

Распространенность и факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края

Смагина И.В.^{1,2}, Игнатова Ю.Н.¹, Ельчанинова С.А.², Федянин А.С.¹

Multiple sclerosis prevalence and risk factors among the Altai Region population

Smagina I.V., Ignatova Yu.N., Yelchaninova S.A., Fedyanin A.S.

¹ ГУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул

² Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

© Смагина И.В., Игнатова Ю.Н., Ельчанинова С.А., Федянин А.С.

В Алтайском крае Российской Федерации выявлена распространенность рассеянного склероза (РС) 39,9 случая на 100 тыс. населения с широким варьированием по отдельным районам края и расширением этнического коридора. С повышенным риском РС ассоциированы генотипы HLA-DRB1 (13/15, 15/15, 15/3, 3/другие) и не ассоциированы перенесенные в возрасте до 15 лет ветряная оспа, краснуха, герпес, хронический тонзиллит, полученная до дебюта заболевания черепно-мозговая травма.

Ключевые слова: рассеянный склероз, эпидемиология, Алтайский край.

In Altai Region, Russian Federation, multiple sclerosis (MS) prevalence is found in 39,9 cases of 100000 with wide variation in certain areas of the territory and ethnic corridor widening. Genotypes HLA-DRB1 (13/15, 15/15, 15/3, 3/other) are associated with MS risk factors; recent illnesses (before 15 years old), such as chickenpox, rubella, herpes, chronic tonsillitis, and also head trauma before the illness debut are not associated with MS hazard.

Key words: multiple sclerosis, epidemiology, Altai Region.

УДК 616.832-004.2-02(571.15)

Введение

Рассеянный склероз (РС) — широко распространенное дизиммунно-нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, которое поражает в основном лиц молодого возраста и почти с неизбежностью приводит на определенной стадии своего развития к инвалидизации [4, 12, 17]. Для РС характерно хроническое течение, непрерывное прогрессирование и разные темпы инвалидизации. Медико-социальная значимость РС определяется высоким уровнем прямых (диагностика, пожизненное дорогостоящее лечение, реабилитация) и косвенных (привлечение родственников, социальных работников, сиделок к обслуживанию пациентов) затрат на лечение. Кроме того, значительные экономические потери несет государство и общество в целом из-за выключения больших молодого трудоспособного возраста и помогающих им лиц из процесса материального производства [11].

Этиология РС полностью пока не известна. Обще-принято мнение, что РС — это многофакторное заболевание, которое развивается у генетически предрасположенных людей после воздействия пусковых факторов окружающей среды [10, 14—16]. Значимость внешних факторов риска РС определяется длительностью и силой их воздействия, а также особенностями их сочетания с наследственными факторами [5]. Поэтому важна характеристика распространенности и заболеваемости РС в отдельных регионах России, различающихся генофондом населения, климатогеографическими и геологогеоморфологическими условиями, а также оценка типов течения и вариантов прогрессирования, воздействия местных средовых и генетических факторов риска развития РС. В последние годы исследования в этом направлении приобрели особую актуальность по причине необходимости обоснования объемов лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий на фоне увеличения за-

болеваемости РС, а также в связи с разработкой и внедрением в практику новых лекарственных препаратов, изменяющих течение РС, позволяющих предупреждать обострения, замедлять прогрессирование патологического процесса, улучшать качество жизни и продлять полноценную жизнь больного [2, 19]. Проводимые ранее клинико-эпидемиологические изучения РС в Алтайском крае не дают полной информации о распространенности, заболеваемости и особенностях клинического течения [6, 8].

Цель исследования — изучение распространенности, внешних и генетических факторов риска РС в Алтайском крае.

Материал и методы

За период с 1996 по 2009 г. была собрана информация о пациентах с достоверным РС, проживающих на территории Алтайского края. Достоверность РС оценивали по критериям Макдональда [21]; магнитно-резонансную томографию головного и при необходимости спинного мозга выполняли на высокопольном магнитном томографе Impact фирмы Siemens-Magnetom (Япония) с напряженностью магнитного поля 1 Тл. Исследования проводили с использованием стандартных T1- и T2-изображений, а также с применением режима TIRM. Для внутривенного контрастирования использовали одномолярный гадолинийсодержащий препарат «Гадовист» фирмы «Байер Шеринг Фарма» (Германия) или полумолярный «Омнискан» фирмы Nyscomed (Норвегия) в стандартной дозе от 0,1 до 0,3 ммоль/кг массы тела.

Для оценки тяжести клинического состояния и степени инвалидизации использовали расширенную шкалу инвалидизации (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) [18]. Скорость прогрессирования РС рассчитывали по отношению EDSS на момент обследования к длительности болезни [7].

Сведения о пациентах собирали с использованием данных, которые подаются учреждениями здравоохранения края в главное управление по здравоохранению и фармацевтической деятельности Алтайского края, данных ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Барнаула (истории болезни, амбулаторные карты), а также полученных при обследовании больных РС в неврологическом отделении краевой клинической больницы. Данные о пациентах заносили в специально разработанный регистр в программе Microsoft Excel.

Также заполняли анкеты по протоколу, разработанному международной рабочей группой изучения эпидемиологии РС при Норвежской академии наук и письменности, дополненному сотрудниками кафедры нервных болезней и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета [3].

Для проведения аналитического и генетического эпидемиологического исследований случайным образом была сформирована группа из 200 человек, в которую вошли 100 больных с достоверным диагнозом РС и 100 человек группы контроля, проживающих в различных территориях Алтайского края, русского происхождения. В группу контроля набирались добровольцы, не страдающие РС и другими аутоиммунными заболеваниями из числа некровных родственников больных РС, персонала ГУЗ «Краевая клиническая больница», студентов Алтайского государственного медицинского университета (УГМУ). Группы были стандартизованы по возрасту, полу, месту рождения и проживания до 15 лет, возрасту прибытия на территорию Алтайского края.

Для анализа генетической предрасположенности к РС был избран ген *HLA-DRB1*, исходя из данных о значимой роли генов *HLA* классов I и II в развитии этого заболевания [13, 20, 22]. ДНК выделяли из венозной крови с использованием стандартной процедуры, включающей выделение и лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой K, очистку ДНК экстракцией примесей фенол-хлороформом и осаждение ДНК этанолом. Амплификация проводилась на амплификаторе «Герцик» («ДНК-Технология», Россия). Для подготовки образца для секвенирования амплификационные смеси обессоливались методом гель-фильтрации с использованием сорбента акрилекса п-10 (Reanal, Венгрия). Секвенирование амплифицированных фрагментов ДНК проводили по методу Сэнгера на автоматическом секвенаторе ABI Prism 310 Genetic Analyzer с использованием набора BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Perkin Elmer, США) согласно рекомендациям производителя. Реакцию Сэнгера проводили на амплификаторе Eppendorf Mastercycler gradient (Eppendorf, США).

Проведение исследований разрешено этическими комитетами ГУЗ «Краевая клиническая больница» и АГМУ.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики, сравнения вы-

борок (*U*-критерий Манна—Уитни), анализа таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера). Статистический анализ данных выполнен в программах R language 2.11.1 и Statistica 6.0. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди—Вайнберга и сравнение частот аллелей в группах анализировали с применением критерия χ^2 . Для проверки гипотез о наличии ассоциации признаков с развитием РС использовали лог-регрессионный анализ. Результаты представлены в виде выборочного среднего *M* с указанием среднеквадратичного отклонения *SD* или 95%-го доверительного интервала (ДИ). Для всех использованных статистических критериев принят критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На 01.01.2010 г. показатель распространенности РС в Алтайском крае составил 39,9 на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель распространенности на европейское население — 36,9 на 100 тыс.). Таким образом, Алтайский край относится к зоне среднего риска развития РС. При этом отмечается варьирование распространенности этого заболевания по отдельным районам края от 5,2 до 75,4 на 100 тыс. населения. Распространенность РС в городах значимо выше, чем в сельских районах ($46,2 \pm 9,9$ и $25,8 \pm 1,1$ на 100 тыс. населения соответственно, $p < 0,05$), что может быть обусловлено неблагоприятными экологическими и техногенными факторами.

Необходимо отметить, что с момента последнего исследования, проведенного в Алтайском крае под руководством профессора А.П. Иерусалимского в 1984 г., отмечается увеличение распространенности РС примерно в 2,5 раза. Можно полагать, что данные изменения обусловлены не только улучшением качества диагностики и увеличением продолжительности жизни больных РС, но и истинным повышением заболеваемости.

В период с 1996 по 2009 г. средний показатель заболеваемости составил ($1,1 \pm 0,3$) случая на 100 тыс. населения в год. В отдельные годы отмечалось увеличение заболеваемости: в 1998, 2006, 2008 гг. она составила 1,3; 1,5 и 1,9 соответственно на 100 тыс. населения.

Средний возраст больных РС в Алтайском крае ($42,9 \pm 9,9$) года. Около 75% больных находились в возрасте от 30 до 55 лет. С ранним дебютом (до 16 лет) зарегистрировано 38 пациентов, что составляет

3,8% от общего числа больных. Дебют после 50 лет (поздний РС) выявлен у 45 (4,5%) пациентов.

Выявлены все типы течения РС, чаще других — ремиттирующий (75,0% случаев), вторично прогрессирующее течение отмечено в 22,0%. Значительно реже наблюдается первично-прогрессирующий тип течения — около 3,0% случаев. Более 55% пациентов имеют инвалидность I, II, III групп (соответственно 22,4; 17,6 и 15,5%). У 53 (5,3%) отмечена мягкая форма РС, при которой через 10 лет после дебюта инвалидность по шкале EDSS не более 2 баллов. Скорость прогрессирования в среднем по краю составляет 0,68 балла в год. Большая скорость прогрессирования выявлена у мужчин по сравнению с женщинами — 0,78 и 0,64 соответственно. У больных РС Алтайского края по сравнению с пациентами Новосибирской области отмечается более высокая средняя скорость прогрессирования (0,68 и 0,46 балла в год соответственно).

По гендерному распределению больные РС Алтайского края не отличаются от больных других регионов России: женщины болеют примерно в 2 раза чаще мужчин (685 и 316 соответственно). Распространенность РС среди женщин — 50,9 на 100 тыс., среди мужчин — 27,2 на 100 тыс. (стандартизованный на европейскую популяцию показатель соответственно 48,5 и 28,7 на 100 тыс. населения).

В Алтайском крае зарегистрировано 10 (0,99%) случаев семейного РС. Наблюдается передача болезни как по вертикали (мать — дочь), так и по горизонтали (брат, сестра).

Получены новые данные, касающиеся этнического риска РС. В Алтайском крае выявлено два случая РС у азербайджанцев (рождены в Азербайджане, мигрировали на Алтай после 15 лет) и два — у лиц алтайской национальности (родились и проживали в Алтайском крае). В ранее проведенных исследованиях А.П. Иерусалимского и соавт. (1981—1984) [6] и Н.В. Назаренко (1997) [8] среди коренных народов Алтая и казахов не было выявлено ни одного случая РС. Следует отметить, что в настоящее время в Республике Алтай, расположенной рядом с Алтайским краем, где проживают в основном люди тех национальностей, которые ранее считались свободными от РС, зарегистрировано 33 больных РС (15,9 на 100 тыс. населения), средний возраст 43,6 года, среди которых 7 алтайцев (5 женщин, 2 мужчины) — 21,2% и 1 казах.

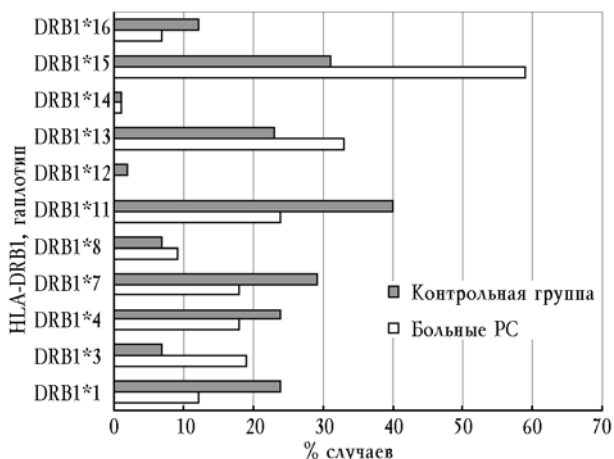
По результатам генотипирования *HLA-DRB1* установлено, что распределение генотипов как в группе больных РС, так и в контрольной группе соответствовало распределению Харди—Вайнберга ($p = 0,86$ и $p = 0,89$ соответственно). Распределение частот аллелей гена *DRB1* у больных и в контрольной группе представлено на рисунке. Как показал логистический регрессионный анализ с поправкой на пол, с риском развития РС ассоциированы аллели 3 и 15 (табл. 1), что согласуется с известными данными о связи РС со специфичностью DR15 в популяциях народов европеоидной группы [1, 9]. Установлено, что с развитием РС в Алтайском крае значимо ассоциированы четыре встречающихся в обследованной популяции комбинации аллелей (генотипа) — DRB1*13+15, DRB1*15(2), DRB1*15+3, DRB1*15+3, DRB1*3+другие (под «другими» понимаются все полученные в настоящем исследовании локуса *HLA-DRB1*, отличные от аллелей 3 и 15) (см. табл. 1).

15/15	16,45	1,91—141,58	0,012
15/3	6,81	1,24—37,37	0,027
3/3	0,51	0,27—0,93	0,982
15/другие	2,15	0,96—37,37	0,062
3/другие	3,60	1,03—12,54	0,044

Впервые на территории Алтайского края проанализирована значимость ряда конвекционных факторов риска РС: черепно-мозговой травмы (ЧМТ), хронического тонзиллита, а также инфекционных заболеваний (корь, ветряная оспа, герпес, краснуха), которые вызываются вирусами, способными проникать в нервную систему и многие годы персистировать в ней. Как видно из табл. 2, относительный риск развития РС у пациентов, перенесших указанные инфекции в возрасте до 15 лет или ЧМТ, не выше, чем у пациентов, не имеющих в анамнезе данных нарушений.

Таким образом, проведенное клинико-эпидемиологическое исследование позволяет заключить, что Алтайский край относится к зоне среднего риска развития РС с распространенностью этого заболевания 39,9 случая на 100 тыс. населения, с варьированием распространенности РС по отдельным районам края от 5,2 до 75,4 на 100 тыс. населения. Распространенность РС в городах выше, чем в сельских районах. Выявлено увеличение распространенности РС в Алтайском крае за последние 25 лет, а также рост заболеваемости с пиками в 1998, 2006 и 2008 гг. Отмечается характерная для РС гендерная связь, а также расширение этнического коридора. Отдельные генотипы *HLA-DRB1* (13/15, 15/15, 15/3, 3/другие) значимо ассоциированы с повышенным риском РС в исследуемой популяции. Перенесенные до 15 лет ветряная оспа, краснуха, герпес, хронический тонзиллит, рассматриваемые в настоящее время как факторы риска РС в отдельных популяциях, а также ЧМТ, перенесенная до дебюта РС, не увеличивают риск развития этого заболевания в популяции Алтайского края.

Полученные результаты указывают на необходимость дальнейшего мониторинга клинико-эпидемиологических данных о РС в Алтайском крае, который позволит уточнить региональные особенности факторов риска развития РС. Результаты работы могут быть полезны при планировании оказания медико-социальной помощи больным РС в отдельных территориях Алтайского края, оценке потребности в современных дорогостоящих методах диагностики и лечения, организации мероприятий по профилактике РС у индивидуумов с высоким риском развития этого заболевания.



Частота носительства аллелей полиморфного локуса *HLA-DRB1* в группе больных рассеянным склерозом и в контрольной группе

Таблица 1

Относительный риск рассеянного склероза в зависимости от носительства аллелей и генотипа полиморфного локуса *HLA-DRB1*

Аллель	Относительный риск развития РС		p
	M	ДИ	
1	0,60	0,21—1,71	0,336
3	3,17	0,97—10,29	0,045
4	0,96	0,35—2,66	0,941
7	0,67	0,25—1,76	0,411
11	0,79	0,31—1,99	0,611
13	1,90	0,78—4,65	0,158
15	2,35	0,99—5,61	0,050
Генотип 13/15	16,29	3,38—78,61	0,0005

Литература

1. *Бойко А.Н., Фаворова О.О.* Рассеянный склероз: молекулярные и клеточные механизмы // Молекулярная биология. 1995. Т. 29, № 4. С. 727—749.
2. *Гусев Е.И., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз: достижения десятилетия // Журн. неврологии и психиатрии. 2007. Спец. вып. № 4. Рассеянный склероз. С. 4—13.
3. *Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. и др.* Эпидемиологические исследования рассеянного склероза: методические рекомендации МЗ РФ № 2003/82. М.: 2003.
4. *Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004. 540 с.
5. *Завалишин И.А., Головкин В.И.* Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. М., 2000. 511 с.
6. *Иерусалимский А.П., Доронин Б.М., Малкова Н.А. и др.* Эпидемиология рассеянного склероза в Сибири и на Дальнем Востоке (болезненность, заболеваемость) // Рассеянный склероз (эпидемиология, новые методы диагностики): материалы науч.-практ. конф. Новосибирск: НГМИ, 1985. С. 3—5.
7. *Малкова Н.А., Иерусалимский А.П.* Рассеянный склероз. Новосибирск: НГМУ. 2006. 198 с.
8. *Назаренко Н.В.* Распространенность и клиническая характеристика рассеянного склероза в Алтайском крае: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1997.
9. *Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз как полигенное заболевание: современное состояние проблемы // Генетика. 2010. Т. 46, № 3. С. 302—313.
10. *Фридман М.С.* Иммуномодулирующие препараты для лечения рассеянного склероза: сегодня и в будущем // Expert Opin. Pharmacother. 2006. V. 7, № 1. P. 1—9.
11. *Шварц Г.Я.* Сравнительный экономический и фармакоэкономический анализ рассеянного склероза в России // Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии. 2001. № 4. С. 14—19.
12. *Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н.* Рассеянный склероз: руководство для врачей: 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
13. *Baranzini S.E., Wang J., Gibson R.A. et al.* Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis // Hum. Mol. Genet. 2009. V. 18 (4). P. 767—778.
14. *Bernard C.C., Kelerode R.N.* Multiple sclerosis: an autoimmune disease of multifactorial etiology // Curr. Opin. Immunol. 1992. V. 4. P. 760—765.
15. *Compston A., Coles A.* Multiple sclerosis // Lancet. 2002. V. 359 (9313). P. 1221—1231.
16. *Kesselring J., Lassmann H.* Pathogenesis // Multiple sclerosis / ed. J. Kesselring. Cambridge University Press. 1997. P. 54—62.
17. *Kobell G., Pugliatti M.* Cost of multiple sclerosis in Europe // Eur. J. Neurol. 2005. № 12 (1). P. 63—67.
18. *Kurtzke J.F.* Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). // Neurology. 1983. V. 33, № 12. P. 1444—1452.
19. *Noserworthy J., Miller D., Compston A.* Disease-modifying treatments in multiple sclerosis // McAlpine's Multiple sclerosis. 4th edition / ed. by A. Compston et al. Churchill Livingstone. Elsevier 2006. P. 729—802.
20. *Olsson T., Hillert J.* The genetics of multiple sclerosis and its experimental models // Curr. Opin. Neurol. 2003. V. 16. P. 253—258.
21. *Polman C.H., Reingold S.C., Edan C. et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald' // Ann. Neurol. 2005. V. 56. P. 840—864.
22. *Svejgaard A.* The immunogenetics of multiple sclerosis // Immunogenetics. 2008. V. 60. P. 275—286.

Поступила в редакцию 07.12.2010 г.

Утверждена к печати 21.02.2011 г.

Сведения об авторах

И.В. Смагина — канд. мед. наук, доцент, врач-невролог отделения неврологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул).

Ю.Н. Игнатова — врач-невролог отделения неврологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул).

С.А. Ельчанинова — д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики АГМУ (г. Барнаул).

А.С. Федянин — зав. отделением неврологии ГУЗ «Краевая клиническая больница», главный невролог управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности (г. Барнаул).

Для корреспонденции

Смагина Инна Вадимовна, тел. 8-903-990-5099, тел./факс (3852) 68-96-77; e-mail: siv7000@yandex.ru