



УДК 616.127-004

Т.Р. ГАЛИУЛЛИН¹, К.З. БАХТИЯРОВА¹, О.В. ЗАПЛАХОВА¹, Н.Ф. УТЯГУЛОВА¹, И.А. ТУКТАРОВА²,
О.В. ЛЮТОВ¹, Я.Р. ТИМАСHEVA^{1,2}

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

²Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа

Перспективное 20-летнее клинико-генетическое исследование рассеянного склероза в Республике Башкортостан

Контактная информация:

Галиуллин Тимур Рифович — аспирант кафедры неврологии

Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: +7-962-547-41-07, e-mail: trgaliullin@mail.ru

Цель работы состояла в анализе данных 20-летнего клинико-генетического наблюдения за 247 пациентами с рассеянным склерозом (РС), состоящими на учете в Республиканском центре РС.

Материал и методы. В исследование были включены неродственные между собой пациенты с достоверным диагнозом РС из регистра Республиканского центра РС и представители контрольной группы, соответствующие группе больных по возрасту, полу и этнической принадлежности. ДНК выделяли из венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили методом ПЦР и ПЦР-ПДРФ. Различия по количественным признакам между группами оценивали с помощью критерия Манна — Уитни (U-тест), для сравнения частот генотипов и аллелей в группах больных и контроля использовали двусторонний критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В группу из 247 пациентов, включенных в клинико-генетическое исследование в 2000 г., вошли 123 (49,8%) русских, 98 (39,7%) татар, 26 (10,5%) башкир. Соотношение женщин и мужчин составило 2:1 (166:81). В группе башкир по сравнению с другими чаще наблюдался полисимптомный дебют с преобладанием двигательных нарушений. На момент включения в исследование скорость прогрессирования в группе башкир была статистически значимо выше, чем в группе русских, и незначимо выше, чем в группе татар. За 20-летний период наблюдения скорость прогрессирования замедлилась во всех группах. С появлением в регионе магнитно-резонансных томографов значимо сократилось время установления диагноза достоверного РС ($p = 0,001$). Нарастание инвалидизации не зарегистрировано за период наблюдения пациентов у 46 человек, 43 из них принимали препараты, изменяющие течение РС. В клинико-генетическом исследовании выявлены этноспецифические ассоциации с РС полиморфизма генов TNFA и IL-1B.

Выводы. Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения региональных особенностей РС, вариантов течения и факторов риска развития заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, перспективное исследование, генетическая предрасположенность, генетический полиморфизм.

(Для цитирования: Галиуллин Т.Р., Бахтиярова К.З., Заплахова О.В., Утягулова Н.Ф., Туктарова И.А., Лютов О.В., Тимашева Я.Р. Перспективное 20-летнее клинико-генетическое исследование рассеянного склероза в Республике Башкортостан. Практическая медицина. 2020. Т. 18, №5, С. 58-64)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-5-58-64

T.R. GALIULLIN¹, K.Z. BAKHTIYAROVA¹, O.V. ZAPLAKHOVA¹, N.F. UTAYAGULOVA¹, A.M. MIKHAILOVA²,
I.A. TUKTAROVA², YA.R. TIMASHEVA^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa

²Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa

Prospective 20-year clinical-genetic study of multiple sclerosis in the Republic of Bashkortostan

Contact details:

Galiullin T.R. — postgraduate student of the Department of Neurology

Address: 3 Lenin St., Russian Federation, Ufa, 450008, tel.: +7-962-547-41-07, e-mail: trgaliullin@mail.ru



The study objective was to analyze the results of 20 years of clinical follow-up and genetic study of 247 patients with multiple sclerosis (MS) registered at the Republican MS Centre.

Material and methods. The study comprised unrelated patients with a verified diagnosis of MS included in the register of the Republican MS Center, and age-, gender-, and ethnicity-matched controls. DNA was isolated from whole venous blood by phenol-chloroform extraction. Genotyping was performed by PCR and PCR-RFLP methods. Quantitative variables were assessed using the non-parametric Mann — Whitney test (U-test); the exact two-sided Fisher's test was applied to compare the distribution of genotypes and alleles frequencies in the groups of patients and controls. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$.

Results. The group of 247 patients enrolled in the clinical genetic study in 2000 included 123 (49,8%) Russians, 98 (39,7%) Tatars, and 26 (10,5%) Bashkirs. The ratio of women to men was 2:1 (166:81). A polysymptomatic debut with a predominance of motor disorders was more often observed in the Bashkir group compared with others. At the time of inclusion in the study, the rate of progression in the Bashkir group was statistically significantly higher than in the Russian group, and non-significantly higher than in the Tatars group. Over a 20-year follow-up period, the rate of progression slowed in all groups. With the advent of magnetic resonance imaging in the region, the time to establish a verified diagnosis of MS has significantly decreased ($p = 0,001$). An increase in disability was not recorded during the observation period in 46 patients, 43 of them were taking disease modifying drugs. In a clinical genetic study, ethnospecific associations between MS and the polymorphisms in TNF and IL1B genes was revealed.

Conclusion. The findings of the study emphasize the need for the continued follow-up and more in-depth investigation of the regional characteristics of MS, course variants and risk factors for the development of the disease.

Key words: multiple sclerosis, prospective study, genetic predisposition, genetic polymorphism.

(For citation: Galiullin T.R., Bakhtiyarova K.Z., Zaplakhova O.V., Utyagulova N.F., Mikhailov A.M., Tuktarova I.A., Lutov U.V., Timasheva Ya.R. Prospective 20-year clinical-genetic study of multiple sclerosis in the Republic of Bashkortostan. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 5, P. 58-64)

Рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, при котором происходят нейродегенеративные процессы, приводящие к атрофическим изменениям в мозге и развитию стойкой нетрудоспособности [1]. Несмотря на многочисленные исследования, этиология заболевания остается неясной. Полагают, что РС является мультифакторным заболеванием, возникающим в результате комплексного взаимодействия инфекционных, генетических и средовых факторов [2]. Недостаток информации о этиопатогенетических механизмах развития РС, неравномерность заболеваемости в различных регионах и этнических группах, частое поражение лиц молодого возраста с высокой инвалидизацией трудоспособного населения определяет актуальность исследований в этой области [3, 4].

Проводимые в недавнем времени глобальные эпидемиологические исследования выявили значительное увеличение распространенности РС, что может отражать как истинное увеличение заболеваемости, так и влияние медико-социальных факторов, таких как урбанизация, ухудшение экологической обстановки, а также увеличение продолжительности жизни пациентов благодаря улучшению возможностей патогенетического и симптоматического лечения и повышению качества диагностики [3–7]. В Российской Федерации отмечается дефицит крупномасштабных многолетних проспективных исследований РС и закономерностей его естественной динамики [7–13].

Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) и воздействующие на звенья патогенеза заболевания, способствовали значительному увеличению продолжительности и качества жизни пациентов. Проведенное во Франции многоцентровое исследование 29 430 пациентов с РС SURVIMUS продемонстрировало, что в течение первых 20 лет заболевания уровень смертности среди больных РС был схож с популяцией в целом [14]. Избыточная смертность наблюдалась после 20 лет заболевания и приводила к сокращению продолжительности жизни на 6–7 лет, при этом РС указывался в качестве истин-

ной или неявной (контрибутивной) причины смерти в 76% случаев [14].

В настоящее время сообщается об изменениях клинических проявлений РС, которые связывают как с внешними факторами, так и ранней диагностикой РС и широким внедрением ПИТРС. В последние годы регистрируются атипичные формы РС, клиническое течение и прогноз которых необходимо изучать в современных условиях. Описательные эпидемиологические исследования и клинические наблюдения позволяют оценить эффективность системы оказания медико-социальной помощи, прогнозировать потребность в методах диагностики и лечения, а также выявить факторы, влияющие на распространенность заболевания и его прогноз [3, 4, 13].

Основная часть территории Российской Федерации находится в зоне среднего риска развития РС, где показатель распространенности варьирует от 40 до 60 случаев на 100 000 населения. Все чаще сообщается о повышении в отдельных областях показателей распространенности РС до величин выше, чем 50:100 000 населения, то есть возможности их отнесения к зонам высокого риска РС [3]. В Республике Башкортостан с 1982 по 2019 гг. средний показатель распространенности РС увеличился с 29,0 до 47,9 на 100 000 населения, что, вероятнее всего, обусловлено как истинным увеличением частоты РС, так и изменением методологии исследования: учетом не только стационарных, но и амбулаторных случаев, созданием регистра больных РС, Республиканского центра РС, улучшением качества медицинской помощи и диагностики, появлением МРТ и расширением доступности этого метода исследования [15]. Особенностью Республики Башкортостан является полиэтнический состав населения, характеризующийся своеобразием генофонда в результате расположения края на пересечении путей миграционных потоков между европейской и азиатской частью мира. Коренное население республики — башкиры, проживающие преимущественно в южных и восточных районах, составляют около 30,3% всего населения; 24,6% всех жителей — татары, проживающие в западных,

северных и центральных районах республики, 37% населения — русские. Русские относятся к индоевропейской языковой семье, славянской группе, а татары и башкиры — к тюркской языковой семье и занимают промежуточное положение между европеоидной и монголоидной расами. Распространенность РС у татар почти в 1,7 раза больше, чем у русских ($p < 0,05$), и в 3 раза больше, чем у башкир ($p < 0,05$). Таким образом, рассеянный склероз неравномерно распределен не только территориально, но и в трех крупных этнических группах в РБ [15].

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013). От всех участников было получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты прошли обследование и состояли на учете в Республиканской клинической больнице им. Г.Г. Куватова (г. Уфа), на базе которой впоследствии был создан Республиканский центр РС. Изучение эпидемиологических особенностей и генетических аспектов предрасположенности к РС в трех этнических группах Республики Башкортостан было начато в 2000 г., а с 2010 г. проводятся фармакогенетические исследования. Диагноз устанавливался по критериям С.М. Poser и др. (1983) и Mc Donald (2001) [16, 17]. Для оценки тяжести клинического состояния и степени инвалидизации применяли расширенную шкалу инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS). Для оценки скорости нарастания неврологического дефицита рассчитывалась «скорость прогрессирования», которую вычисляли как отношение показателя степени инвалидизации (EDSS) в баллах к длительности болезни в годах (балл/год). Выделяют три варианта прогрессирования; 0,25 балла/год — низкая скорость прогрессирования; 0,25–0,75 балла/год — умеренная; > 0,75 балла/год — высокая [7, 18].

В контрольную группу для генетических исследований вошли практически здоровые индивидуумы ($n = 667$) без признаков нейродегенеративных и иных хронических заболеваний. Группа контроля соответствовала группе больных по возрасту, полу и этническому составу. Принадлежность к той или иной этнической группе определяли на основании данных анкеты, содержащей вопросы об этнической принадлежности и месте рождения предков в трех поколениях.

ДНК выделяли из 8 мл цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) на термоциклере T100TM (Bio Rad, США). Подбор праймеров осуществляли при помощи пакета программ DNA Star v. 5.05 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>). Перечень исследуемых полиморфных вариантов, последовательности праймеров, рестриктазы, амплифицируемые фрагменты представлены в табл. 1. Полученные фрагменты ДНК разделяли при помощи электрофореза в 2% агарозном геле и идентифицировали с помощью видеогельдокументирующей системы Mega-Bioprint 1100 (Vilber Lourmat, Франция).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы IBMSPSS v.22. Проверку соответствия наблюдаемого распределения генотипов и аллелей исследуемых маркеров теоретически ожидаемому согласно закону Харди — Вайнберга осуществляли с использованием теста Фишера. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для оценки значимости различий, которые подчиняются закону нормального распределения, применялся t-критерий Стьюдента. Для оценки значимости различий, не подчиняющихся закону нормального распределения, применялся U-критерий Манна — Уитни. Среднее арифметическое и стандартное отклонение $M (SD)$ рассчитывалось для количественных данных, имеющих нормальное распределение. Медиана, первый и третий квартили ($Me [Q1; Q3]$) рассчитывались для количественных данных, не имеющих нормального распределения. Сравнение частот генотипов и аллелей в группах больных и контроля проводили при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Относительный риск заболевания вычисляли как показатель соотношения шансов ($OR — oddsratio$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В клинко-генетическое исследование в 2000 г. были включены 247 пациентов, из них 123 (49,8%) русских, 98 (39,7%) татар, 26 (10,5%) башкир, не состоящих в родстве между собой. Соотношение женщин и мужчин составило 2:1 (166:81). Средний возраст пациентов на момент включения в исследование был равен $38,4 \pm 9,9$ годам. Средний возраст дебюта РС в общей выборке составил $28,4 \pm 9,0$ лет, среди русских — $28,4 \pm 8,6$ лет, среди татар — $28,2 \pm 9,7$ лет, среди башкир — $29,8 \pm 9,3$ лет. Вторично-прогрессирующее течение наблюдалось у 127 пациентов (51,4%), ремиттирующий РС — у 95 пациентов (38,5%) и первично-прогрессирующий — у 25 (10,1%). Средний балл EDSS на момент включения в исследование составил $4,08 \pm 1,4$, самостоятельная ходьба (1–5,5 баллов EDSS) была возможна у 211 (85,5%) пациентов, ходьба с поддержкой (6–6,5 баллов по шкале EDSS) — у 29 (11,7%). Прикованы к креслу-коляске (7–8 баллов) были 7 (2,8%) человек, осмотр которых производился на дому. Возраст включения в исследование в группе русских составил $39,2 \pm 10,2$ лет, татар — $37,2 \pm 10,2$, башкир — $39,3 \pm 6,6$ лет.

В группе башкир чаще, чем в других группах, наблюдался полисимптомный дебют с преобладанием двигательных нарушений, что является изначально неблагоприятным прогностическим критерием. На момент включения в исследование скорость прогрессирования в группе башкир составила $0,57 [0,39; 1,2]$ балл/год, что статистически значимо выше, чем в группе русских $0,42 [0,27; 0,79]$ ($p = 0,04$, $U = 1202$) и незначимо выше, чем в группе татар $0,45 [0,25; 1]$ ($p = 0,39$, $U = 1120$).

За 20-летний период завершили исследование 152 человека, из них 77 русских (62,7%), 60 татар (61,2%), 15 башкир (58%). Умерло 95 (38,5%) человек — 46 человек (37,3%) в группе русских, 38 — в группе татар (38,8%), 11 — в группе башкир (42%). На момент завершения исследования (выжившие пациенты) в 2000 г. средний возраст больных составил $50,9 \pm 10,9$ лет. Самостоятельно передвигаются через 20 лет без поддержки



Таблица 1. Тип полиморфизма, последовательность праймеров и номенклатура аллелей анализируемых ДНК-локусов

Table 1. Polymorphism type, primers succession and nomenclature of alleles of the analyzed DNA loci

Ген	Хромосомная локализация	Полиморфизм (локализация)	Праймеры (рестриктаза)	Аллели (размер фрагментов, п. о.)
APOE	19q13.2	rs7412 (Arg158Cys) rs429358 (Cys112Arg) (экзон 4)	5'-AGA TGC GGG CAC GGC TGT TCA AGG A -3' 5'-CCC TCG CGA GCC CCG GCC TGG TAC AC -3' (HhaI)[24]	e2 (91, 83) e3 (91, 48) e4 (91, 72)
ACE	14q11.2	I/D (287 п. о.) (интрон 16)	5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3' 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'	I (490) D (192)
IL1B	2q14	rs16944 (-511T/C) (промотор)	5'-GCC TGA ACC CTG CAT ACC GT-3' 5'-GCC AAT AGC CCG CCC TGT CT-3' (AvaI)	C (88 + 67) T (155)
		rs1143634 (+3954 C/T) (экзон 5)	5'-GTT GTC ATG AGA CTT TGA CC-3' 5'-TTC AGT TCA TAT GGA CCA GA-3' (TaqI)	C (135 + 114) T (249)
TNF	6p21.3	rs1800629 (-308 G > A) (промотор)	5'-AGG CAA TAG GTT TTG AGG GCC AT - 3' 5'-TCC TCC CTG CTC CGA TTC CG - 3' (NcoI)	G (87, 20) A (107)

(1–5,5 баллов EDSS) — 81 (53%) человек, с поддержкой — 21 (14%), прикованы к креслу-коляске (7–8 баллов) — 44 (29%), прикованы к постели (8,5–9,5 баллов) — 6 (4%). Средний балл EDSS на момент завершения исследования составил 5,4 (2,24). На сегодняшний день в неврологическом статусе доминирует полисимптоматика в различной степени моторных нарушений (от пирамидной недостаточности до глубоких парезов), стволовые и мозжечковые нарушения, расстройства чувствительности и нарушение функции тазовых органов.

За весь период наблюдения скорость прогрессирования замедлилась во всех группах и на момент завершения исследования (через 20 лет) составила у всех исследуемых $0,25 \pm 0,1$ балла/год. В группе башкир скорость прогрессирования снизилась до $0,24 \pm 0,06$ балла/год, что статистически незначимо ниже, чем в группе татар — $0,25 \pm 0,12$ балла/год ($p = 0,33$, $U = 350$) и в группе русских — $0,249 \pm 0,12$ балла/год ($p = 0,17$, $U = 407$). Таким образом, за 20-летний период наблюдения наибольший темп нарастания неврологического дефицита был отмечен в группе татар, а наименьший — в группе башкир ($U = 413$, $p = 0,9$). Однако расчет скорости прогрессирования за весь период исследования проводился только у пациентов, закончивших исследование (умершие исключены), а в группе башкир была наибольшая смертность к окончанию периода наблюдения. Полученные нами результаты согласуются с данными исследования, в котором оценивались различные критерии прогрессирования инвалидности и определения прогрессирования, которое также продемонстрировало, что регресс неврологического недостатка после обострения происходил в 11–34% случаев прогрессирования в течение 5 последующих лет [19].

ПИТРС по Федеральной программе «Семь высокозатратных нозологий» в 2008 г. начали принимать 182 (74%) пациента, из них глатирамера ацетат — 79 (43,4%), интерферон B1a — 53 (29,1%), интерферон B16 — 50 (27,5%). На настоящий момент лечение принимают 83 человека (55%), из них интерферон B16 — 61 пациент (73,5%), интерферон B1a — 10 (12%), глатирамера ацетат — 12 (14,5%).

Увеличилось количество пациентов, принимающих интерферон B, так как в настоящее время только для данного препарата является показанием вторично-прогрессирующее течение РС.

В возрасте до 16 лет заболело 20 человек (8%), из них 7 русских, 11 татар, 2 башкир. Средний возраст дебюта в этой подгруппе составил $12,6 \pm 3,3$ лет, средний возраст включения в исследование — $29,2 \pm 9,6$ лет, завершили исследование 9 человек (5 татар, 3 русских, 1 башкир), умерло 11 человек. Распределение по полу было следующим: 11 мальчиков, 9 девочек, что соответствует данным А.Н. Бойко с соавт. (2001), также отметивших отчетливое преобладание мальчиков в возрастной группе до 8 лет с последующим увеличением количества девочек по мере приближения к возрасту полового созревания, что, вероятно, связано с изменениями в эндокринном и иммунном статусах [20].

При проведении оценки длительности заболевания с момента первых клинических симптомов до постановки диагноза (показатель «дебют-диагноз»), обнаружено, что в среднем среди всех участников исследования этот показатель составил $10,3 \pm 8$ лет. Показатель «дебют-диагноз» в группе пациентов, диагноз которым был выставлен до 2004 г. (до появления МРТ в регионе), составил $11,7 \pm 8,8$ лет, а в группе пациентов, диагноз которым был выставлен после 2004 г., $8,55 \pm 6,6$ лет. Таким образом, с появлением МР-томографа время установления диагноза достоверного РС значительно сократилось ($p = 0,001$, $U = 5797$). Наиболее часто длительный интервал «дебют-диагноз» отмечался у пациентов с ранним дебютом РС, поскольку дети (и нередко родители) зачастую не акцентируют внимание на легких симптомах заболевания, в связи с чем ранний дебют заболевания долгое время остается недиагностированным.

В группе умерших пациентов средний возраст дебюта РС составил $28 \pm 9,6$ лет, средний возраст включения в исследование — $39,5 \pm 10,8$ лет. Интервал «дебют-диагноз» в среднем был равен $11,9 \pm 9,3$ лет. Неврологический дефицит на момент включения оценивался в $4,2 \pm 1,5$ балла EDSS, через 5 лет — $4,7 \pm 1,5$ балла.

Таблица 2. Результаты анализа ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с рассеянным склерозом**Table 2. Results of the analysis of associations between the studied polymorphous loci and multiple sclerosis**

Гено-тип/ аллель	Контроль	Больные	P	OR (CIOR)	Контроль	Больные	P	OR (CIOR)
	P ± sp(%)	P ± sp (%)			P ± sp(%)	P ± sp (%)		
	Русские				Татары			
TNF rs1800629								
G/G	71,92 ± 2,3	74,23 ± 3,14	0,621	–	78,57 ± 2,29	70,11 ± 3,47	0,038	0,64 (0,42–0,97)
G/A	25,2 ± 2,22	24,74 ± 3,1	0,919	–	20,5 ± 2,25	28,16 ± 3,41	0,059	–
A/A	2,89 ± 0,86	1,03 ± 0,72	0,236	–	0,93 ± 0,53	1,72 ± 0,99	0,428	–
G	84,51 ± 1,31	86,6 ± 1,73	0,38	–	88,82 ± 1,24	84,2 ± 1,96	0,046	0,67 (0,46–1,98)
A	15,49 ± 1,31	13,4 ± 1,73	0,38	–	11,18 ± 1,24	15,8 ± 1,96	0,046	1,49 (1,02–2,17)
IL1B rs16944								
C/C	30,06 ± 2,43	37,31 ± 3,48	0,087	–	31,96 ± 3,15	37,8 ± 3,79	0,277	–
T/C	51,4 ± 2,65	33,16 ± 3,39	< 0,001	0,47 (0,33–0,68)	46,12 ± 3,37	37,2 ± 3,77	0,094	–
T/T	18,54 ± 2,06	29,53 ± 3,28	0,004	1,84 (1,22–2,77)	21,92 ± 2,8	25 ± 3,38	0,541	–
C	55,76 ± 1,86	53,89 ± 2,54	0,551	–	55,02 ± 2,38	56,4 ± 2,74	0,714	–
T	44,24 ± 1,86	46,11 ± 2,54	0,551	–	44,98 ± 2,38	43,6 ± 2,74	0,714	–
IL1Brs1143634								
C/C	63,49 ± 2,47	61,29 ± 3,57	0,677	–	58,15 ± 3,27	54,47 ± 4,49	0,572	–
T/C	33,07 ± 2,41	32,80 ± 1,72	0,975	–	36,12 ± 3,18	37,40 ± 4,36	0,817	–
T/T	3,44 ± 0,93	5,91 ± 1,72	0,225	–	5,73 ± 1,54	8,13 ± 2,46	0,377	–
C	80,03 ± 1,45	77,69 ± 2,15	0,369	–	76,21 ± 1,99	73,17 ± 2,82	0,425	–
T	19,97 ± 1,45	22,31 ± 2,15	0,369	–	23,79 ± 1,99	26,83 ± 2,82	0,425	–
APOE								
e2/e2	0,30 ± 0,30	0,00	1,000	–	0,00	0,00	1,000	–
e2/e3	10,33 ± 1,67	14,73 ± 2,57	0,177	–	11,76 ± 2,08	5,83 ± 2,13	0,110	–
e2/e4	1,51 ± 0,67	1,57 ± 0,90	1,000	–	0,84 ± 0,59	4,16 ± 1,82	0,081	–
e3/e3	65,34 ± 2,62	62,63 ± 3,5	0,597	–	64,28 ± 3,10	65,83 ± 4,32	0,864	–
e3/e4	20,97 ± 2,24	18,94 ± 2,84	0,660	–	21,42 ± 2,65	18,33 ± 3,53	0,584	–
e4/e4	1,51 ± 0,67	2,10 ± 1,04	0,887	–	1,68 ± 0,83	5,83 ± 2,13	0,068	–
e2	6,23 ± 0,94	8,15 ± 1,40	0,294	–	6,30 ± 1,11	5,00 ± 1,40	0,594	–
e3	81,00 ± 1,52	79,47 ± 2,07	0,605	–	80,88 ± 1,80	77,91 ± 2,67	0,403	–
e4	12,76 ± 1,30	12,36 ± 1,68	0,930	–	12,81 ± 1,53	17,08 ± 2,42	0,153	–
ACE								
I/I	18,16 ± 2,03	17,55 ± 2,77	0,673	–	14,78 ± 2,49	17,97 ± 3,39	0,445	–
I/D	54,47 ± 2,63	57,45 ± 3,60	0,505	–	59,11 ± 3,45	61,72 ± 4,29	0,646	–
D/D	27,37 ± 2,35	25,00 ± 3,15	0,550	–	26,11 ± 3,08	20,31 ± 3,55	0,237	–
I	45,39 ± 1,86	46,28 ± 2,57	0,780	–	44,33 ± 2,46	48,83 ± 31,24	0,294	–
D	54,61 ± 1,86	53,72 ± 2,57	0,780	–	55,67 ± 2,46	51,17 ± 3,12	0,294	–

Примечание: p — частота генотипа (аллеля), sp — статистическая ошибка частоты генотипа (аллеля), OR — показатель соотношения шансов, CI_{OR} — доверительный интервал для показателя соотношения шансов, P — уровень значимости различий между группами.

Note: p — frequency of genotype (allele), sp — statistical error of the frequency of genotype (allele), OR — odds correlation, CI_{OR} — confidence interval for odds correlation, P — significance of differences between the groups.



На момент включения в исследование в группе умерших пациентов у 46 (48,5%) была диагностирована ремиттирующая форма РС, у (41%) — вторично-прогрессирующая и у 9 человек (9,5%) — первично-прогрессирующая. ПИТРС принимали 68 человек (71,6%), из них 26 человек (38%) принимали интерферон В1а, 26 человек (38%) — глатирамера ацетат, 16 человек (24%) — интерферон В16. Преобладание в терапии препаратов интерферона обусловлено тем, что в группе умерших преобладали прогрессирующие типы течения РС. В группе умерших более чем у половины пациентов доминирующими симптомами дебюта РС были двигательные (27 пациентов, 28,4%) и координаторные нарушения (23 человек, 24,2%). У 16 человек (16,8%) первыми симптомами рассеянного склероза были чувствительные нарушения, у 14 (14,7%) — ретробульбарный неврит, у 10 (10,6%) — глазодвигательные нарушения, у 2 (2,1%) — цефалгия и у 3 (3,2%) отмечалось полисимптомное начало. Ранее сообщалось о том, что дебют заболевания с развитием выраженного мозжечково-пирамидного синдрома или симптомов поражения пирамидной системы характерен для злокачественного течения РС [3, 7, 21–23].

Выявлена группа пациентов (46 человек — 6 башкир, 20 русских, 20 татар), в которой не зарегистрировано нарастание инвалидизации за период наблюдения. Ремиттирующий тип течения РС в этой группе был диагностирован у 32 человек, вторично-прогрессирующий — у 14 человек, пациентов с первично-прогрессирующим течением РС не было выявлено. Средний возраст на момент начала исследования составил $33,3 \pm 8,2$ лет, средний возраст дебюта РС — $26,6 \pm 7$ лет, интервал «дебют-диагноз» — $6,9 \pm 5,3$ лет, то есть диагноз этим пациентам был установлен ранее, чем в общей группе исследуемых ($10,3 \pm 8$ лет) ($p = 0,08$, $U = 4288$). Неврологический дефицит на момент включения составлял $3,5 \pm 0,83$ балла EDSS, через 5 лет — $3,6 \pm 0,88$ балла. Первым симптомом заболевания в этой группе в 15 случаях (32,6%) были двигательные нарушения, в 12 (26,1%) — чувствительные, у 7 пациентов (15,2%) в дебюте отмечался ретробульбарный неврит, у 6 (13%) — координаторные нарушения, у 4 (8,7%) — глазодвигательные и в 2 случаях (4,4%) — полисимптомное начало (двигательные + глазодвигательные нарушения, координаторные + глазодвигательные). Скорость прогрессирования за весь период исследования в этой группе статистически значимо замедлилась ($p < 0,001$, $U = 120,5$) и составила $0,17 \pm 0,07$ балла/год, свидетельствуя о том, что за этот период ухудшение неврологического статуса в группе было минимальным, что, возможно, связано с началом приема ПИТРС в 2008 г. и эффективностью терапии. ПИТРС принимали 43 человека (28 женщин, 15 мужчин, 1,7:1), из них 6 пациентов — интерферон В1а, 23 — интерферон В16 (7 переведены с других препаратов), 14 — глатирамера ацетат.

В результате проведенного анализа ассоциаций с РС полиморфных вариантов генов ACE, APOE, IL1Bи TNF было обнаружено, что в этнической группе русских маркером повышенного риска РС является генотип IL1Brs16944*T/T ($OR = 1,84$, $CIOR = 1,22-2,77$, $p = 0,004$), в то время как пониженный риск заболевания ассоциирован с гетерозиготным генотипом данного полиморфизма (IL1Brs16944*C/T ($OR = 0,47$, $CIOR = 0,33-0,68$, $p < 0,001$) (табл. 2). В группе татар повышенный

риск РС ассоциирован с аллелем TNFRs1800629*A ($OR = 1,49$, $CIOR = 1,02-2,17$, $p = 0,046$), в то время как у носителей аллеля TNFRs1800629*G и генотипа G/G отмечается сниженный риск заболевания А ($OR = 0,67$, $CIOR = 0,46-1,98$, $p = 0,046$ и $OR = 0,64$, $CIOR = 0,42-0,97$, $p = 0,038$, соответственно).

Выводы

Данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют установить ряд особенностей течения РС в Республике Башкортостан. Обнаружено, что полисимптомный дебют с преобладанием двигательных нарушений, являющийся неблагоприятным прогностическим критерием, наблюдался в группе башкир чаще, чем в других этнических группах. На момент включения в исследование скорость прогрессирования в группе башкир была значимо выше, чем в группе русских (при сравнении с группой татар различия не достигали уровня статистической значимости). За 20-летний период наблюдения скорость прогрессирования замедлилась во всех группах. С появлением МР-томографа статистически значимо сократилось время установления диагноза достоверного РС ($p = 0,001$, $U = 5797$). Выявлена группа пациентов, в которой не зарегистрировано нарастание инвалидизации за период наблюдения, включающая 46 человек, из которых 43 человека принимали ПИТРС. Обнаружены этноспецифические ассоциации с РС полиморфизма генов TNFA и IL1B.

Учитывая этнические и географические особенности распространения РС, Республика Башкортостан привлекает особое внимание исследователей вследствие своего уникального географического положения и этнического состава, сочетающего в себе европейский и азиатский компоненты. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение клинико-эпидемиологических и клинико-генетических характеристик РС в Республике Башкортостан, что позволит уточнить региональные особенности факторов риска развития и течения РС, будет способствовать поиску путей первичной профилактики, прогнозированию течения заболевания, а также планированию и рациональному использованию средств для персонализированного подхода к лечению больных, страдающих РС.

Галиуллин Т.Р.

<http://orcid.org/0000-0002-4558-6119>

Бахтиярова К.З.

<http://orcid.org/0000-0003-0982-4324>

Заплахова О.В.

<http://orcid.org/0000-0001-0964-2720>

Утягулова Н.Ф.

<http://orcid.org/0000-0003-1409-6704>

Туктарова И.А.

<https://orcid.org/0000-0001-6928-648X>

Тимашева Я.Р.

<https://orcid.org/0000-0002-9918-6962>

ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher E., Lee J.C., Nakamura K., Rudick R. A. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study // *Ann Neurol.* — 2008. — Vol. 64 (3). — P. 255–265.
2. Belbasis L., Bellou V., Evangelou E., Ioannidis J.P., Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // *Lancet Neurol.* — 2015. — Vol. 14 (3). — P. 263–273.
3. Рассеянный склероз. Клиническое руководство // Е. Гусев, И. Завалишин, А. Бойко. — М.: Реал-тайм, 2011. — 528 с.
4. Шмидт Т., Яхно Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2017. — 280 с.

5. Nylander A., Hafler D.A. Multiple sclerosis // *J Clin Invest.* — 2012. — Vol. 122 (4). — P. 1180–1188.
6. Melcon M.O., Correale J., Melcon C.M. Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? // *J Neurol Sci.* — 2014. — Vol. 344 (1–2). — P. 171–181.
7. Малкова Н., Иерусалимский А. Рассеянный склероз. — Новосибирск: Государственный медицинский университет МЗ и СР РФ, 2006. — 197 с.
8. Ходос Х., Кожова И. Рассеянный склероз. — Иркутск: Восточно-сибирское книжное издательство, 1980. — 176 с.
9. Бухникашвили Н. Клинико-эпидемиологический анализ рассеянного склероза в Томской области за 15 лет (1980–1994 гг.). — Новосибирск, 1997.
10. Егорова Г., Кузьмин И., Егоров М. Семейные случаи рассеянного склероза в Чувашской Республике // *Нейроиммунология.* — 2005. — Т. 3, № 2. — С. 83.
11. Карнаух В.Н., Луговцова Ю.А., Барабаш И.А. Опыт лечения рассеянного склероза иммуномодулирующими препаратами // *Дальневосточный медицинский журнал.* — 2011. — № 2. — С. 53–55.
12. Гончарова З., Баязин В. Факторы риска развития рассеянного склероза в популяции Ростовской области // *Журнал неврологии и психиатрии.* — 2009. — Т. 109, № 7. — С. 10.
13. Смагина И., Ельчанинова Е., Ельчанинова С. Рассеянный склероз в Алтайском крае: результаты проспективного эпидемиологического исследования // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* — 2019. — Т. 119, № 2. — С. 7–11.
14. Leray E., Vukusic S., Debouverie M., Clanet M., Brochet B., Sèze J. d., Zephir H., Defer G., Lebrun-Frenay C., Moreau T., Clavelou P., Pelletier J., Berger E., Cabre P., Camdessanché J.-P., Kalson-Ray S., Confavreux C., Edan G. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study // *PLOS ONE.* — 2015. — Vol. 10 (7). — С. e0132033.
15. Бахтиярова К., Магжанов Р. Рассеянный склероз в этнических группах Республики Башкортостан // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2006. — Т. 106, № 3. — С. 17–21.
16. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L., McDonald W.I., Davis F.A., Ebers G.C., Johnson K.P., Sibley W.A., Silberberg D.H., Tourtellotte W.W. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society.* — 1983. — Vol. 13 (3). — P. 227–231.
17. McDonald W.I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H.P., Lublin F.D., McFarland H.F., Paty D.W., Polman C.H., Reingold S.C. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society.* — 2001. — Vol. 50 (1). — С. 121–127.
18. Verjans E., Theys P., Delmotte P., Carton H. Clinical parameters and intrathecal IgG synthesis as prognostic features in multiple sclerosis. Part I // *Journal of neurology.* — 1983. — Vol. 229 (3). — С. 155–165.
19. Kalincik T., Cutter G., Spelman T., Jokubaitis V., Havrdova E., Horakova D., Trojan M., Izquierdo G., Girard M., Duquette P., Prat A., Lugaresi A., Grand'Maison F., Grammond P., Hupperts R., Oreja-Guevara C., Boz C., Pucci E., Bergamaschi R., Lechner-Scott J., Alroughani R., Van Pesch V., Iuliano G., Fernandez-Bolaños R., Ramo C., Terzi M., Slee M., Spitaleri D., Verheul F., Cristiano E., Sánchez-Menoyo J. L., Fiol M., Gray O., Cabrera-Gomez J.A., Barnett M., Butzkueven H. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis // *Brain.* — 2015. — Vol. 138 (Pt 11). — С. 3287–3298.
20. Чухловина М.Л., Гузева В.И. Особенности диагностики рассеянного склероза в детском возрасте // *Педиатр.* — 2011. — Vol. 2 (3).
21. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз. — М.: МЕД-пресс-информ, 2012.
22. Бахтиярова К.З., Магжанов Р.В. Мягкие (благоприятные) и быстро прогрессирующие (злокачественные) варианты развития рассеянного склероза в Республике Башкортостан // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева.* — 2006. — Т. 38, № 3–4. — С. 36–39.
23. Гончарова З., Руденко О. Влияние иммуномодулирующей терапии на течение рассеянного склероза (на примере глатирамера ацетат) // *Современные проблемы науки и образования.* — 2013. — № 4. — С. 134.
24. Mustafina O., Bakhtijarova K., Mikhailova A., Tuktarova I., Khusainova A., Nasibullin T., Magjanov R. Analysis of the association of allelic variants of apolipoprotein E and interleukin 1 beta genes with multiple sclerosis in ethnic Tatars // *Russian journal of genetics.* — 2008. — Vol. 44 (3). — С. 350–356.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.
- Структурированное резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть в формате .jpg, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.
- У авторов должен быть указан ORCID ID:
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется **в порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.