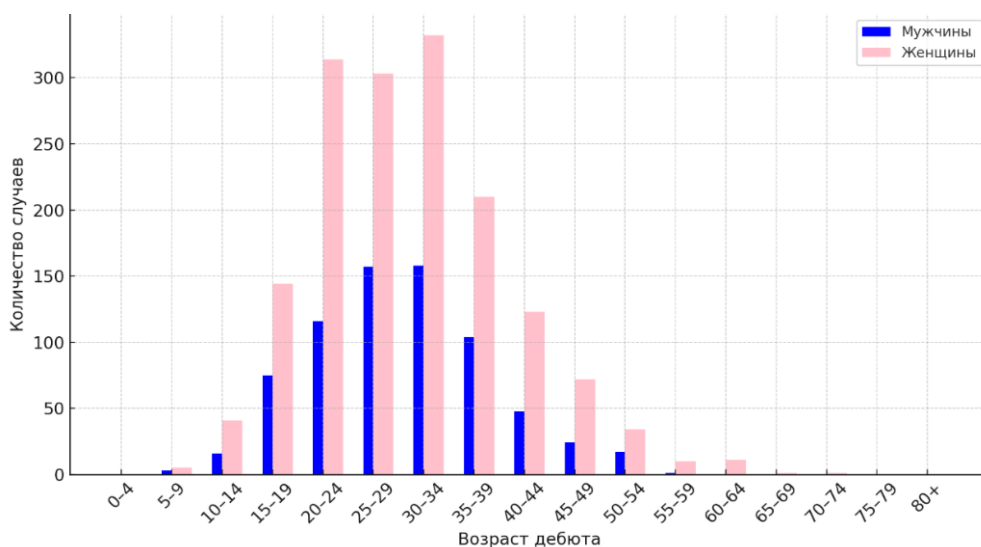


Рисунок 3. Возрастная структура заболеваемости РС

Клинические особенности больных РС

В структуре вариантов дебюта РС значительную долю составляют моносимптомные клинические проявления (86,6%), наиболее распространены чувствительные (24,8%) и зрительные (23,6%) нарушения. У женщин достоверно чаще, чем у мужчин, наблюдались зрительные (24,84% против 20,66%; $\chi^2 = 5,03$, $p = 0,03$) и чувствительные симптомы (26,11% против 21,70%; $\chi^2 = 5,35$, $p = 0,02$), тогда как у мужчин чаще наблюдались пирамидные (19,20% против 15,50%; $\chi^2 = 4,92$, $p = 0,0266$) и стволовые нарушения (12,31% против 7,71%; $\chi^2 = 13,34$, $p = 0,0002$). Зрительные и чувствительные симптомы в дебюте характерны для более благоприятного течения РС, чем пирамидные, что может быть связано с более поздним развитием аксональной дегенерации. РРС наблюдается у 1267 (48,3%) пациентов, ВПРС - у 1144 (43,6%), ППРС - у 213 (8,1%), что соответствует данным других авторов [Гончарова З.А., 2006].

Выявлено 65 больных, имеющих родственников с РС в 46 семьях (два больных РС в семье и более), что составляет 2,5% от общего числа больных в РБ. Отмечается увеличение числа семейных случаев в популяции РБ по сравнению с результатами ранее проведенных исследований [Бахтиярова К.З., 2004]. Соотношение женщин и мужчин в семейных случаях РС - 2,9:1, что соответствует данным литературы и не противоречит гендерным различиям в группе спорадического РС. Общий риск повторяемости - 2,5%, семейный риск повторяемости - 1,75%.

Наблюдалась передача РС как по вертикали (мать-дочь, сын, отец-дочь,сын), так и по горизонтали (братья, сестры). Представленные данные не позволяют решить вопрос о типе наследования, однако они согласуются с данными других исследователей, свидетельствующими о том, что в семьях с наличием РС повышенный риск имеется у сестер и братьев [Гусев Е.И. и др., 2004].

Агрессивный РС

Примерно 4-15% пациентов с РС имеют агрессивное течение заболевания. В настоящее время к агрессивному РС принято относить быстропрогрессирующий РС (БПРС), высокоактивный РС (ВАРС) и злокачественный РС [Freedman M., et al., 2016]. В 2022-2024 г. случаев злокачественного РС в РБ не наблюдалось.

БПРС и ВАРС диагностированы у 8,9 % пациентов от общего числа пациентов, что совпадает с данными других авторов [Захарова М.Н. и соавт., 2018г.]. В обеих группах преобладают женщины. Для данных групп характерны большая скорость прогрессирования, чем при типичном РС ($p < 0,05$). БПРС с 2 инвалидизирующими обострениями за год без применения ПИТРС наблюдался у 13 из 2670 пациентов (0,48%).

Отдельно проанализирована группа пациентов, у которых была активность на МРТ и 1 или 2 неинвалидизирующих обострения за год, которые не подходили под определение ни ВАРС, ни БПРС согласно Клиническим рекомендациям по РС (2022 г.), но, учитывая частоту обострений и активность на МРТ, им была назначена терапия ПИТРС методом индукции. В этой группе пациентов было 86 человек (3,2%), среди которых 57 женщин и 29 мужчин (1,9:1).

Пациентов 1 и 2 групп можно объединить и рассматривать их заболевание как БПРС, учитывая отсутствие применения ПИТРС в анамнезе (3,7 % от общей популяции больных РС). Очаги демиелинизации на МРТ наблюдались, помимо головного мозга, в шейном или грудном отделах спинного мозга у всех пациентов, у 86%- накапливающие контраст.

Пациентов, соответствовавшим критериям определения ВАРС, было 138 человек из 2624 пациентов (5,25 %), среди них было 96 женщин и 42 мужчин (2,3:1). В этих группах не получено достоверных различий по возрасту дебюта, длительности заболевания и оценке по шкале инвалидизации EDSS ($p > 0,05$). В группе быстропрогрессирующего РС достоверно выше была скорость прогрессирования ($p = 0,001$).

Некоторые исследователи считают РС агрессивным, принимая во внимание только значение показателя EDSS, равное 6 баллам, набранным в течение 5 лет от начала заболевания [Ellenberger D. et al., 2020]. Другие исследователи определяют его, когда инвалидизация по шкале EDSS превышает 6 баллов в течение 10 лет после начала заболевания [Tintore M. et al., 2020]. Полученные данные показывают, что за 10 лет заболевания инвалидами II или I группы (нетрудоспособные пациенты) стали 268 человек, что составляет 10 % всех пациентов с РС, что соответствует частоте агрессивного РС в популяции. Среди них 173 женщины и 95 мужчин (1,8:1).

Пациентов, ставших инвалидами I или II группы за 5 лет заболевания, было 161 (6 % от всех пациентов), 105 женщин и 56 мужчин. Признаки нарушения моторных или мозжечковых функций были у всех в дебюте, скорость прогрессирования заболевания была достоверно выше в этой группе ($p<0,05$). Среди пациентов с инвалидизацией в течение 5 лет заболевания значимо преобладали мужчины, что позволяет рассматривать мужской пол как фактор, предрасполагающий к развитию агрессивного РС.

Имеются сведения, что пациенты с дебютом заболевания после 40 лет достигают рубежей инвалидности быстрее, чем те, у кого дебют начался после двадцати лет, у них выше риски прогрессирования заболевания и меньше вероятность рецидивов [Ruggieri S. et al., 2018]. Средний возраст дебюта заболевания у больных с РС с определенной нетрудоспособностью был выше, чем в группе контроля ($p<0,05$).

РС является одной из основных причин стойкой утраты трудоспособности у лиц молодого и среднего возраста среди неврологических заболеваний. Анализ инвалидности выявил, что 1814 (69,1%) человек не были признаны инвалидами, у 402 (15,3%) человек была III группа инвалидности, остальные имели II и I группы, то есть были нетрудоспособными – 274 (10,4%) и 134 (5,1%) человек соответственно. Таким образом, у 810 пациентов (30,9%) наблюдалась утрата трудоспособности.

Впервые признаются инвалидами (ВПИ) в среднем 3,4 % пациентов в год. За исследуемый период в преобладающем большинстве случаев больным РС устанавливалась III группа инвалидности. Изучение структуры первичной инвалидности вследствие РС показало, что наибольший удельный вес составляли лица трудоспособного возраста, в среднем 85 % за 2021-2023г.г., что свидетельствует о высокой социальной значимости заболевания.

Продолжительность жизни больных с РС

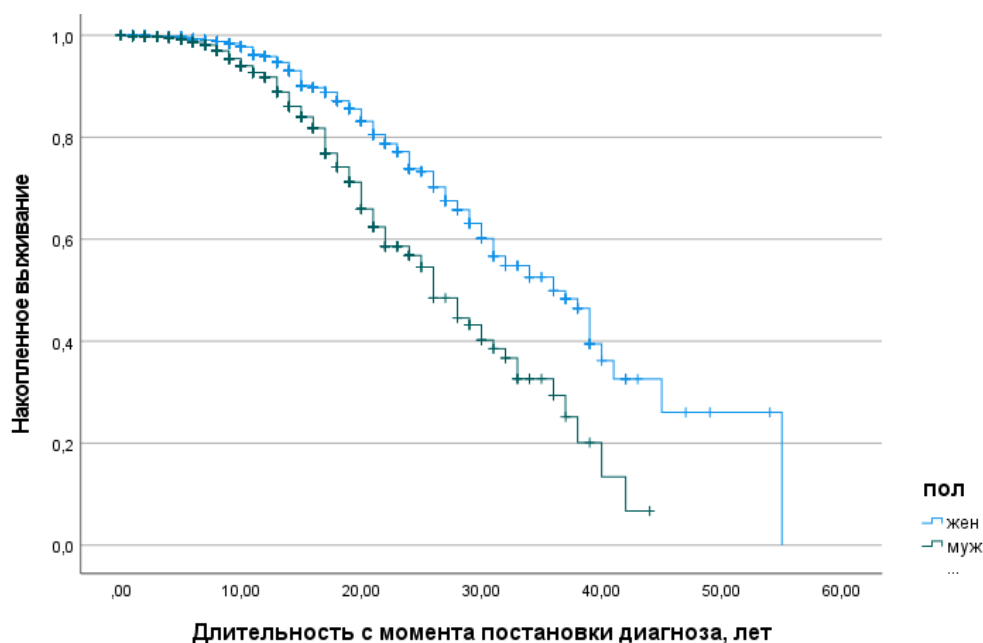
Средняя продолжительность жизни пациентов с РС в РБ составляет $52,62 \pm 11,53$ года, что сопоставимо с общероссийскими данными 2006 г. [Завалишин И.А., 2014], но значительно меньше, чем в других странах. Учитывая среднюю продолжительность жизни в РБ в общей популяции – 71,7 года, пациенты с РС живут в среднем на 19,1 лет меньше.

Длительность заболевания до смерти в среднем составляет $18,19 \pm 8,89$ лет, у мужчин достоверно меньше, чем у женщин ($U=9179,00$; $p=0,03$). Возраст дебюта достоверно не различался по полу ($U=9781,00$; $p=0,16$).

У женщин минимальный возраст дожития зафиксирован в 20,9 лет (пациентка умерла в 2020г. через 1 месяц после родов от новой коронавирусной инфекции COVID-19), максимальный – в 77 лет. У мужчин данные показатели составили - 26 лет и 73 года соответственно. Возраст смерти достоверно не отличался у мужчин и женщин ($U=10497,5$; $p=0,66$).

СКС у пациентов с РС в РБ составил 1,92 (95% ДИ: 1,65-2,19), у женщин - 2,17 (95% ДИ: 1,76-2,57), у мужчин - 1,66 (95% ДИ: 1,29-2,01), что свидетельствует о почти двукратном превышении смертности среди пациентов по сравнению с общей популяцией.

Анализ выживаемости с использованием метода Каплана - Майера показал, что у пациентов с РС в РБ наблюдается постепенное снижение вероятности выживания, через 32 года после постановки диагноза вероятность выживания составляет 50 % (медиана времени выживания 32 года, 95 % ДИ: 29,02–34,98), а через 50–60 лет приближается к нулю. Среднее время выживания было 33,35 года (95 % ДИ: 31,38–35,33). График Каплана-Мейера демонстрирует значительные различия в выживаемости пациентов с РС в зависимости от пола. Медианное время выживания у женщин - 36 лет (95 % ДИ: 32,30–39,70) достоверно больше на 8,7 лет, чем у мужчин (медианное - 26 лет (95 % ДИ: 23,20–28,80)) (рисунок 4). В то же время, средняя продолжительность жизни женщин в популяции РБ выше, чем у мужчин на 11,53 лет (у



женщин – 77,60 лет; у мужчин – 67,07 лет).

Рисунок 4. Выживаемость больных РС в РБ у мужчин и женщин.

Подробный анализ смертности пациентов с РС в РБ, проведенный за последние 5 лет, показал, что за этот период умерло 193 пациента, из них 112 женщин и 81 мужчин (м:ж – 1:1,4). Более низкое соотношение по полу среди умерших по сравнению с данными регистра (1:2,3) может быть следствием того, что с возрастом в общей популяции увеличивается смертность у мужчин и большая продолжительность жизни наблюдается у женщин. В целом, за последние 5 лет общая смертность остается стабильной, даже учитывая период пандемии COVID-19. Усредненный пятилетний показатель смертности при РС в РБ составил 0,94 случаев на 100 000 населения при смертности в общей популяции РБ – 1169,8 на 100 000 населения. Полученные

сведения согласуются с данными литературы, где отмечается, что за последние 50 лет уровень смертности при РС по сравнению с общей популяцией не изменился [Smyrke N. et al., 2022].

Наибольшая смертность регистрируется в возрасте 55 - 59 лет, частота смерти у женщин в этом возрасте выше, чем у мужчин, но различие не достигает статистической значимости ($p=0,056$). Смертность у молодых мужчин в возрасте 30 - 39 лет достоверно выше из-за суицидов, несчастных случаев и травм ($p<0,05$).

Достоверно известно об определенной при жизни группе нетрудоспособности у 242 (81,2 %) умерших пациентов. Инвалидами I группы, то есть нуждающимися в постороннем уходе, было 122 пациента (44 %), II группу инвалидности имели 79 (28 %) человек, ограниченно трудоспособны (III группа инвалидности) были 41 (15 %) больных РС. Не имели группу инвалидности пациенты с РРС, умершие от травм и несчастных случаев, суицидов и острой хирургической патологии.

Структура смертности при РС

Проанализированы причины смерти у 297 пациентов с РС, используя базу данных Республиканской медико-информационной аналитической системы РБ (таблица 2). Заключительный посмертный диагноз РС выставлен 131 (45%) пациентам. Установленные участковыми терапевтами 90 (31%) глубоко инвалидизированным пациентам такие посмертные диагнозы, как легочно-сердечная недостаточность, острая респираторная недостаточность, отек легких и отек мозга, наиболее вероятно, были обусловлены РС и не в полной мере отражают причины смерти пациентов.

Таким образом, непосредственной причиной смерти РС был у 221 (76 %) пациентов. Указанные у 16 (5 %) пациентов гипостатическая пневмония и у 5 (1,7 %) пациентов острая и хроническая почечная недостаточность также являются непосредственной причиной смерти, обусловленной РС, а именно прогрессирующей инвалидизацией и обездвиженностью.

Таблица 2. Причины смерти пациентов с РС.

Структура смертности	Количество (%)	За весь период
Всего	193(100)	297
РС (МКБ-10: G35, A00-B99, J00-J99)	140(72,6)	220
Злокачественные новообразования (МКБ-10: C00-D09)	12(6,2)	24
COVID-2019 (МКБ-10: U07.1)	8(4,2)	9
Суициды (МКБ-10: X71-83)	9(4,7)	10
Инсульт (МКБ-10: I20-I25, I60-I69, I71)	3(1,6)	7

Другие причины (почечная, печеночная недостаточность, язва желудка осложненная, панкреонекроз) (МКБ-10: K70-77, I26-I41)	21(10,9)	27
--	----------	----

От рака различных локализаций умерло за период с 2011 г. по 2023 г. 15 человек - 5 % (12 женщин и 3 мужчин). Онкологическая патология у всех диагностирована на фоне РС. Инфекции по-прежнему играют значительную роль в смертности от РС, что определяет необходимость совершенствования стратегий их профилактики в данной группе пациентов.

У 6 человек развился геморрагический инсульт на фоне гипертонической болезни, у 1 мужчины - атеротромботический ишемический инсульт. Воспалительные и аутоиммунные процессы являются ключевыми в патогенезе как РС, так и эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе цереброваскулярной патологии.

Средний возраст на момент смерти у пациентов, умерших от причин, связанных с РС (220 пациентов), составил 53,7 лет, в остальных случаях (77 пациентов) – 49,4 года ($p = 0,001$). Пациенты первой группы не имели различий в возрасте дебюта по сравнению с теми, кто умер от причин, не связанных с РС. Сопутствующие заболевания, как правило, способствуют более быстрой инвалидизации пациентов и, как следствие, уменьшению продолжительности жизни.

Средний возраст на момент суицида у пациентов с РС был $39,30 \pm 10,56$ лет, длительность заболевания - $9,30 \pm 5,17$ лет. Все пациенты не обращались к психиатру по поводу депрессии и не получали специфическую терапию. Значительное преобладание мужчин, вероятно, является следствием гендерных особенностей восприятия болезни мужчинами, в связи с чем они тяжелее переносят перспективу инвалидизации.

Внедрение ПИТРС значительно увеличили продолжительность жизни людей с РС, особенно в случае их раннего назначения. В нашей когорте пациенты принимали, в основном, препараты 1 линии, начиная с 2008 г.

Генетические предикторы развития РС

В группе пациентов с РС (247 человек, 114 русских, 98 татар, 35 башкир) и 1271 практически здорового человека (448 русских, 642 татар, 181 башкир) без признаков РС и других аутоиммунных или нейродегенеративных заболеваний, обнаружено, что повышенная вероятность заболевания связана с полиморфными вариантами *IL1R1* rs2287047 (рецессивная модель, $OR=2.2$, $P_{FDR}=0.022$), *IL7R* rs1494558 (лог-аддитивная модель, $OR=1.49$, $P_{FDR}=0.003$) и генотипом *IL2RA* rs12722580*I/D (кодминантная модель, $OR=1.67$, $P_{FDR}=0.03$). Напротив, сниженный риск ассоциирован с вариантами *IL10* rs1800872 (рецессивная модель, $OR=0.38$, $P_{FDR}=0.044$), *IL7R* rs10624573 (доминантная модель, $OR=0.67$, $P_{FDR}=0.022$), *IL7R* rs6897932 (рецессивная модель, $OR=0.21$, $P_{FDR}=0.008$) и генотипом *IL2RA* rs12722580* D/D (кодминантная модель, $OR=0.78$, $P_{FDR}=0.03$).

С помощью программы APSampler, использующей метод Монте-Карло на основе марковских цепей, проведен анализ возможных комбинаций генетических вариантов, ассоциированных с риском развития и прогрессирования РС. В составах комбинаций, связанных с высоким риском РС, чаще всего встречались генотипы и аллели *IL12B* rs3212227, *IL7R* rs6897932, *IL7R* rs1494558, *IL2RA* rs1570538, *IL2* rs2069772, *IL10* rs1800872, *IL6* rs1800796 и *IL1R1* rs2287047. Наиболее высокий риск развития РС выявлен у носителей комбинаций *IL7RA* rs6897932*T, *IL7R* rs1494558*T, *IL2RA* rs1570538*T и *IL1R1* rs2287047*T ($OR=7.73$, $P_{FDR}=0.041$) и *IL7RA* rs6897932*T, *IL7R* rs1494558*T/T и *IL6* rs1800796*G ($OR=7.48$, $P_{FDR}=0.020$). Степень риска и эффект отдельных аллелей зависели от сочетания с другими генетическими компонентами. Анализ нелинейных взаимодействий выявил наиболее значимые синергетические эффекты для пар *IL7R* rs1494558*T + *IL7R* rs6897932*T ($SF=4.62$, $95\%CI_{SF}$ 2.12-10.04, $Z=3.87$, $P=1.1 \times 10^{-4}$) и *IL1R1* rs2287047*C + *IL12B* rs3212227*C ($SF=3.72$, $95\%CI_{SF}$ 1.02-13.63, $Z=-1.98$, $P=0.047$).

На основе многофакторного логистического анализа с пошаговым включением наиболее значимых предикторов, среди которых были выявленные полиморфные варианты и их сочетания с высокими значениями SF, была построена прогностическая модель риска развития РС. Согласно данным ROC-анализа, эта модель продемонстрировала высокую предсказательную точность ($AUC = 0.7$, $\chi^2=24.35$, $P=6.8 \times 10^{-5}$). Дополнительно проведён анализ генетических сочетаний, связанных с прогрессированием заболевания. Чаще всего в этих сочетаниях встречались *IL12B* rs3212227 и *IL7R* rs1494558, однако после корректировки на множественные сравнения статистическая значимость выявленных ассоциаций снижалась. Наиболее выраженные синергетические эффекты отмечены для взаимодействий *IL12B* rs3212227*A и *IL7R* rs1494558*T/C ($SF=36.05$, $95\%CI_{SF}$ 1.09-1190.14, $Z=2.01$, $P=0.045$), а также, на уровне тенденции, для взаимодействий *IL1R1* rs2287047*C/C и *IL2RA* rs12722580*D ($SF=0.17$, $95\%CI_{SF}$ 0.02-1.34, $Z=-1.68$, $P=0.092$). Была построена прогностическая модель прогрессирования РС, показавшая достаточно высокую точность ($AUC = 0.7$, $P=0.001$).

Таким образом, выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов *IL7R* (rs1494558, rs10624573 и rs6897932), *IL1R1* (rs2287047), *IL2RA* (rs12722580) и *IL10* (rs1800872) с риском развития рассеянного склероза (РС). Также обнаружены сочетания (*IL7R* rs1494558*T + *IL7R* rs6897932*T, *IL1R1* rs2287047*C + *IL12B* rs3212227*C и *IL7R* rs1494558*T/C + *IL12B* rs3212227*A), обладающие синергетическим эффектом, и созданы предиктивные модели риска развития и прогрессирования РС с высокой прогностической значимостью.

ВЫВОДЫ

1. Республика Башкортостан относится к зоне высокого риска развития РС. Распространенность за последние 20 лет выросла вдвое (с 31,9 случаев на 100 тыс. в 2004 г до 63,1 на 100 тыс. в 2024 г.), она выше среди городского населения (73,2 на 100 тыс.) по сравнению

с сельским (38,8 на 100 тыс.), у женщин - 83,7:100 тыс. по сравнению с мужчинами - 40,7 на 100 тыс., в европейской популяции (74,3: 100 тыс.) по сравнению с азиатской (61,1: 100 тыс.), $p < 0,05$. За период 2004 - 2024 гг. отмечается рост заболеваемости РС в РБ с 1,5: 100 тыс. до 3,3: 100 тыс. с пиком в возрасте 20-34 лет, преимущественно за счет молодых женщин, что обусловлено как улучшением диагностики, созданием популяционного регистра больных с РС, так и истинным увеличением числа пациентов.

2. У больных РС в РБ преобладает типичное течение (ремиттирующее и вторично-прогрессирующее); первично-прогрессирующее течение отмечено у 8,1 % обследованных больных, быстропрогрессирующий и высокоактивный РС - у 8,9%. Наиболее частыми клиническими проявлениями дебюта РС являются оптический неврит (23,6%), сенсорные (24,8%), пирамидные (19,2%) и мозжечковые (12,0%) нарушения. Уровень первичной инвалидности с 2016 г. до 2024 г вырос с 0,14 до 0,23 на 10 000 населения с преобладанием лиц трудоспособного возраста и молодых женщин (18-44 года).

3. Общий показатель СКС среди пациентов с РС в РБ составляет 1,92 (95% ДИ: 1,65-2,19), что примерно в 2 раза выше по сравнению с общей популяцией. В более чем 70 % случаев причина смерти может быть связана с РС и его осложнениями. Ожидаемая продолжительность жизни больных РС короче в среднем на 19 лет по сравнению с общей популяцией. Медиана выживаемости пациентов с РС составляет 32 года после установки диагноза, она ниже у мужчин, чем у женщин ($p < 0,05$).

4. Повышенная вероятность РС связана с полиморфными вариантами генов *IL1R1* rs2287047 (рецессивная модель, OR=2,2, $P_{FDR}=0,022$), *IL7R* rs1494558 (лог-аддитивная модель, OR=1.49, $P_{FDR}=0.003$) и генотипом *IL2RA* rs12722580*I/D (кододоминантная модель, OR=1.67, $P_{FDR}=0.03$). Сниженный риск РС ассоциирован с вариантами *IL10* rs1800872 (рецессивная модель, OR=0.38, $P_{FDR}=0.044$), *IL7R* rs10624573 (доминантная модель, OR=0.67, $P_{FDR}=0.022$), *IL7R* rs6897932 (рецессивная модель, OR=0.21, $P_{FDR}=0.008$) и генотипом *IL2RA* rs12722580* D/D (кододоминантная модель, OR=0.78, $P_{FDR}=0.03$). Выявлены сочетания (*IL7R* rs1494558*T + *IL7R* rs6897932*T, *IL1R1* rs2287047*C + *IL12B* rs3212227*C и *IL7R* rs1494558*T/C + *IL12B* rs3212227*A), обладающие синергетическим эффектом, и созданы предиктивные модели риска развития и прогрессирования РС с достаточно высокой прогностической значимостью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании медико-социальной помощи пациентам с РС на уровне региона необходимо учитывать тенденцию к росту числа пациентов с данным заболеванием и частоты их инвалидизации, которая наблюдается в последние годы.

2. Для оптимизации диагностики и ведения пациентов с РС врачам-неврологам необходимо принимать во внимание, что пик заболеваемости приходится на 20-34 года, он чаще наблюдается у лиц женского пола, европейской популяции и у проживающих в городах, но протекает тяжелее у мужчин.

3. Учитывая высокую коморбидность РС и повышенный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, суицидов, инфекций и онкологических заболеваний, целесообразно формировать индивидуальные программы наблюдения и лечения таких пациентов.

4. При оценке риска развития РС необходимо учитывать наличие полиморфных вариантов генов *IL7R* (rs1494558, rs10624573 и rs6897932), *IL1R1* (rs2287047), *IL2RA* (rs12722580) и *IL10* (rs1800872).

Список работ, опубликованных по теме исследования:

1. Лютов О.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.
2. Лютов О.В. Результаты 10-летнего опыта работы регионального центра рассеянного склероза / К.З. Бахтиярова, Т.Р. Галиуллин, О.В. Лютов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5 (вып. 2). – С. 32–33.
3. Лютов О.В. Клинический случай острого геморрагического лейкоэнцефалита / Т.Р. Галиуллин, Л.Р. Шарафутдинова, Э.Н. Хасанова, О.В. Лютов и др. // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 7. – С. 163–166.
4. Лютов О.В. AQP4-IGG серопозитивный оптиконейромиелит в Республике Башкортостан / К.З. Бахтиярова, Т.Р. Галиуллин, О.В. Лютов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 7 (вып. 2). – С. 108–109.
5. Лютов О.В. Проспективное 20-летнее клинико-генетическое исследование рассеянного склероза в Республике Башкортостан / Т.Р. Галиуллин, К.З. Бахтиярова, О.В. Лютов и др. // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, № 5. – С. 58–64.
6. Лютов О.В. Рассеянный склероз у детей в Республике Башкортостан / Н.Ф. Утягулова, Т.Р. Галиуллин, О.В. Лютов и др. // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, № 5. – С. 76–78.
7. Лютов О.В. Высокоактивный рассеянный склероз в Республике Башкортостан / О.В. Лютов, К.З. Бахтиярова, И.Д. Талипова // Неврологические чтения в Перми: Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 27–29 октября 2022 года. – Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2022. – С. 115–117.
8. Лютов О.В. Цифровые технологии в оценке неврологического статуса / М.А. Кутлубаев, И.А. Мустафина, О.В. Лютов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 6. – С. 129–134.
9. Лютов О.В. Рассеянный склероз с эпизодом шизофреноподобного синдрома / У.Ш. Кузьмина, А.В. Тухватуллин, О.В. Лютов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 4. – С. 120–124.
10. Лютов О.В. Рассеянный склероз в Республике Башкортостан: популяционно-специфические генетические предикторы и результаты 20-летнего клинического наблюдения / Я.Р. Тимашева, Т.Р. Насибуллин, О.В. Лютов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 7 (вып. 2). – С. 34–42.
11. Лютов О.В. Терапия ПИТРС 2-й линии у педиатрических пациентов / Н.Ф. Ахметгалеева, Э.М. Яушева, О.В. Лютов и др. // Тезисы 5-го Конгресса по рассеянному склерозу и другим демиелинизирующим заболеваниям (Уфа, 28–30 сентября 2023 г.). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – Т. 123, № 7 2. – С. 136–180.

12. Лютов О.В. Опыт применения алемтузумаба при агрессивном рассеянном склерозе / К.З. Бахтиярова, О.В. Заплахова, О.В. Лютов и др. // Тезисы 5-го Конгресса по рассеянному склерозу и другим демиелинизирующим заболеваниям (Уфа, 28–30 сентября 2023 г.). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – Т. 123, № 7 2. – С. 136 180.
13. Лютов О.В. Эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза в Республике Башкортостан / К.З. Бахтиярова, О.В. Лютов, И.Д. Талипова и др. // Тезисы 5-го Конгресса по рассеянному склерозу и другим демиелинизирующим заболеваниям (Уфа, 28–30 сентября 2023 г.). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – Т. 123, № 7 2. – С. 136 180.
14. Лютов О.В. Рассеянный склероз в позднем возрасте / К.З. Бахтиярова, И.Д. Талипова, О.В. Лютов и др. // Тезисы 5-го Конгресса по рассеянному склерозу и другим демиелинизирующим заболеваниям (Уфа, 28–30 сентября 2023 г.). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – Т. 123, № 7-2. – С. 136 180.
15. Лютов О.В. Заболеваемость серопозитивным оптиконеуромиелиитом в Республике Башкортостан / Я.А. Саитова, И.Д. Талипова, О.В. Лютов и др. // Тезисы 5-го Конгресса по рассеянному склерозу и другим демиелинизирующим заболеваниям (Уфа, 28–30 сентября 2023 г.). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – Т. 123, № 7 2. – С. 136 180.
16. Лютов О.В. Клинический случай COVID-ассоциированной энцефалопатии у пациента с рассеянным склерозом / У.Ш. Кузьмина, А.В. Тухватуллин, О.В. Лютов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 4. – С. 159–163.
17. Лютов О.В. Анализ первичной инвалидности вследствие рассеянного склероза среди взрослого населения Республики Башкортостан за период 2021–2023 гг. / Е.В. Сафронова, И.Ф. Муханова, О.В. Лютов и др. // Медико-социальные проблемы инвалидности. – 2024. – № 4. – С. 73–80.
18. Лютов О.В. Ретроспективный анализ детского рассеянного склероза в Республике Башкортостан / Н.Ф. Ахметгалеева, О.В. Лютов, К.З. Бахтиярова // Неврологический вестник. – 2024. – Т. LVI, № 4. – С. 385–394.
19. Лютов О.В. Острый рассеянный энцефаломиелит у детей: клиника, диагностика, исходы / Н.Ф. Ахметгалеева, О.В. Лютов, К.З. Бахтиярова // Практическая медицина. – 2024. – Т. 22, № 6. – С. 29–36.
20. Лютов О.В. Агрессивный рассеянный склероз в Республике Башкортостан / К. З. Бахтиярова, У. Ш. Кузьмина, О. В. Лютов и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2025. – Т. 17, № 1. – С. 10-15.
21. Лютов О. В. Рассеянный склероз у пациентов среднего и пожилого возраста / О. В. Лютов, У. Ш. Кузьмина, И. Д. Талипова и др. // Неврологический вестник. – 2025. – Т. 57, № 2. – С. 160-169.
22. Лютов О.В. Анализ причин смертности у пациентов с рассеянным склерозом / К.З. Бахтиярова, О.В. Лютов, И.Д. Талипова и др. // Тезисы Всероссийской конференции с международным участием «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы» (VI конгресс РОКИРС) 2—4 октября 2025 г. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2025. – 125, № 7-2. – С.101-101.
23. Лютов О. В. Влияние рассеянного склероза на продолжительность жизни (обзор литературы) / О. В. Лютов, У. Ш. Кузьмина, М.А. Кутлубаев и др. // Неврологический вестник. – 2025. – Т. 57, № 4. (в печати)

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- БПРС - Быстро прогрессирующий РС (БПРС)
- ВАРС- высокоактивный рассеянный склероз
- ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
- ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
- ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз
- ПРРС-прогрессирующе-ремиттирующий рассеянный склероз
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РБ – Республика Башкортостан
- РРС-ремиттирующий рассеянный склероз
- РКБ- Республиканская клиническая больница
- РМИАС РБ – Республиканская медицинская информационно-аналитическая система Республики Башкортостан
- РС – рассеянный склероз
- РЦРС- республиканский центр рассеянного склероза
- СКС – стандартизированный коэффициент смертности
- ФКУ ГБ МСЭ – Федеральное казенное учреждение «Главное бюро медико-социальной экспертизы»
- EDSS – Expanded Disability Status Scale (расширенная шкала оценки инвалидизации)