

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**ШАРАФУТДИНОВА ЛЯЛЯ РИФОВНА
ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ И
ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ
БАШКОРТОСТАН**

14.01.11 - нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор мед. наук
К.З. Бахтиярова

Уфа-2014

СОДЕРЖАНИЕ	
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ (обзор литературы) РИСКА РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА	14
1.1. Экология как фактор развития рассеянного склероза	14
1.2. Анализ факторов риска в Российских исследованиях по методу «случай-контроль»	19
1.3. Витамин D как фактор риска рассеянного склероза	24
1.4. Курение как фактор развития и прогрессирования рассеянного склероза	28
1.5. Онкологическая патология у больных рассеянным склерозом	39
СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ	
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Аналитическое эпидемиологическое исследование по методу «случай-контроль»	46
2.2. Анализ месяцев рождения больных рассеянным склерозом	49
2.3. Влияние курения на риск и прогрессирование рассеянного склероза	50
2.4. Онкологическая патология у больных рассеянным склерозом	50
2.5. Статистическая обработка результатов	51
ГЛАВА 3 ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН	53
3.1. Краткая географическая и экономическая характеристика Республики Башкортостан	53
3.2. Аналитическое эпидемиологическое исследование по методу «случай- контроль» внешних факторов риска рассеянного склероза в Республике Башкортостан	54
3.2.1. Социальные и демографические факторы в сравниваемых группах	54

3.2.2 Анализ фенотипических характеристик сравниваемых групп	58
3.2.3. Анализ длительного контакта с вредными веществами и материалами на риск рассеянного склероза	59
3.2.4. Анализ наличия промышленных предприятий в районе проживания на риск рассеянного склероза	61
3.2.5. Влияние перенесенных заболеваний больными и их родителями на риск рассеянного склероза	63
3.2.6. Влияние стрессового фактора на риск рассеянного склероза	72
3.2.7. Влияние питания на риск рассеянного склероза	72
3.2.8. Совместное влияние факторов внешней среды на риск рассеянного склероза	78
3.3. Влияние внешних факторов на течение рассеянного склероза	81
3.4. Анализ месяцев рождения больных рассеянным склерозом по сравнению с населением Республики Башкортостан	84
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН	86
4.1. Влияние курения на риск рассеянного склероза	86
4.2. Влияние курения на клиническое течение рассеянного склероза	86
ГЛАВА 5 ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ	90
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	99
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109
ПРИЛОЖЕНИЕ	140

Список сокращений

Абс – абсолютное значение

БК – болезнь Крона

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВПСР – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДИ – 95%-ный доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИНФ – интерферон

КИС – клинически изолированный синдром

КШПОС – краткая шкала оценки психического статуса

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОР – относительный риск

ОРЭР – объединенное Российское исследование эпидемиологии рассеянного склероза

ОШ – отношение шансов

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз

РА – ревматоидный артрит

РБ – Республика Башкортостан

РПРС – ремитирующе-прогрессирующий рассеянный склероз

РРС – ремитирующий рассеянный склероз

РС – рассеянный склероз

РФ – Российская Федерация

РЦРС – Республиканский центр рассеянного склероза

СМЖ – спинномозговая жидкость

УФ – ультрафиолетовый

ЦНС – центральная нервная система

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭАЭ – экспериментальный аллергический энцефалит

ЯК – язвенный колит

BPF (Brain Parenchymal Fraction) – мозговая паренхиматозная фракция

EDSS (Expanded Disability Status Scale) – расширенная шкала инвалидизации

FS (Functional System) – функциональные системы

GATS (Global Adult Tobacco Survey) – глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака

OR (odds ratio) – отношение шансов

SIR (Standardized Incidence Ratio) – стандартизированный индекс заболеваемости

Th – Т-хелперы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рассеянный склероз (РС) – аутоиммунное и нейродегенеративное заболевание нервной системы, развивающееся у людей с генетической предрасположенностью под влиянием факторов внешней среды [Marrie R.A., 2004]. Рассеянный склероз характеризуется длительным инвалидизирующим течением и является ведущей неврологической причиной стойкой утраты трудоспособности в молодом возрасте [Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011], что обуславливает медико-социальную значимость проблемы.

Во всем мире наблюдается неуклонный рост числа пациентов с данной патологией, вызванное как истинным ростом заболеваемости, так и медико-социальными факторами: увеличением средней продолжительности жизни больных в результате расширения возможностей патогенетического и симптоматического лечения, улучшением качества диагностики с регистрацией «мягких» случаев рассеянного склероза. [Бойко А.Н., Гусев Е.И., 2012].

Наиболее вероятными факторами, участвующими в запуске иммунопатологических процессов, рассматривают хронические инфекции, проживание на экологически неблагоприятных территориях [Завалишин И.А., Захарова М.Н., 2003; Спирин Н.Н. и соавт., 2003; Гончарова З.А., 2009; Boström I. et al., 2011], особенности питания [Гусев Е.И. и соавт., 1999, Casetta I., Granieri E., 2000]. Среди инфекционных агентов предполагается роль вирусов Эпштейна-Барр, группы герпесов и ретровирусов [Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2012; Ascherio A., Munger K.L., 2007, Tremlett H. et al., 2008]. Различный уровень воздействия солнечных лучей (вероятно опосредованный через витамин D) связывают с неравномерным географическим распределением рассеянного склероза [Хачанова Н. В. и соавт., 2006, Ebers C.G, 2008, Disanto G. et al., 2011]. В последние годы

активно изучается роль курения в развитии и прогрессировании заболевания [Hernan M.A. et al., 2005, Mikaeloff Y. et al., 2007]. Признано, что внешние факторы воздействуют на уровне микропопуляций, что подтверждается исследованиями супругов, усыновленных, братьев и сестер, которые не обнаружили зависимости риска рассеянного склероза от семейной микросреды [Dument D.A., 2006, Ebers G., 2008]. Учитывая коррегируемость внешних факторов риска, их устранение может предотвратить развитие части случаев рассеянного склероза, что будет способствовать улучшению профилактики этого тяжелого заболевания.

За последние десятилетия в России проведена значительная работа по изучению рассеянного склероза. Унифицированы принципы классификации, приняты и валидизированы международные критерии постановки диагноза (критерии МакДональда 2010 г.) [Белова А.Н. и соавт. 2013], в большинстве регионов открыты центры рассеянного склероза, ведутся регистры больных [Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2007]. Проведено Объединенное Российское исследование эпидемиологии рассеянного склероза (ОРЭР) по единому дизайну более чем в 20 городах нашей страны, в результате которого получены данные об истинной распространенности и заболеваемости с учетом всех случаев в популяциях [Гусев Е.И. и соавт., 2002; Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2007]. Кроме того, ОРЭР включило раздел, посвященный аналитической эпидемиологии, оценивший наиболее сильные ассоциации рассеянного склероза с социально-экономическими, экологическими, этнографическими факторами, перенесенными заболеваниями, привычками в питании [Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2007].

Динамические эпидемиологические исследования подтвердили повышение показателей распространенности рассеянного склероза к началу второго десятилетия 21 века в большинстве регионов России. Данная тенденция выявлена в Москве [Бойко А.Н. и соавт., 2013], Татарстане [Бабичева Н.Н. и соавт., 2012], Томске [Алифирова В.М., Титова М.А., 2012],

Чеченской Республике [Ахмадов Т.З. и соавт., 2012], Ростовской области [Гончарова З.А., 2012], Пермском крае [Желнин А.В., 2009]. Увеличение доли пациентов с рассеянным склерозом в популяциях вызывает необходимость повышения потребности в медико-социальной помощи больным, более тщательного расчета материальных расходов бюджета здравоохранения.

Данные литературы свидетельствуют о значительной вариабельности течения заболевания в различных регионах и этнических группах [Бахтиярова К.З., 2006; Сиверцева С. А., 2010; Гончарова З.А., 2009; Смагина И.В., 2013]. В Республике Башкортостан (РБ) проведено клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование популяции больных рассеянным склерозом [Бахтиярова К.З., 2007 г.], в результате которого были оценены распространенность, заболеваемость, клинические характеристики рассеянного склероза у представителей основных этносов, исторически проживающих на территории республики.

Рассеянный склероз имеет длительное многолетнее течение, что создает предпосылки для развития сопутствующих заболеваний [Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011]. Коморбидная онкологическая патология негативно влияет на прогноз для жизни [Стяжкина С.Н., Журавлева К.В., Леднева А.В., 2011; Верткин А.Л., Скотников А.С., 2013], способствует увеличению инвалидизации [Белялов Ф.И., 2014]. Отсутствие достоверных данных о возможном влиянии онкологической патологии на течение рассеянного склероза является основанием для исследования данной ассоциации.

Актуальность настоящей работы определяется продолжающимся ростом распространенности рассеянного склероза, в Республике Башкортостан ежегодно регистрируются около 110 новых случаев. Для улучшения планирования медико-социальной помощи, увеличения длительности трудоспособности этих больных необходима разработка

профилактических мер с учетом вклада экзогенных факторов в развитие и течение заболевания.

Цель работы

Исследование влияния внешних факторов на риск развития и особенности течения рассеянного склероза в Республике Башкортостан для разработки вопросов профилактики и оптимизации прогноза при этом заболевании.

Задачи

1. Исследовать роль внешних факторов в возникновении рассеянного склероза в Республике Башкортостан.
2. Проанализировать связи между отдельными внешними факторами и особенностями клинического течения рассеянного склероза с учетом возраста больных во время воздействия фактора.
3. Изучить риск развития и особенности течения рассеянного склероза в Республике Башкортостан в зависимости от сезонности рождения больных по месяцам года.
4. Оценить влияние курения на риск развития и течение рассеянного склероза. Проанализировать связь отдельных клинических характеристик заболевания с курением у больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан.
5. Определить частоту и характер предшествующих и сопутствующих на момент обследования онкологических заболеваний у больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан. Определить влияние сопутствующей онкологической патологии на течение рассеянного склероза.

Научная новизна исследования

Впервые в Республике Башкортостан проведено аналитическое эпидемиологическое исследование по методологии «случай - контроль» различных внешних воздействий на риск развития рассеянного склероза. Исследование проведено по единому дизайну с другими регионами России в соответствии международными методологическими критериями под эгидой всероссийского центра рассеянного склероза, в результате которого выявлены связи, получены данные о частоте и значимости факторов риска РС.

Выявлена зависимость риска рассеянного склероза от сезонности рождения, с превышением показателей в весенние месяцы и снижением их в осенний период по сравнению с рождаемостью в популяции Республики Башкортостан.

Впервые в России оценено влияние курения на течение рассеянного склероза, получены данные о негативном влиянии курения на прогрессирование и скорость конверсии заболевания во вторично-прогрессирующий тип, степень инвалидизации больных.

Совершенствована электронная база клинико-эпидемиологического регистра больных рассеянного склероза в Республике Башкортостан.

В ходе исследования впервые детально изучены предшествующие и сопутствующие на момент обследования онкологические заболевания у больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты, полученные в ходе данного аналитического эпидемиологического исследования, способствуют уточнению региональных особенностей рассеянного склероза с учетом влияния внешних факторов риска. Выявленные данные зависимости рассеянного склероза от сезонности рождения подтверждают роль инсоляции и, опосредованно, роль витамина D в патогенезе заболевания. Установлена негативная роль хронической

интоксикации компонентами сигаретного дыма в прогрессировании рассеянного склероза и инвалидизации больных.

Результаты данной работы могут быть использованы при разработке профилактических мероприятий по предупреждению рассеянного склероза у пациентов с клинически изолированным синдромом, родственников больных путем воздействия на модифицируемые факторы риска: профилактика травматизма, коррекция типа питания, своевременное лечение очагов инфекции, увеличение длительности пребывания на солнце, отказ от курения.

На основании результатов исследования дополнен и модифицирован регистр больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан. Наличие регистра позволяет оценивать распространенность и заболеваемость РС в регионе, проводить расчет пациентов, нуждающихся в патогенетической терапии дорогостоящими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, осуществлять контроль над эффективностью лечения.

Материалы, полученные в ходе исследования, могут быть использованы в учебном процессе на кафедре неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО БГМУ по курсу неврологии для обучения студентов и ординаторов по программе высшего образования и Федерального государственного требования по интернатуре.

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска рассеянного склероза в Республике Башкортостан являются рождение в весенние месяцы и от отцов в возрасте 30 лет и старше; перенесенный тонзиллит, краснуха, черепно-мозговая травма, преобладанием мясной диеты, проживание в промышленных городах, в том числе вблизи нефтехимических предприятий. Перенесенные факторы имеют значимость при воздействии в возрасте до 15 лет и не влияют на особенности течения заболевания в дальнейшем.

2. Курение негативно влияет на течение рассеянного склероза, обуславливая более высокую скорость прогрессирования заболевания и увеличение степени инвалидизации, а также приводит к более ранней конверсии заболевания в прогрессирующую стадию.

3. Сопутствующая онкологическая патология не влияет на течение рассеянного склероза и степень инвалидизации больных.

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на V Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Рассеянный склероз: 30 лет спустя» (Новосибирск, 2011), XVIII Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (Санкт-Петербург, 2011), X Всероссийском съезде неврологов с международным участием (Нижний Новгород, 2012), VI Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы» (Новосибирск, 2013), на Первом конгрессе Российского Комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС, г. Казань, сентябрь 2013 г.). Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на расширенном заседании кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования, в планировании научной работы, наборе клинического материала, углубленном анализе отечественной и зарубежной научной литературы, анализе и интерпретации клинических данных, их систематизации, статистической обработке с описанием полученных результатов, написании и оформлении рукописи диссертации,

основных публикаций по выполненной работе.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, описания материала и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 38 таблицами, 3 рисунками, включает одно приложение. Список литературы включает 249 источника (69 отечественных и 180 зарубежных).

ГЛАВА 1. ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РС

1.1. Экология как фактор развития РС

Этап систематизации эпидемиологических исследований, проводимых в разных регионах страны на основе преимущественно госпитальных баз данных («по обращаемости»), сменил этап анализа эпидемиологических характеристик РС с использованием единой методологии сбора и анализа материала [Гусев Е.И., Бойко А.Н. 2007]. Показана возможность эффективного использования эпидемиологических регистров, созданных ранее в большинстве развитых государств (Дания, Швеция Норвегия, Канада и др.), в настоящее время – и в регионах России [Малкова Н.А. и соавт., 2006, Бойко А.Н. и соавт., 2007].

Исследования по описательной эпидемиологии РС, проведенные в рамках Объединенного Российского исследования эпидемиологии РС (ОРЭР), оценили истинную распространенность и заболеваемость Российской Федерации с учетом всех случаев в популяции. Особенностью ОРЭР явилось построение по единому дизайну с использованием универсальных методов сбора информации, одинаковый подход к диагностике и оценке клинического течения РС, общая структура анкет и методов статистического анализа [Гусев Е.И., Бойко А.Н. 2007].

Эпидемиологические исследования на территории России имеют ряд особенностей:

- 1) гигантская территория с различными географо-климатическими характеристиками;

- 2) разнообразный состав населения с длительным проживанием на одной территории представителей различных этнических групп, отличных по религиозным концессиям, стилю жизни, особенностям питания;

3) большое количество браков между представителями разных национальностей [Бахтиярова К.З., 2007, Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2007, Хорошилова Н.Л., 2005].

Негативное влияние экологических факторов на развитие РС во второй половине 20-го века отмечено на острове Сардиния (Италия) [Granieri E. et al., 1995; Rosati G., 1994], в Западной Норвегии [Gronning M. 1994], Богемии (Чехия) [Lauer K., 1995], регионах Саскачеван (Канада) [Irvine D.G. et al., 1989] и Кей Вест (США) [Helmich C.G. et al., 1989].

В России выявлены прямые ассоциации между различными показателями загрязнения внешней среды и уровнями распространенности и заболеваемости РС [Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011]. Отрицательное влияние неблагоприятной окружающей среды наблюдалось в Татарстане [Кондратьева О.С. и соавт., 2002], Ярославле [Спирин Н.Н. и соавт., 2003], Нижнем Новгороде [Ким Е. Р., 2004], Республике Башкортостан [Бахтиярова К.З., 2006], Якутии [Миннурова А.С. и соавт., 2007], Тюменской области [Сиверцева С.А., 2010], Алтайском крае [Смагина И.В. и соавт., 2011], Ростовской области [Гончарова З.А., 2013].

Результаты двадцатилетнего проспективного исследования эпидемиологии РС в Новосибирске показали, что распространенность к 2003 году составила 54,4 на 100000 населения и по сравнению с 1984 г выросла почти вдвое. Отмечена связь с экологическим неблагополучием в городе [Малкова Н.А. и соавт., 2006].

В Якутии в 1983-1985 годах распространенность РС была минимальной по всей Сибири и Дальнему Востоку, не превышая 2,0 – 2,1 [Иерусалимский А.П. и соавт., 1988], случаи РС у якутов не регистрировались. При проведении эпидемиологических исследований в 2004-2006 годы распространенность РС достигла 14 на 100000 населения. Зарегистрировано 18 якутов с достоверным диагнозом РС – распространенность среди них составила – 4,8:100000. Данные показатели

авторы связывают с загрязнением окружающей среды предприятиями золото- и алмазодобывающей промышленности, а также с повышением интенсивности использования транспортных средств. Ухудшение показателей состояния атмосферы усугубляются неблагоприятными климатическими условиями – застой воздуха, малая скорость ветра, морозные туманы [Миннурова А.С. и соавт., 2007].

Исследования эпидемиологии РС в Сибири продолжены в Тюменской области Сиверцевой С.А., повышение распространенности зарегистрировано в крупных городах с наличием промышленных технологий (2006). В ходе работы впервые выявлены классические случаи РС у представителей малочисленного коренного народа Ямала (автономного округа, входящего в состав Тюменской области) – коми-зырян [Сиверцева С. А., 2010].

Клинико-эпидемиологическое исследование по методу случай–контроль с привлечением экологического анализа было проведено в крупном промышленном центре – г. Ярославль [Спирин Н.Н и соавт., 2003], где деятельность предприятий нефтеперерабатывающей, химической, машиностроительной отраслей привела к загрязнению воздушной среды газодымовыми выбросами в количестве около 200 кг загрязняющих веществ в год на каждого жителя. Исследование проведено с использованием экологической карты города, которая позволила выделить зоны с разным уровнем загрязнения среды, а также определить группы населения, испытывающие наибольшую нагрузку экополлютантами. В результате картирования были определены средние суммарные показатели загрязнения среды для каждого района города. Выявлены сильные положительные связи между распространенностью и заболеваемостью РС и величиной среднего суммарного показателя загрязнения среды ($p < 0,01$; $r = 0,966$ и $r = 0,967$ соответственно). Также получена связь развития неблагоприятного первично-прогрессирующего течения заболевания с полисимптомным дебютом в условиях высокого уровня загрязнения среды. Исследования связи

особенностей течения РС с показателями токсического поражения авторами были продолжены позднее [Спирин Н.Н. и соавт., 2011]. Уровни токсических химических веществ в сыворотке крови больных РС, проживающих в Ярославской области (города Ярославль и Рыбинск, сельские районы), достоверно были выше у больных РС по сравнению с лицами контрольной группы. Отмечены более высокие концентрации свинца, кадмия и цинка, концентрация меди втрое превышала подобный показатель у больных-горожан по сравнению со здоровыми респондентами. Выявленный средний уровень содержания свинца и кадмия в организме больных РС соответствовал лабораторным показателям хронической интоксикации легкой и среднетяжелой степени соответственно [Спирин Н.Н. и соавт., 2011].

Сравнительное эпидемиологическое исследование проведено А.Н. Бойко с соавторами в экологически более благоприятном соседнем с Ярославлем регионе – в Костроме в 2005 г. Установлено, что время достижения EDSS 3 балла, характеризующее скорость прогрессирования РС, составило $7,4 \pm 0,9$ года, тогда как в Ярославле – $5,9 \pm 0,7$ года ($p < 0,05$). В Костроме исследователи чаще выявляли более благоприятный ремитирующий тип течения и моносимптомный дебют заболевания [Качура Д.А. и соавт., 2008].

В Волгограде наиболее высокие показатели распространенности выявлены в районах с высокой насыщенностью промышленного производства, достигая показателя 52,4 на 100000, тогда как в районах новостроек без промышленных предприятий – 14,4 на 100000. Прогностически неблагоприятные полисимптомные и двигательные дебюты с прогрессирующим типом течения РС также достоверно чаще регистрировались у больных, проживающих в экологически неблагоприятных районах города [Докучаева Н.Н. и соавт., 2006].

В Алтайском крае выявлена положительная связь распространенности заболевания с проживанием на территории, богатой залежами молибденовых и свинцовых руд ($p=0,047$, $p=0,050$ соответственно). Установлена зависимость распространенности РС с насыщенностью промышленных предприятий химической и нефтеперерабатывающей отраслей и электроэнергетики ($p=0,007$, $p=0,012$ соответственно). В числе 20 административных образований Алтайского края с распространенностью РС от 40,4 до 75,4 на 100000 населения – 9 городов и 11 сельских районов, в которых сосредоточено около 70% промышленных предприятий края, а также 3 из 4 административных образований с залежами руд, богатых молибденом и свинцом. Не выявлено связи радиационного воздействия вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне в 1949 и 1962 годы с заболеваемостью РС ($p=0,246$) [Смагина И.В. и соавт., 2011].

В Ростовской области проведено 20-летнее проспективное эколого-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза [Гончарова З.А., 2012]. Большинство ее территорий находится в критическом состоянии по показателям экосистем. Связь взаимосвязи факторов внешней среды и эпидемиологических показателей РС оценена с помощью сравнительного анализа распространенности заболевания среди населения, проживающего в различных условиях. Были использованы основные критерии, характеризующие природно-экологические особенности района, такие как антропогенная нагрузка (плотность населения, промышленная, транспортная, сельскохозяйственная нагрузки) и деградация окружающей среды (загрязнение атмосферного воздуха). Наиболее высокие показатели распространенности получены в районах области с высокой антропогенной нагрузкой – в Ростовской и Волгодонской промышленных агломерациях (38,3:100000). Максимальная распространенность среди сельских районов также выявлена в местностях с высокой, но уже сельскохозяйственной нагрузкой (27,5:100000). Наименьший показатель распространенности

получен в районах с низким промышленным и сельскохозяйственным потенциалом (12,7:100000). Кроме того выявлена прямая зависимость распространенности РС от плотности населения и уровня загрязнения атмосферного воздуха [Гончарова З.А., 2013]. Негативное влияние окружающей среды на распространенность РС отмечено и зарубежными исследователями [Pugliatti M. et al., 2006].

1.2. Анализ факторов риска в Российских исследованиях по методу «случай-контроль»

В 1997 г. международная рабочая группа по изучению РС в мире при Норвежской академии наук и письменности в 1997 г. разработала анкету [Riise T., Voiko A. et al, 1997], которая переведена на русский язык и дополнена сотрудниками кафедры неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета [Гусев Е.И. и соавт., 2003]. На основе этой анкеты в России с конца 90-х годов прошлого столетия до настоящего времени проводится и подходит к завершению общенациональное аналитическое эпидемиологическое исследование роли внешних факторов в этиологии рассеянного склероза.

Основные вопросы этой анкеты включают в себя следующие разделы: демографические данные; информацию о местах проживания, образовании и профессиональной деятельности; перенесенные инфекции, неинфекционные заболевания, травмы, семейный медицинский анамнез, наличие контакта с токсическими веществами, острые и хронические интоксикации, особенности питания, контакт с животными, стиль жизни – вредные привычки, стрессовые ситуации и т.д. Исследования проводятся парным методом. Больным подбираются лица контрольной группы, соответствующие по возрасту, полу, национальности и месту проживания. Проводится объединенный анализ результатов исследований более 1300 пар «больной РС – контроль». [Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011]. Данные

пополняются новыми результатами с других регионов нашей обширной страны.

Первое исследование было проведено в Москве в 1994-1997 годах и включало 250 пар. Выявлена связь РС с перенесенными тонзиллитами ($p=0,0008$) и преобладанием мясной диеты ($p=0,000006$) в возрасте до 15 лет. Не было различий между группами в зависимости от наличия профессионального или бытового контакта с отравляющими веществами (включая органические растворители), экологических характеристик мест проживания в детстве [Гусев Е.И. и соавт., 1999].

Второе московское исследование, включившее 110 пар, подтвердило предыдущие ассоциации (тонзиллит $p=0,00004$, мясная диета $p=0,0173$). Помимо этого были выявлены достоверные ассоциации РС с наличием в анамнезе хронических контактов с органическими растворителями и бензином, длительным проживанием в непосредственной близости от предприятий химической промышленности в возрасте до 15 лет, а также с травмами головы с потерей сознания [Гусев Е.И. и соавт., 1999].

Исследование в Амурской области 98 пар больной-контроль выявило достоверные ассоциации с рождением от матерей в возрасте старше 27 лет ($p<0,005$), проживанием в многодетных семьях ($p<0,01$), связь с перенесенными герпесом и хроническим тонзиллитом в возрасте до 15 лет ($p<0,001$), наличием в анамнезе длительного контакта с собаками ($p<0,05$), сельскохозяйственными животными ($p<0,001$). В диете больных РС в возрасте до 15 лет преобладало мясо ($p<0,005$), молоко и яйца ($p<0,001$). У больных достоверно чаще наблюдались в анамнезе черепно-мозговые травмы ($p<0,001$) [Молчанова Е.Е., 2002].

Ассоциация РС с хроническими тонзиллитами в возрасте до 15 лет подтверждена в Ярославле [Спирин Н.Н. и соавт., 2003].

В Казани риск развития РС был связан с более поздним возрастом родителей, контактом с ядохимикатами, проживанием в возрасте до 15 лет

около металлургических предприятий, хроническим тонзиллитом, перенесенной черепно-мозговой травмой в возрасте старше 15 лет, длительным контактом с домашними животными, преобладанием в диете домашнего мяса [Ишманова С.А., 2003].

В Орле выявлен старший возраст отцов (от 30 лет и более) у больных РС ($p=0,03$), больные чаще являлись вторыми и последующими детьми в семье ($p=0,03$). Подтверждены ассоциации РС с перенесенным тонзиллитом ($p=0,006$), отитом ($p=0,002$), герпетической инфекцией ($p=0,02$) в возрасте до 15 лет. Проживание вблизи (в радиусе до 5 км) химических ($p=0,005$) и металлургических ($p=0,006$) предприятий также преобладало у больных РС. Получены достоверные ассоциации с употреблением копченого мяса ($p=0,01$) [Хорошилова Н.Н., 2005].

Докучаева Н.Н. в 2006 г. опубликовала данные о 173 парах, проживающих в г. Волгограде. Пациенты с РС достоверно рождены от матерей 30 лет и старше ($p<0,0001$), проживали вблизи нефтеперерабатывающих ($p=0,019$) и химических предприятий ($p=0,001$). Среди перенесенных инфекций достоверная связь была получена с перенесенными тонзиллитами в возрасте до 7 лет ($p<0,01$) [Докучаева Н.Н. соавт., 2006].

Данные 82 пар и 122 пар «больной РС – контроль» Ростовской области опубликованы в 2007 и 2009 годах. Получены достоверные связи риска РС с возрастом матери до 20 лет, наличием железобетонных предприятия в районе проживания, перенесенной герпетической инфекцией в возрасте до 7 лет, тонзиллита от 7 до 15 лет, гепатита после 15 лет [Мельникова А.В., 2007]. Наиболее сильные корреляции в 2009 г. выявлены со следующими факторами: контакт с химическими реагентами и металлами в возрасте старше 15 лет ($p<0,00001$), с преобладанием в диете животного масла до и старше 15 лет ($p<0,00001$). Кроме того, получены достоверные ассоциации с проживанием вблизи крупных промышленных предприятий ($p<0,02$),

перенесенной пневмонией в возрасте до 7 лет ($p < 0,01$), хроническим тонзиллитом ($p < 0,019$), пищевой аллергией ($p < 0,03$), травмами головы и позвоночника в возрасте старше 15 лет ($p < 0,02$) [Гончарова З.А., Балязин В.А., 2009].

В Алтайском крае выявлен повышенный риск РС при проживании вблизи химических промышленных предприятий и потенциальных источников радиоактивного воздействия ($p = 0,0003$). Получена достоверная связь РС с перенесенными психоэмоциональными стрессовыми ситуациями в семье до 15 лет ($p = 0,047$) [Смагина И.В. и соавт., 2011].

Исследование в Томской области, включившее 100 пар «больной РС – контроль», выявило достоверную связь с проживанием вблизи нефтеперерабатывающих предприятий в возрасте до 15 лет ($p = 0,01$), перенесенными инфекциями: корью ($p = 0,03$), герпесом ($p < 0,001$), хроническим тонзиллитом ($p = 0,006$), синуситом в возрасте до 7 лет ($p = 0,01$). Был выявлен возраст матери старше 27 лет у больных РС ($p = 0,09$), больные достоверно чаще были рождены вторыми или последующими детьми ($p = 0,007$). При анализе особенностей питания мясные продукты преобладали в рационе больных ($p < 0,001$). Больные РС достоверно чаще имели контакт с собаками и сельскохозяйственными животными. В группе пациентов получена значимая частота ЧМТ в возрасте старше 15 лет ($p = 0,001$), а также подверженность их воздействию хронического психоэмоционального стресса ($p < 0,001$) [Алифирова В.М., Титова М.А., 2012].

В результате проведенных исследований выявлены наиболее устойчивые ассоциации РС с определенными внешними факторами, воспроизведенные большинством авторов. Это связано с бактериальными инфекциями в виде хронических тонзиллитов, преобладанием мясной диеты, хроническая интоксикация бензином или органическими растворителями и проживание в непосредственной близости (менее 5 км) нефтеперерабатывающих, химических или металлургических предприятий.

Все факторы имели достоверную значимость при воздействии в возрасте до 15 лет.

Таблица 1

Суммарные результаты наиболее часто встречающихся корреляций РС с внешними факторами риска в различных регионах РФ

Фактор	Регионы
Старший возраст родителей	Амурская область, Казань, Орел, Волгоград, Томская область
Проживание вблизи промышленных предприятий	Москва, Казань, Ярославль, Орел, Волгоград, Ростовская область, Алтайский край, Томская область
Контакт с бензином, органическими растворителями	Москва, Казань, Орел, Ростовская область
Тонзиллит до 15 лет	Москва, Казань, Ярославль, Орел, Волгоград; Амурская, Ростовская, Томская области
Герпетическая инфекция до 15 лет	Амурская область, Орел, Ростовская область, Томск
Психоэмоциональный стресс до 15 лет	Орел, Волгоград, Ростовская, Томская области, Алтайский край
Преобладание мясной диеты до 15 лет	Москва, Амурская область, Казань, Орел, Томская область

Исследования еще раз подтвердили полиэтиологический генез заболевания. Предстоит изучение вклада и механизмов влияния каждого фактора с помощью иммунобиохимических методов.

В Башкирии в 1982 году распространенность РС составляла в среднем 29 на 100000 населения и была особенно высока в районах с дефицитом в почвах одновременно трех микроэлементов (меди, марганца и кобальта), составляя 54 на 100000 [Бакиров А.Г., 1982]. Выявлена прямая связь между частотой РС и степенью загрязнения окружающей среды [Борисова Н.А. и Качемаев В.П., 1992]. С 1998 года эпидемиологические исследования РС в РБ продолжены с выяснением основных тенденций распространенности и учетом этнографических факторов [Бахтиярова К.З., 2007]. Выяснено, что Башкортостан относится к зоне среднего риска РС, однако заболевание

неравномерно распространено на территории республики. Рассеянный склероз зарегистрирован во всех городах и районах РБ. Показатели распространенности выше в северо-западных и центральных районах Башкортостана по сравнению с юго-восточными. РС реже встречается в местах с преобладающим башкирским населением [Бахтиярова К.З., Магжанов Р.В., 2006], что, вероятно, обусловлено исторически сложившимися различиями в брачных традициях [Магжанов Р.В., 1988]. Подтверждена зависимость распространения РС и от концентрации промышленного производства. Распространенность среди горожан оказалась значительно выше по сравнению с сельским населением (45,7 и 26,2 на 100000 населения соответственно) [Бахтиярова К.З., Магжанов Р.В., 2006].

Уточнение характера воздействия внешних факторов на развитие РС в условиях воздействия техногенной и антропогенной нагрузки в РБ является актуальным.

1.3. Витамин D как фактор риска РС

Впервые идею о недостатке солнечного излучения как причины градиента широты в распространенности РС предложил Acheson E.D. в 1960 году. P. Goldberg в 1974 году предположил, что данная связь опосредуется через витамин D.

Витамин D это жирорастворимый стероид, активная форма которого – 25 дигидроксивитамин D (1,25 (ОН) 2D) имеет широкий диапазон воздействия на человеческий организм. Самой признанной является роль в гомеостазе кальция и регуляции обмена костной ткани [Rajakumar K., 2003]. Последние данные подтверждают роль 1,25 (ОН) 2D в развитии и функционировании мозга, доказаны его иммуномодулирующие свойства [Norman A., 2006]. Витамин D имеет две основные формы: эргокальциферол (витамин D2) – растительного происхождения и холекальциферол (витамин D3), полученный из животных источников. Холекальциферол является

основным предшественником витамина D в организме человека. Он производится в эпидермисе под воздействием солнечного излучения УФ длин волн [Wang T.T. et al., 2005; Lehmann B. et al., 2005]. Светлая кожа до 5 раз активней синтезирует витамин D по сравнению с темной [Pierrot-Deseilligny Ch. and Souberbielle J.-C., 2010]. Оба витамина D₃ и D₂ могут быть получены из пищевых источников, но последний менее эффективно усваивается и биологически менее активен [Armas L.A.G. et al., 2004]. В связи с этим солнечное излучение остается основным источником витамина D в организме и обеспечивает до 80-90% от его потребности [Pierrot-Deseilligny Ch., Souberbielle J.-C., 2010]. Эргокальциферол и холекальциферол гидроксилируются в печени до 25-гидроксивитамина D₃ (25(OH)D), который транспортируется связанный с витамин D-связывающим белком (VDBP) в органы-мишени, где преобразуется в биологически активный 1,25(OH)₂D под действием 1 α -гидроксилазы [Deluca H.F., 2004]. Особое значение для РС, является то, что 1 α -гидроксилаза присутствует в клетках иммунной системы, нейронах и глиальных клетках ЦНС [Garcion E., 2002, Smolders J., 2008]. Под действием витамина D в лабораторных условиях продемонстрирована модуляция иммунного ответа [Kamen D.L., 2010; May E., 2004], блокирование выработки провоспалительных цитокинов и оксида азота в микроглии [Lefebvre d'Hellencourt C., 2003]. Показано, что 1,25(OH)₂D может тормозить демиелинизацию и усиливать ремиелинизацию, останавливать апоптоз олигодендроцитов и стимулировать дифференциацию предшественников олигодендроцитов в зрелые клетки [Goudarzvand M., 2010]. Недостаток в организме витамина D обуславливает и дефицит серотонина [Patrick R.P., Ames V.N., 2014], который играет роль в синдроме хронической усталости у больных РС [Байдина Т.В. и соавт., 2014].

Во второй половине 19-го века во времена «промышленной революции» большое количество людей оставили сельский образ жизни и перебрались в города, где стали жить и работать в закрытых помещениях. Это

вызвало резкое падение уровня витамина D, без возможности любой физиологической адаптации за относительно короткий временной промежуток [Vieth R., 2006]. Эпидемиологические исследования последних лет подтверждают низкий сывороточный уровень 25(OH)D у населения многих стран [Hyrpponen E. and Power C., 2007; Van der Mei I.A. et al., 2007; Langlois K. et al., 2010]. Мировая тенденция эпидемиологии РС характеризуется стиранием градиента широты [Гусев Е. И., Завалишин И.А., 2004], что также может быть объяснена урбанизацией. В связи с этим интересны данные двух исследований, проведенных во Франции в одни временные промежутки. Одно – среди французских фермеров, которые составляют 7% французского населения [Vukusic S., 2007]. Фермеры представляют наглядную группу населения для обсуждения возможных климатических воздействий при РС. Они этнически однородны; как правило, проживают в одном и том же регионе на протяжении всей жизни; равномерно распределены по всей стране и проводят большую часть своего времени на открытом воздухе. Таким образом, в относительно однородном населении климат мог быть фактором, влияющим на распространенность РС. По данным этого исследования распространенность РС достигала 65 на 100000 населения для 22 административных районов Франции, был выявлен градиент между Северо-Восточным, промежуточным и Юго-Западным регионами [Vukusic S., 2007]. При этом количество солнечного света в Юго-Западной части Франции заметно преобладает по сравнению с Северо-Восточной [Ebers G.C, 2008].

Другое же французское исследование, охватившее 82% населения Франции и 46926 пациентов РС в 95 департаментах, получило результаты о средней распространенности РС 95 на 100000 населения [Fromont A. et al., 2009]. Но хотя данные были более полными, градиента широты, в отличие от исследования фермеров не было выявлено. Возможно, потому что общее население страны менее этнически однородно, менее географически

стабильно и значительно более разнообразно по образу жизни, соответственно менее выражено подвергающееся климатическому воздействию, чем фермеры. Климат может также объяснить и более низкую по сравнению с населением в целом распространенность РС у фермеров. Кроме градиента широты у фермеров были получены еще более сильные обратные корреляции между распространенностью РС и среднегодовыми уровнями УФ облучения [Vukusic S., 2007].

Зависимость распространенности РС от среднегодовых сумм УФ облучения подтверждены в исследованиях Veretich V.D. и Veretich T.M., 2009, проведенных в девяти крупных областях Северной Америки, в Австралии [Dwyer T. et al., 2008], а также в метаанализе 52 исследований из различных стран мира [Sloka S. et al., 2009]. Эти связи оказались в 20 раз более значительным, чем, просто между распространенностью и широтой [Sloka S. et al., 2009]. Отмечена связь распространенности РС с особенностями климата и в Приморском крае [Гавриленко А.А. и соавт., 2012]. Таким образом, риск развития РС больше зависит от интенсивности инсоляции, чем просто от широты. Экологическая ситуация города также приводит к недостатку солнечных лучей. Так, в крупных городах на 40 дней в году меньше ясных дней по сравнению с сельской местностью этих же широт [Денисов В.В. и соавт., 2008].

Одним из свидетельств, подтверждающих гипотезу о роли недостаточности солнечного излучения в развитии РС, являются данные анализа месяцев рождения пациентов. Это гипотеза связана с уровнем витамина D у матери о время беременности в различное время года. Сезонные факторы потенциально могут воздействовать еще до рождения, когда влияние окружающей среды приводит к структурным и функциональным изменениям в эмбриональных или фетальных тканях и может влиять на физиологические патологические состояния у взрослых [Barker D.J. et al., 2013]. Как следствие, рождение в определенное время года

может влиять на восприимчивость к болезни позже в жизни. Исследования, проведенные в Канаде, Сардинии, Финляндии, Норвегии, показали, что наибольшее число больных РС рождаются весной, в мае, а наименьшее – осенью, в ноябре, по сравнению с месяцами рождения населения по переписи населения и родных братьев и сестер пациентов [Willer C.J. et al., 2005; Sadovnick A.D. et al., 2007; Sotgiu S. et al., 2006; Staples J. et al., 2010; Saastamoinen K.P. et al., 2012; Grytten N. et al., 2012; Disanto G. et al., 2012]. Метаанализ исследований связи риска РС с месяцами рождения, опубликованный в 2013 г., подтвердил данные закономерности [Dobson R et al., 2013].

Disanto G. с соавторами оценили распределение по месяцам рождений 26994 больных РС и контрольной группы, выбранной из общего населения Великобритании. Также была рассчитана зависимость гестационных уровней витамина D от степени УФ облучения. Результаты выявили статистически значимые пики рождения пациентов с РС с максимумом в апреле ($p < 0,0001$) и минимумом в октябре ($p < 0,0001$). Соотношение пиков указывает на 6,5 процентное повышение риска заболевания для людей, родившихся в апреле, против тех, кто родился в октябре ($p < 0,0001$). Затем месяцы рождений сопоставили с уровнем УФ облучения и среднемесячными уровнями 25-ОН-D, собранными у 3787 беременных женщин. Рассчитаны среднее УФ воздействие, а также витамин D статус в первом, втором и третьем триместрах беременности и сопоставлены с риском РС. УФ излучение в Великобритании достигает минимального и максимального уровней в декабре-январе и в июне-июле, соответственно. Самые высокие и низкие уровни витамина D3 наблюдались в сентябре и феврале соответственно, т.е. сдвинуты примерно на два-три месяца по сравнению с пиками УФ облучения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ежемесячный риск РС обратно коррелирует с прогнозируемым воздействием УФ облучения во втором триместре беременности. Аналогично, предсказанные уровни

материнского 25-ОН-D были обратно пропорционально связаны с риском РС в третьем триместре [Disanto G. et al., 2012]. То есть количество солнечного облучения в периоде внутриутробного развития может влиять на возникновение в дальнейшем РС.

1.4. Курение как фактор риска развития и прогрессирования РС

Курение получило широкое распространение в середине 20-го века. В западных странах с 1960-х годов распространенность курения среди женщин увеличилась, а у мужчин снизилась, в то время как распространенность курения среди населения в целом уменьшилась [Koch-Henriksen N. and Sorensen P.S., 2010]. По данным ВОЗ во всем мире курящие преобладают среди мужчин, но гендерное соотношение различно. Так, в развитых странах курят 35,6% мужчин и 20,3% женщин; в развивающихся странах – это 52,4% и 7,7% соответственно [The millennium development goals and tobacco control., 2004].

В России показатели распространенности и интенсивности курения были получены в 2009 г. в результате проведенного Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака (GATS – Global Adult Tobacco Survey). Установлено, что в Российской Федерации курильщиками являются 39,1% взрослого населения – 43,9 миллиона, то есть 60,7% всех мужчин (30,6 миллионов) и 21,7% (13,3 миллиона) всех женщин. Почти половина взрослых в возрасте от 19 до 44 лет (49,6 %) постоянно курили [GATS, 2009]. По данным контрольного долгосрочного обследования в России от 2008 г. распространенность курения среди мужчин возросла с 46-48% в 1980-ые до 60-65% в 2000-е годы. У женщин эти показатели в 1980-х составляли около 5%, а в 2000-х годах уже более 20% [Динамика социально-экономического состояния жителей России, 2008].

Учитывая разнообразные негативные эффекты курения на организм человека, проведены многочисленные исследования возможного влияния

потребления табака на риск развития и прогрессирования РС. Однако интерпретация результатов может иметь некоторые ограничения: статус курения в большинстве указывается самими больными, точность же самооценки снижается в среде с низким образовательным уровнем и в более молодом возрасте [Marrie R.A. et al, 2009].

1.4.1. Курение и риск РС

Одним из первых свидетельств влияния курения на риск развития РС получено в проспективном исследовании Оксфордской ассоциации планирования семьи. У 63 из 17000 британских женщин за период наблюдения с 1968 по 1974 гг. и вплоть до 1991 г. диагностирован РС. Относительный риск (ОР) для женщин, выкуривавших 15 сигарет и более в день, в сравнении с никогда не курившими, составил 1,8 [Villard-Mackintosh L., Vessey M.P., 1993]. В когортном исследовании Королевской коллегии генеральной практики оральных контрацептивов, также проведенном в Великобритании в 1968-1996 гг., выявлено 114 новых случаев РС среди 46000 женщин, ОР для курящих был 1,4. [Thorogood M., Hannaford P.C., 1998]. В исследовании «Здоровье медсестры и Здоровье медсестры II», проведенном среди 200000 американских женщин в 1976 -1996 годах, РС выявлен в 217 случаях. Для курящих ≥ 25 пачко/лет¹ ОР был увеличен до 1,7 по сравнению с никогда не курившими [Hernan M.A., 2001]. Подобные результаты воспроизведены в норвежском исследовании (округ Хордаланд), опубликованном в 2003 г. Среди 22312 человек РС выявлен у 87 лиц, ОР для курильщиков составил 1,8 [Riise T. et al., 2003].

Метаанализ, опубликованный в 2007 г., оценил риск развития РС в шести исследованиях с сопоставимым дизайном. ОР колебался в пределах 1,22-1,51 [Hawkes C.H., 2007], метаанализ от 2011 г. подтвердил эти

¹ пачко/лет – количество лет, в течение которых выкуривается по 1 пачке в день (если пациент курит в течение 10 лет по 1 пачке в день, то он курит 10 пачко/лет, если выкуривает 0,5 пачек в день в течение 10 лет, то он курит 5 пачко/лет).

результаты [Handel A.E. et al., 2011], Ramagopalan S.V. с соавторами также получили в 1,3 повышенный риск РС среди курильщиков в канадской когорте численностью 3903 человек [Ramagopalan S.V. et al., 2013].

Изучалось и воздействие пассивного курения на риск РС у детей и взрослых. Исследование по методу «случай-контроль», проведенное в Швеции среди никогда не куривших 695 больных РС и 1635 контролей, выявил риск для пассивных курильщиков, равный 1,3. Он повышался с увеличением времени воздействия данного фактора ($p=0,003$) [Hedström A.R. et al., 2011].

Y. Mikaeloff с соавторами провели популяционное исследование здоровья детей с 1994 по 2003 годы, в котором были собраны данные обо всей существующей во Франции когорте детей с РС. Проанализированы данные 129 больных и контрольной группы (1038 детей из общей популяции населения). Пассивному курению оказались подвержены 62% пациентов с РС и 45,1% респондентов контрольной группы. Скорректированный ОР первого эпизода РС, связанный с курением родителей дома, оказался равным 2,12 — выше, чем подобные показатели у взрослых (1,3) [Hedström A.R. et al., 2011]. Увеличение риска в значительной степени было связано с большей длительностью воздействия пассивного курения (кумулятивной дозой), проявлялось чаще у детей старше 10 лет ($OR=2,49$) и не зависело от пола, социально-профессионального статуса родителей или широты проживания [Mikaeloff Y. et al., 2007].

Принимая во внимание генетическую предрасположенность к развитию РС, оценено влияние курения в многодетных семьях. Проведенное в Нидерландах исследование по методу «случай-контроль» включало 136 пациентов с РС из 106 многодетных семей и их 204 здоровых братьев и сестер (сиссов). Шансы развития РС среди курящих и некурящих родственников первой линии были сопоставимы между собой. Сделан вывод,

что в семьях с высоким генетическим грузом риск развития РС маловероятно зависит от курения [Jafari N. et al., 2009].

Однако, Hedstrom A.K и его коллеги обнаружили возможные взаимодействия между аллелями восприимчивости и курением в популяционном исследовании случай-контроль [Hedstrom A.K et al., 2011]. Они сопоставили статус курения с наличием HLA-DRB1 и HLA-A генотипов у 843 больных РС и 1209 контролей. Известно, что HLA-A*02 генотип обуславливает сниженную восприимчивость к РС [Burfoot et al., 2008; Bergamaschi et al., 2010]. Принимая HLA-A*02 как негативный и HLA-DRB1*15 как положительный «генетические риски», было выявлено повышение в 13,5 раз риска РС у курильщиков с генетическим риском по сравнению с некурящими без генетического риска [Hedstrom A.K et al., 2011].

Учитывая мультифакториальный генез РС, рассмотрены комбинированные эффекты ассоциации курения, титра антител к вирусу Эпштейна-Барр (анти-EBNA), наличия HLA-DRB1*1501 гаплотипа и риска РС. В гнездовом исследовании по методу «случай-контроль» в рамках исследования «Здоровье медсестры/здоровье медсестры II», в Тасманском и Шведском исследованиях РС изучены кровяные и щечные образцы мазков у 422 больных и 865 здоровых. Выявлено, что риск РС повышался с увеличением титров антител к вирусу Эпштейна-Барр и протекал в 2 раза тяжелее у постоянно курящих по сравнению с никогда не курившими ($p=0,001$). Среди индивидуумов с низким титром антител не было выявлено ассоциации с курильщиками и не курящими. Зависимость между риском РС и ассоциацией EBNA и HLA-DR15 также не определена. Риск развития РС в зависимости от курения не изменялся у индивидов с HLA-DR15 гаплотипом. Статистическая обработка комбинированных эффектов курения и титра EBNA выявила мультипликативный эффект. Некурящие с высоким титром антител имели в 4 раза увеличенный риск РС ($OR=4,1$; $p<0,001$), тогда как курящие с высоким титром АТ имели в 7 раз повышенный риск РС ($OR=7,4$;

$p < 0,001$) по сравнению с некурящими пациентами с низким титром антител [Simon K.C. et al., 2010].

Не получена связь курения с риском РС в Российских исследованиях по методу «случай-контроль» в городах Ярославль, Казань, Орел, Волгоград, Томск, а также в Амурской и Ростовской областях [Молчанова Е.Е., 2002; Спирин Н.Н., 2003; Ишманова С.А., 2003; Хорошилова Н.Л., 2005; Докучаева Н.Н., 2006; Алифирова В.М., 2012; Гончарова З.А., 2009].

1.4.2. Курение и прогрессирование РС

Курение связано с повышенным риском прогрессирования заболевания [Di Pauli F. et al., 2008; Sundström P. et al., 2008; D'hooghe M.V. et al., 2010] и с большей инвалидностью при долгосрочном наблюдении [Bakshi R. et al., 2008].

В исследовании по методу «случай-контроль» в Британии изучено течение заболевания у 201 больного РС и 1913 контролей. Длительность наблюдения составила 5,3 года. ОР перехода течения РС во вторичное прогрессирование у курильщиков составил 3,6 [Hernan M.A. et al., 2005]. Оценили эффекты курения на риск прогрессирования РС среди 122 больных и получили достоверные данные ($p < 0,01$) о раннем прогрессировании РС у курильщиков, особенно у лиц с началом курения в молодом возрасте P. Sundström и L. Nystroöm. Также у больных с пристрастием к табаку выявлено увеличение частоты обострений, которое, однако, не достигало достоверных значений ($p = 0,12$). У курильщиков по сравнению с некурящими риск развития РС с поздним дебютом был втрое выше, а риск перехода во вторичное прогрессирование – вдвое [Sundström P., Nystroöm L., 2008].

F. Di. Pauli и соавторы сравнили скорость перехода клинически изолированного синдрома (КИС) в достоверный РС у 129 пациентов с диссеминированными очагами в белом веществе на МРТ и положительными олигоклональными антителами в ликворе. За 36 месяцев наблюдения РС

развился у 75% курящих и 51% некурящих. Таким образом, ОР перехода КИС в достоверный РС у курящих был равен 1,8 ($p=0,008$) [F. Di. Pauli et al., 2008].

T. J. Weiland с соавторами оценили ассоциации курения и употребления алкоголя со степенью инвалидизации, частотой обострений и качеством жизни среди 2469 пациентов с достоверным диагнозом РС у лиц старше 18 лет. Полученные результаты свидетельствовали о достоверно значимом повышении уровня инвалидизации среди курильщиков, снижении показателей качества жизни. Курильщики в два раза чаще нуждались в двусторонней поддержке или в инвалидном кресле по сравнению с пациентами, никогда не употреблявшими сигарет ($OR = 1,9$, 95% ДИ 1,4-2,5, $p<0,001$). Умеренное употребление алкоголя сопровождалось снижением уровня инвалидизации, повышением качества жизни [T.J. Weiland et al., 2014].

Продемонстрирован и более высокий риск смертности у курящих больных РС. Так, A. Manouchehrinia с соавторами выявили 63 умерших (на декабрь 2011 г.) среди 895 пациентов с РС. Смертность у курильщиков составила 5,35 на 1000 человеко-лет², без пристрастия к табаку – 2,07 ($p=0,003$). [Manouchehrinia A. et al., 2011].

Вместе с тем при проведении сравнительного анализа когорты пациентов с РС (364 пациента) M. Koch и соавторы (2007 г.) не нашли положительной ассоциации между курением и тяжестью РС как по типам течения, так и по скорости нарастания инвалидизации по шкале EDSS. При изучении влияния материнского потребления табака ряд исследований «случай-контроль» не выявили повышенного риска РС у детей, рожденных от курящих матерей [Montgomery S.M. et al., 2008, Mueller B.A. et al., 2012, Ramagopalan S.V., 2013]. Имеются данные, что учащение развития РС,

² Человеко-лет – мера, указывающая на количество людей, наблюдаемых за определенное количество лет. Например, 100 человеко-лет – 100 человек в течение года, или 50 человек в течение 2 лет и т.д.

связанное с курением снижается после 5 лет воздержания от данной вредной привычки [Hedström A.K. et al., 2009].

1.4.3. Курение и изменения показателей магнитно-резонансной томографии

С широким внедрением в диагностику РС методов нейровизуализации особый интерес представляет оценка влияния курения на изменения вещества мозга на МРТ. Магнитно-резонансная томография является наилучшим суррогатным маркером для мониторинга процессов, происходящих в головном мозге, и поэтому может дополнять эпидемиологические доказательства роли курения в прогрессировании РС. Данные МРТ более чувствительны, чем клинические параметры (в частности EDSS), поскольку они могут представлять доказательства субклинической активности заболевания. МР характеристики дают возможность оценить разнообразные патологические процессы, повреждение ГЭБ и переход демиелинизирующего процесса к необратимой атрофии [Zivadinov R. et al., 2009].

Кросс-секционное исследование, проведенное с 2004 по 2008 гг. в специализированном центре для больных РС (Бостон, США) и центрах-партнерах, включило 1465 пациентов с клинически достоверным РС (25,1% мужчин). В когорте больных 780 (53,2%) никогда не курили, 428 (29,2%) курили в прошлом и 257 (17,5%) оказались курящими в настоящее время. Группы были сравнены по базовым клиническим и МР характеристикам в начале исследования и к окончанию наблюдения длительностью 3,29 лет. Изначально у курящих была выше тяжесть заболевания по EDSS ($p < 0,0001$) и МРТ показателям мозговой паренхиматозной фракции (BPF) ($p < 0,004$). Курящие значительно чаще имели первично-прогрессирующее течение РС (ОР=2,41). Ко времени окончания наблюдения у них выявилось более быстрое преобразование течения заболевания во вторично-прогрессирующее (ОР=2,5), ускоренный темп роста объема поражения в T2 режиме ($p = 0,017$) и

снижение уровня мозговой паренхиматозной фракции ($p=0,021$) [Healy V.C. et al., 2009].

R. Zivadinov с соавторами сравнили МРТ характеристики 368 пациентов с КИС и достоверным РС, среди которых 240 никогда не курили и 128 курили (96 активных и 32 бывших курильщика). Определены доля белого и серого вещества, объем боковых и ширина третьего желудочков, оценены уровни центральной, глобальной и ткань-специфической атрофии. Курение ассоциировалось с увеличением количества очагов, накапливающих контраст ($p<0,001$), очагов в T2- ($p=0,009$) и в T1- ($p=0,003$) режимах. Помимо того, у курящих были выявлены уменьшение мозговой паренхиматозной фракции ($p=0,047$) и увеличение объема боковых ($p=0,001$) и ширины третьего ($p=0,023$) желудочков. Степень клинической дезадаптации, оцененной по EDSS, также достоверно была тяжелее среди курящих пациентов по сравнению с некурящими — 3,0 и 2,5, соответственно ($p=0,004$) [Zivadinov R. et al., 2009].

Таким образом, проведенные исследования показали положительную ассоциацию курения с риском РС, темпом прогрессирования заболевания, повреждением ГЭБ и уровнем атрофии мозга.

1.4.4. Возможные механизмы взаимосвязи курения и риска РС

Причины положительной ассоциации между курением и развитием РС остаются неизвестными. Сигаретный дым содержит тысячи компонентов, в том числе твердые частицы (смола), никотин, окись углерода и другие составляющие воздушной фазы [Talhout R. et al., 2011].

Одной их главной составляющей сигаретного дыма является никотин. Использование бездымного табака обуславливает потребление более высоких доз никотина, но отсутствие других компонентов во вдыхаемом воздухе. Были оценены эффекты курения и использования нюхательного табака на риск РС, ревматоидного артрита (РА), язвенного колита (ЯК), болезни Крона

(БК) и саркоидоза в когорте 277777 мужчин Швеции с 1978 по 2004 годы. Результаты свидетельствовали об увеличении риска для РС до 1,9, РА — 2,1, ЯК — 1,3, БК — 1,5 и уменьшение риска для саркоидоза до 0,5 у курильщиков. Использование нюхательного табака не повышало риск развития РС (ОР=1,0), РА (ОР=1,0), ЯК (ОР=1,1), БК (ОР=0,9), саркоидоза (ОР=1,1) [Carlens С. et al., 2010]. Схожие результаты были получены в исследовании по методу «случай-контроль» среди 902 больных РС и 1855 контролей, также проведенным в Швеции в 2008 г. (в этой стране с 70-х годов двадцатого столетия значительно выросла популярность нюхательного табака). Риск РС среди курящих был увеличен до 1,4 раза при употреблении 5 пачко/лет и более, и риск повышался с повышением кумулятивных доз ($p < 0,0001$). Напротив, применение нюхательного табака в течение 15 лет и более снижало риск развития РС (ОР=0,3) [Hedström А.К. et al., 2009]. Сделаны выводы, что не никотин, а какие-то другие компоненты табачного дыма играют роль в повышении риска РС. Однако в 2008 г. выявлена положительная ассоциация повышенного риска РС с уровнем котинина (главного никотинового метаболита) в пробах биобанка 109 случаев РС и 218 подобранных контролей. Зависимость наблюдалась преимущественно у женщин (ОР=3,9), тогда как повышение риска у мужчин было менее значимым и не достигало достоверных результатов [Sundström P. et al., 2008].

Негативное влияние курения на прогрессирование РС может быть обусловлено многими причинами.

Воздействие на иммунную систему. Курение увеличивает риск аутоиммунных заболеваний [Costenbader К.Н. and Karlson E.W., 2006; Klareskog L. et al., 2006; Lundstrom E. et al., 2009; Green С. et al., 2010,] и ухудшают их течение [Linn-Rasker S.P. et al., 2006]. Никотин обладает иммуномодулирующими эффектами [Ulloa L., 2005, Shi F.D. et al., 2009], которые нивелируются при прекращении воздействия. [Sopori M., 2002; Bakhru А., Erlinger Т.Р., 2005]. Курящие имеют более высокие уровни

маркеров воспаления [Pace E., 2008; Berania I., 2014; Westergaard C.G., 2014]. Сигаретный дым снижает индуцируемую инфекцией активацию CD4 и CD8 Т-клеток [Kalra R. et al., 2000; Robbins C.S et al., 2004], уменьшает выработку провоспалительных цитокинов [Pace E. et al., 2008, Mortaz E. et al., 2009], снижает число периферических В клеток и уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови [Moszczynski P., 2001, Lugade A.A., 2014]. Курящие страдают от более частых острых респираторных инфекций, провоцирующих рецидив РС [Sibley W.A. et al., 1985 г.; Kriesel J.D. et al., 2004; Noah T.L. et al., 2012]. Кроме того, у курильщиков был обнаружен более высокий титр антител к *Chlamydia pneumoniae* [Sriram S. et al., 1999, Parratt J. et al., 2008, Sorrentino R. et al., 2010]. Эти результаты, однако, были воспроизведены не во всех исследованиях, роль *Chlamydia pneumoniae* остается предметом дискуссий [Bagos P.G. et al., 2006, Budak F. et al., 2007].

Неиммунологические эффекты. Никотин способствует проницаемости ГЭБ [Paulson J. et al., 2006], что может быть исходным событием в развитии РС [Minagar A., Alexander J.S., 2003]. Показано, что никотин вызывает увеличение поступления растворенных веществ [Naik P. et al. 2014] и изменение кровотока в различных структурах головного мозга [Oláh L., 2008; Leone A., 2013]. Сигаретный дым содержит высокую концентрацию свободных радикалов, которые могут оказывать прямое повреждающее действие на нейроны и олигодендроциты [Blomgren K., Hagberg H., 2006].

Кроме того, сигаретный дым содержит три газа, участвующих в окислительном повреждении нервной ткани: цианистый водород, оксид азота (NO) и окись углерода (CO).

Цианистый водород вызывает демиелинизирующие поражения в центральной нервной системе [Freeman A.G., 1988], которое выявлено в мозолистом теле – области мозга, заинтересованной при РС [Evangelou N. et al., 2000].

Оксид азота. Показано, что сигаретный дым содержит много свободных радикалов – производных NO [Colombo G. et al., 2014] и индуцирует выработку NO в ЦНС [Tonnessen V.H. et al., 2000]. Оксид азота может оказывать влияние на активность компонентов электрон-транспортной цепи митохондрий [Cooper C.E., Giulivi S., 2007; Aravamudan V., 2014], играть роль в процессах демиелинизации и дегенерации аксонов [Liñares D, 2006; Smith K.J., 2001], быть причиной некроза олигодендроцитов [Druzhyna N.M., 2005]. Уровень NO увеличивается в ликворе при остром рецидиве и прогрессировании РС [Svenningsson A. et al., 1999; Rejdak K. et al., 2004, Li S. et al., 2011].

Оксид углерода (CO) соединяясь с гем-компонентом гемоглобина, циркулирует в крови, как карбоксигемоглобин (COHb). Показано увеличение уровня COHb в крови курильщиков [van der Vaart H. et al., 2005; Leitch D.N., 2005]. Выявлена обширная демиелинизация головного мозга при воздействии CO на человека [Mawatari S., 1970 Shprecher D., 2010]. Более точные механизмы воздействия курения на развитие и прогрессирование РС нуждается в дальнейшем изучении, в том числе и в эксперименте.

Таким образом, особый интерес в эпидемиологических исследованиях последних лет уделяется изучению эколого-географической характеристики мест проживания, возможной роли витамина D, влияния курения на риск и течение РС.

1.5.Онкологическая патология у больных РС

Рассеянный склероз имеет длительное многолетнее течение, что создает предпосылки для развития сопутствующих заболеваний [Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011]. Ассоциация РС с раком представляет интерес для изучения, так как в механизме развития обоих заболеваний лежит срыв ауторегуляции иммунной системы [Franks A.L., Slansky J.E.,

2012]. Онкологическая патология как коморбидная патология может влиять на течение РС и прогноз для жизни.

Опубликованы сообщения о развитии менингиомы [Batay F., Al-Mefty O., 2002, Drevelegas A., 2005, Gama H.P. et al., 2008], анапластической олигодендроглиомы [Sega S. et al., 2006], миелоидной лейкемии [Almeida L. et al., 2009], рака груди [Achiron.A. et al., 2005, Catala-Lopes F., Tobias A., 2010] и других злокачественных новообразований.

Для оценки ассоциации рака с естественным течением РС проведены ретроспективные когортные исследования в различных европейских популяциях. Так Midgard R. с соавторами оценили стандартизированный показатель заболеваемости (SIR) рака в популяции пациентов с РС в трех норвежских округах. За период наблюдения с 1952 по 1996 годы выявлено 73 случая онкологических заболеваний среди 1271 пациентов. Установлено достоверное превышение распространенности рака груди (SIR=1,7), снижение частоты злокачественных новообразований пищеварительных органов (SIR=0,5) по сравнению с населением в целом, но общий риск рака у пациентов с РС не отличался [Midgard R. et al., 1996]. В исследовании, проведенном в Финляндии, оценена заболеваемость раком у 1597 больных РС в 1964-1993 гг. Диагностировано 85 случаев, SIR для всех видов малигнизаций составил 1,0, для лейкозов – 1,1, для опухолей ЦНС – 1,3 [Sumelahti M.L. et al., 2004]. Датское исследование оценило риск для всех видов рака среди 11817 пациентов с РС за 153875 человеко-лет³ (SIR=0,94), база данных включала всех датских женщин, родившихся после 1 апреля 1935 года, с информацией обо всех живорожденных детях. Наблюдалось уменьшение злокачественных новообразований у мужчин на 16% за счет уменьшения числа рака желудка и половых органов. Женщины имели

³ Человеко-лет – это мера, указывающая на количество людей, наблюдаемых за определенное количество лет. Например, 100 человеко-лет – 100 человек в течение года, или 50 человек в течение 2 лет и т.д.

повышенный риск рака молочной железы (SIR=1,21). Корреляция с частотой родов и возрастом рождения первого ребенка не выявила статистической достоверности [Sumelahti M.L. et al., 2006].

Систематический обзор и мета-анализ 5 обсервационных когортных исследований женщин с РС не выявил повышения общего риска онкологических заболеваний (мета- SIR =0,80) и рака молочной железы (мета- SIR=1,02) [Catala-Lopes F., Tobias A., 2009]. В результатах мета-анализа, опубликованного в 2010г., SIR для всех видов рака – 0,92 вне зависимости от пола пациентов [Handel A.E., Ramagopalan S.V., 2010]. Механизмы снижения частоты онкологических заболеваний у пациентов на фоне естественного течения РС остаются неясными. Bahmanyar S. с соавторами [Bahmanyar S. et al.,2009] оценили риск рака среди пациентов РС и их родителей шведской популяции, который оказался также сниженным среди больных (SIR=0,91), в то время как у их родителей не отличался от такового по сравнению с общим населением. Вероятно, что снижение онкологической патологии у пациентов с РС происходит не в результате наследования. Возможно, что какие-то определенные иммунологические характеристики самого РС способствуют активизации противоракового контроля. Кроме того, это может наблюдаться в результате изменения образа жизни или уменьшения вредного воздействия факторов окружающей среды.

В связи с широким внедрением иммуномодулирующей терапии для лечения РС появилась необходимость оценить влияние данной группы препаратов на риск злокачественных новообразований. Achiron A. с соавторами изучили заболеваемость раком в израильской популяции пациентов с РС, получавших глатирамера ацетат, β -интерфероны -a и -b. У женщин, принимающих глатирамера ацетат, SIR рака груди составил 3,10, а для β -интерферонов – 0,52. Для лечившихся β -интерфероном, выявлено повышение остальных видов малигнизаций. Увеличение частоты онкологических заболеваний у пациентов, получавших лечение препаратами,

изменяющими течение РС (ПИТРС), было статистически недостоверным ($p=0,122$ и $p=0,72$) [Achiron .A. et al. 2005]. Во Франции Lebrun С. с соавторами выявил 31 случай сочетания РС со злокачественные новообразования среди 7418 больных, наблюдавшихся с 1995 по 2006 г. Повышение заболеваемости злокачественными опухолями ассоциировалось с воздействием иммуносупрессивной терапии ($p=0,0035$) [Lebrun С. et al., 2008]. Об увеличении риска рака у пациентов с РС на фоне приема азатиоприна сообщалось еще в 1996 г, при лечении до 5 лет скорректированное отношение шансов было равным 1,3, от 5 до 10 лет – 2,0 и более 10 лет – 4,4 [Confavreux С. et al., 1996]. Последние исследования также подтвердили прямую зависимость развития онкологических заболеваний от воздействия ($p=0,043$) и длительности экспозиции ($p<0,001$) иммуносупрессивной терапии у больных РС [Lebrun С. et al., 2011]. Данные о 9 случаях онкопатологии среди 451 больных РС в Португалии опубликованы в 2013 г. [Moreira I. et al., 2013], у 7-х рак развился на фоне приема иммуномодулирующей терапии. Частота различных видов малигнизаций оказалась выше, чем в генеральной популяции, но не достигла статистической значимости, при этом авторы не исключают роль ПИТРС в канцерогенезе.

Сообщения об ассоциации интерферонотерапии с онкологическими заболеваниями зарегистрированы [Almeida L. et al., 2009, Batay F., Al-Mefty O., 2002, Drevelegas A. et al., 2005, Gama H.P. et al., 2008, Gibbs E. et al., 2008, Nielsen N.M. et al., 2006]. Исследователи затрудняются интерпретировать эту взаимосвязь как причинно следственную или оценить ее как простое совпадение [Batay F., Al-Mefty O., 2002, Drevelegas A. et al., 2005, Gama H.P. et al., 2008, Oberndorfer S. et al., 2008]. Интерфероны являются естественными цитокинами, которые вырабатываются самим организмом и модулируют иммунный ответ на воздействие вирусной инфекции [Sega S. et al., 2006]. В дополнение к иммунологическому эффекту интерферон также обладает антипролиферативным, апоптозиндуцирующим эффектами [Oberndorfer S. et

al., 2008], которые лежат в основе его применения в качестве противоопухолевого препарата при некоторых злокачественных новообразованиях [Borden E.C. et al., 2000; Kameshima H. et al., 2013]. При этом на фоне применения ИНФ была зарегистрирована вторичная малигнизация [Borden E.C. et al., 2000]. Помимо этого интерфероны применяются при вирусном гепатите С [Sieja K.S., Everson G.T., 2006], в этих случаях также были сообщения об ассоциации лечения с развитием рака [Lakatos P.L. et al., 2006].

Предположение о возможном повышении риска рака на фоне интерферонов у пациентов с РС связано с более длительным приемом препаратов. Так, при гепатите С интерферон применяется в течение 48 недель, а при онкологических заболеваниях – от 25 недель до нескольких месяцев [Sieja K.S., Everson G.T., 2006]. Для лечения РС пациенты могут принимать интерферон годами и десятилетиями [Freedman M.S. et al., 2006]. Во-вторых, полная регрессия опухоли связана с эндогенной регуляцией Т-хелперов и цитокинов, таких как интерферон- γ [Sieja K.S., Everson G.T., 2006]. Введение интерферона- β вызывает снижение производства интерферона- γ , что потенциально способствует повышению риска раковых заболеваний [Kingwell E., Tremlett H., 2009]. Среди других причин рассматривается также опухолевое преобразование реактивных глиальных клеток в демиелинизированной области [Sega S. et al., 2006], продукция нейтрализующих антител, приводящая к потере эндогенной β -интерферонактивности [Gibbs E. et al., 2008]. Высказано предположение о возможном повышении уровня тромбоцитарного фактора роста, провоцирующего неопластическую трансформацию тканей, а также снижение регулирования рецепторов факторов роста на самой опухоли на фоне приема интерферона- β [Drevelgas A. et al., 2005].

Сообщения об онкологической отягощенности на фоне приема глатирамера ацетата (ГА) встречаются значительно реже. Описан случай

развития первичной кожной анапластической большеклеточной лимфомы через 6 месяцев после начала терапии [Madray M.M. et al., 2008], в израильском исследовании от 2005 г. отмечен повышенный риск рака груди [Achiron A. et al., 2005]. ГА – инъекционный полипептид с иммуномодулирующим и мембранопротекторным действием [Кравцов Ю.И., Кичерова О.А., 2013]. Считается, что ГА смещает дифференциацию Т-клеток из Т1 в сторону Т2, что в итоге подавляет воспаление в ЦНС [Wee Yong V., 2002]. Развитие лимфомы в месте, удаленном от места инъекций, может быть объяснено системным эффектом стимуляции и/или выбором клона aberrantных Т-клеток [Madray M.M. et al., 2008]. Временные связи между началом лечения ГА и его свойством Т-клеточной модуляции подразумевает возможную взаимосвязь с развитием онкологической патологии в описанном случае, однако это также остается на уровне гипотезы.

Частота развития опухолей на фоне новых препаратов для лечения РС находится на этапе изучения. Предварительные результаты не показали повышенный риск онкопатологии при применении алемтузумаба, имеющего иммуносупрессивные эффекты [Хасаева М.А и др., 2013], не выявлен повышенный риск развития рака и на фоне приема лаквинимода [Бойко А.Н., Гусев Е.И., 2013].

Оценка долгосрочных эффектов иммуномодулирующих препаратов при РС затруднена из-за относительно короткого периода их применения – ПИТРС доступны в течение последних двух десятилетий, а в России используются с начала 2000 гг. Возможная ассоциация рака с РС и ПИТРС представляет особый интерес, так как данный побочный эффект является серьезным и необратимым. Учитывая большое количество пациентов, получающих иммуномодулирующую терапию, необходимо дальнейшее изучения данного вопроса

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа состоит из 3 частей:

- Аналитическое эпидемиологическое исследование внешних факторов риска развития РС по методу «случай-контроль».
- Анализ влияния курения на риск и течение РС.
- Анализ сочетания онкологической патологии и РС.

Исследование проведено в Республиканском центре рассеянного склероза (РЦРС), созданного в 2008 году на базе Республиканской Клинической больницы им. Куватова, г. Уфа. В центре ведется регистр больных с учетом даты рождения, семейного положения, этнической принадлежности, места рождения и проживания, перенесенных заболеваний. В регистре указываются клинические характеристики РС, такие как симптомы дебюта, длительность первого обострения и первой ремиссии, тип течения, тяжесть состояния в соответствии с международными шкалами – FS и EDSS [Kurtzke J.F., 1983], вносятся даты проведения МРТ с характером изменений, указывается вид иммуномодулирующей терапии. База данных постоянно пополняется информацией о вновь диагностированных больных, что дает возможность оценивать распространенность, заболеваемость, особенности клинического течения РС на территории РБ в непрерывном режиме, а исследования проводить на базе созданного центра. Регистр больных РС ведется автором с 2010 года.

На проведение исследований по всем главам данной работы получено одобрение Экспертного комитета по биомедицинской этике ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет». Пациенты подписали согласие на обработку персональных данных, для проведения аналитического исследования по методу «случай-контроль» – согласие на данный вид исследования.

2.1. Аналитическое эпидемиологическое исследование по методу «случай-контроль».

В основу анализа положены данные 102 пар «больной РС – контроль». Пациенты имели достоверный диагноз рассеянный склероз по критериям МакДональда 2005, 2010 гг. [Polman С.Н. et al., 2005], состояли на учете в Республиканском центре РС. Всем больным проведено стандартное клинико-лабораторное исследование, МРТ головного мозга. Тяжесть инвалидизации оценивалась по шкале неврологического дефицита Куртцке (EDSS). Все пациенты осмотрены лично.

Представители контрольной группы соответствовали больным по полу, возрасту (с допустимой разницей не более 3 лет), национальности, (респондентам, родившимся в межнациональных браках, подбиралась такая же этническая комбинация), месту настоящего проживания. Длительность проживания в населенных пунктах соответствовала у больных и лиц контрольной группы. Контрольная группа для больных из столицы Башкортостана – г. Уфа состояла из здоровых лиц, проходивших ежегодные профилактические осмотры, пациентов с расстройством вегетативной нервной системы, неосложненной дорсопатией, дисциркуляторной энцефалопатией I степени, наблюдавшихся в госпитале Медико-санитарной части Министерства Внутренних Дел России по РБ. Для пациентов, проживающих за пределами г. Уфа, контролями послужили здоровые лица, приехавшие в РЦРС в качестве сопровождающих. Для больных, жителей г. Стерлитамак (второго по величине города РБ), контрольная группа набрана из лиц, проходивших диспансерный осмотр в Городской клинической больнице №1 г. Стерлитамак во время специальной поездки. Среди больных и контролей были представители большинства этносов, проживающих на территории Башкортостана – башкиры, русские, татары, чуваша, а также лица, родившиеся в межнациональных браках, что соответствует полиэтничному составу населения республики.

Критериями исключения из исследования для больных РС явились выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, не дающие возможность ответить на вопросы анкеты, для контрольной группы – наличие аутоиммунных, наследственных, онкологических и других серьезных соматических и неврологических заболеваний. Длительное (более 5 лет) проживание за пределами республики также явилось критерием исключения для всех участников исследования. Все респонденты заполнили анкету аналитического эпидемиологического исследования [Гусев Е.И. и соавт., 2003 (смотри приложение 1)]. Воздействие каждого фактора анализировалось в возрастных коридорах: от рождения до 7 лет, от 7 до 15 лет, от 15 лет до начала заболевания и во время заболевания – у больных РС, от 15 лет и старше – у лиц контрольной группы. При оценке влияния особенностей диеты на риск РС учитывалась частота употребления той или иной группы продуктов в каждом возрастном периоде и во время заболевания. Все вопросы были сформулированы для больных РС и лиц контрольной группы одинаково, респондент должен был выбрать наиболее подходящий ответ из нескольких возможных вариантов. Диагноз РС (за исключением семейного медицинского анамнеза) не упоминался, а использовался термин «заболевание». При необходимости для заполнения анкет привлекались матери больных РС с целью получения наиболее точной информации, касающиеся детского периода.

2.1.1. Характеристика исследуемых групп

Минимальный возраст больных на момент исследования составил 17 лет, максимальный – 66 лет; в контрольной группе 17 лет и 64 года соответственно.

Демографические характеристики отражены в таб. 2.

Таблица 2

Демографическая характеристика исследуемых групп

Показатель	Больные РС (n=102)		Лица контрольной группы (n=102)	
	Абсол числа	%	Абсол числа	%
Пол				
Женский	64	62,7%	64	62,7%
Мужской	38	37,3%	38	37,3%
Средний возраст (годы)	39,1±1,2		39,0±1,2	
Национальность:				
русские	36	35,3%	36	35,3%
татары	27	26,5%	27	26,5%
башкиры	11	10,8%	11	10,8%
чуваши	2	1,95%	2	1,95%
белорусы	1	1%	1	1%
представители смешанных национальностей:				
башкиры/татары	9	8,8%	9	8,8%
русские/татары	9	8,8%	9	8,8%
русские/украинцы	5	4,9%	5	4,9%
русские/мордва	2	1,95%	2	2%

Сравниваемые группы не отличались по возрасту ($p=0,96$). Соотношение женщин и мужчин составило 1,7:1. Клиническая характеристика отражена в табл. 3.

Таблица 3

Клиническая характеристика группы больных РС ($M\pm m$)

Признак	Показатель
Возраст дебюта (годы)	29,6±1,0
Длительность заболевания (годы)	9,6±0,8
Тяжесть по шкале EDSS (баллы)	3,1±0,14
Скорость прогрессирования (баллы/год)	0,46±0,04
Типы течения:	
РРС (абс число / %)	67 / 65,7%
ВПРС (абс число / %)	34 / 33,3%
ППРС (абс число / %)	1 / 1%

Симптомы дебюта обследованных больных РС отражены на рис 1.

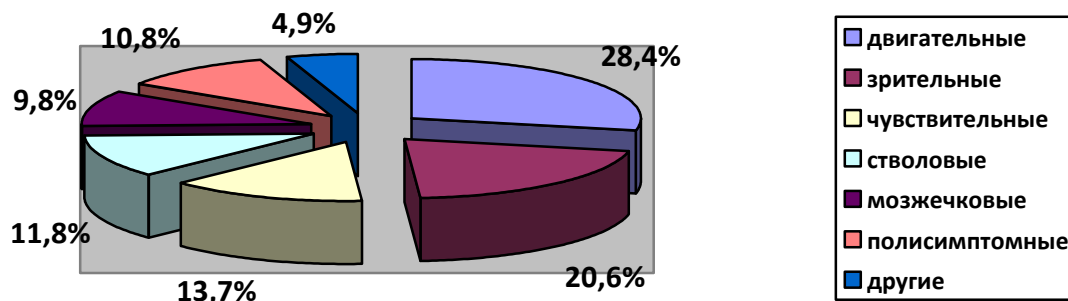


Рис 1. Симптомы дебюта у обследованных 102 больных РС

Медицинская характеристика контрольной группы приведена в табл. 4.

Таблица 4

Характеристика контрольной группы

Диагноз	Количество обследованных (n=102)	
	Абсолютное	% от всего контроля
Здоровые добровольцы	62	60,8%
РВНС	18	17,6%
Дорсопатия	17	16,7%
ЦВЗ, ДЭП I	5	4,9%

РВНС – расстройство вегетативной нервной системы, ЦВЗ ДЭП I- церебро-васкулярное заболевание, дисциркуляторная энцефалопатия I стадии.

2.2. Анализ месяцев рождения больных РС

1. Проведен с использованием данных регистра Республиканского центра РС и данных рождаемости в Республике Башкортостан в 2011 г. (Демографические процессы в Республике Башкортостан: статистический сборник, 2012). Изучены амбулаторные карты 1226 больных РС, состоящих на учете в РЦРС. Данные пациентов сопоставлены с результатами рождаемости населения РБ в течение года (2011).

2.3. Анализ влияния курения на риск развития и прогрессирования РС.

Использованы анкеты клинико-эпидемиологического исследования (ссылка), дополненные вопросами о точном возрасте дебюта и стажа курения, ежедневного количества выкуриваемых сигарет. Клинические характеристики заболевания уточнены по данным амбулаторных карт и регистра больных РС. Информация об употреблении табака собрана у 503 больных с достоверным диагнозом РС по критериям МакДональда 2005 г. Из анализа исключены 63 человек, в их числе 20 некурящих с дебютом в детском возрасте и 43 малокурящих больных (например, 3-4 сигареты в день в течение 2-7 лет). Таким образом, влияние курения на прогрессирование заболевания оценено по данным 440 больных РС.

Для оценки клинических характеристик заболевания в зависимости от стажа и интенсивности курения пациенты были разделены на 2 группы:

- 1) выкуривающие не менее 10 сигарет в день от 5 и более лет на момент проведения обследования – 159 человек;
- 2) никогда не курившие – 281 человек.

2.4. Онкологическая патология у больных РС.

Собрана информация обо всех случаях ассоциации РС с онкологической патологией в РБ. Описаны клинические характеристики РС и онкологической патологии у выявленных 8 женщин. Расчет стандартизированного показателя заболеваемости раком (SIR) у больных РС не проведен в виду малого количества больных в каждой возрастной группе, рассчитана распространенность онкологической патологии в женской популяции больных РС в РБ.

2.5. Статистическая обработка результатов.

Все полученные данные были обработаны с использованием компьютерных программ «Word» и «Excel» в операционной системе «Windows 7» (Microsoft, USA). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программных пакетов «Excel», ППП STATISTICA 6.1., IBM SPSS Statistics 21.0. Результаты показателей, представлены в виде среднего арифметического с ошибкой среднего арифметического – $M \pm m$. Статистически достоверными различия считались при $p < 0,05$.

В аналитическом эпидемиологическом исследовании «случай-контроль» для оценки значимости фактора в риске развития рассеянного склероза проведен расчет отношения шансов – ОШ (или Odds ratio) и его 95% доверительный интервал (ДИ) по Cornfield в программе «Excel» по ниже представленным формулам.

Расчет ОШ:

	Количество больных РС	Количество контролей	Всего
Количество лиц, подвергнувшихся воздействию	A	B	A+B
Количество лиц, не подвергнувшихся воздействию	C	D	C+D

$$\text{ОШ} = \frac{A}{D} \div \frac{B}{C}$$

$$95\% \text{ ДИ} = e^{\ln \text{ОШ} \pm 1,96 \sqrt{1/A + 1/B + 1/C + 1/D}}$$

При значении одного из показателей равном нулю для расчета ОШ к каждой

ячейке (A, B, C, D) прибавляли по 0,5 [Deeks J.J., Higgins J.P.T., 2010]. Достоверность ОШ оценивали по уровню χ^2 с поправкой Йетса, при показателях от 5 и менее – в двустороннем тесте Фишера. Для оценки совместного влияния изученных факторов на риск развития РС был использован множественный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением наиболее значимых предикторов.

Для анализа месяцев рождений больных РС качественные признаки были описаны абсолютными и относительными частотами (проценты). Оценка межгрупповых различий по качественным порядковым признакам проводилась с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса, с использованием таблиц сопряженности 2x2. Для изучения взаимосвязи между двумя признаками применялся корреляционный анализ Спирмена. Анализ клинических характеристик больных РС проведен с использованием U критерия Манна-Уитни.

Для оценки влияния курения на прогрессирование РС группы курящих и не курящих сравнивались по количественным признакам: тяжесть по шкале EDSS, возраст дебюта, длительность заболевания, скорость прогрессирования применялся U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения типов течения и симптомов дебюта применялись тесты расхождения между двумя размерами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РС В РБ

3.1. Характеристика Республики Башкортостан

Республика Башкортостан расположена в южном предгорье Урала, на границе Европы и Азии, входит в Приволжский федеральный округ. Протяженность территории с севера на юг составляет 550 км, с запада на восток – более 430 км. Климат республики континентальный с влажным, тёплым летом и умеренно суровой зимой. Численность населения – 4 млн. 051,6 тыс. человек, плотность населения – 28,3 человека на один квадратный километр территории. Столица Башкортостана – город Уфа с населением 1 млн. 050 тысяч человек (по данным Всероссийской переписи населения 2010 г.). В составе населения Республики более 30 национальностей, самыми многочисленными по данным переписи населения от 2010 года являются русские – 39,3 %, башкиры – 29,8%, татары – 24,1%. Здесь проживают, часто компактно, и представители многих других этносов, в том числе почти всех этнических групп Волго-Уральского региона.

Башкортостан – один из основных нефтедобывающих районов страны, центр и химической промышленности и машиностроения. Важнейшие отрасли промышленности — нефтедобыча (23 % промышленного продукта), химия и нефтехимия (16 %). Характерна высокая концентрация производства, около половины промышленной продукции производится в столице региона – г. Уфе (по данным Государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Башкортостан в 2011 году»). В виду высокой концентрации производства окружающая среда испытывает высокую антропогенную нагрузку. Несмотря на то, что деятельность многих промышленных объектов и производств не отличается прежней активностью, влияние их на окружающую среду и здоровье населения, обусловленное длительным предшествующим воздействием, продолжает играть

значительную роль и проявляется в настоящее время. Для атмосферного воздуха республики характерна тенденция снижения техногенного загрязнения с параллельным ростом влияния выбросов от передвижных источников. Удельный вес выбросов автотранспорта в общем объеме в 2011 г – около 63,0% [Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Башкортостан в 2011 году»]. Наличие токсических веществ с превышением норм в атмосферном воздухе выявлено в г. Уфа как в районах с насыщенной нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленностью, так и в административной части города. Под потенциальным воздействием экополлютантов проживает более 500 тыс. горожан [Кондрова Н.С., 2010].

3.2. Аналитическое эпидемиологическое исследование по методу «случай-контроль» внешних факторов риска РС в РБ

3.2.1. Социальные и демографические факторы.

Оценены места рождения респондентов. Из 102 пар 92 (91,2%) рождены в РБ, 10 (9,8%) больных и 9 (8,8%) лиц контрольной группы – за пределами республики. Среди больных 4 в соседних регионах (2 в Татарстане, 1 в Пермской области, 1 в Тюмени), 6 в разноудаленных регионах – по 1 в Азербайджане, Германии, Белоруссии, Украине, Читинской и Волгоградской областях. Среди лиц контрольной группы – 5 в соседних регионах (2 в Самарской, 2 в Оренбургской и 1 в Челябинской областях), 4 в отдаленных регионах – по 1 в Казахстане, Чите, Калининграде, Кемеровской области (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительная характеристика мест рождений больных и лиц
контрольной группы

Место рождения	Больные		Контрольные лица		ОШ	ДИ	р
	Абс	%	Абс	%			
г. Уфа	53	52	45	44,1	1,4	0,8-2,4	0,33
Города РБ	14	13,7	12	11,8	1,2	0,5-2,7	0,83
Сельские районы РБ	26	25,5	36	35,3	0,6	0,3-1,2	0,17
За пределами РБ	10	8,8	9	8,8	1,1	0,4-2,9	1,0
В соседних областях	4	3,9	5	4,9	0,8	0,2-3,0	1,0
В удаленных регионах	6	5,9	4	3,9	1,5	0,4-5,6	0,75

Примечание. Здесь и далее р вычислено с помощью χ^2 с поправкой Йетса.

Отличий в местах рождений не получено. Кроме того, оценивалось место проживания до 15 лет, данные отражены в таблице 6.

Таблица 6

Сравнительная характеристика мест проживания до 15 лет больных и
лиц контрольной группы

Место проживания	Больные		Контроль		ОШ	ДИ	р
	Абс	%	Абс	%			
г. Уфа	57	55,9	50	49,0	1,1	0,6-1,9	0,40
Города РБ	19	18,6	17	16,7	1,1	0,6-2,3	0,85
Села РБ	15	14,7	32	31,4	0,4	0,2-0,8	0005*
Города за пределами РБ	7	6,9	1	0,95	7,4	0,9-61,6	0,07
Села за пределами РБ	4	3,9	2	1,95	2,0	0,4-11,4	0,68
Всего в городах	83	81,4	68	66,7	2,2	1,1-4,2	0,025*
Всего в селах	19	18,6	34	33,3	0,5	0,2-0,9	0,025*

Примечание:* – достоверные отличия.

Проживание до 15 лет в Уфе и городах республики в обеих группах было сопоставимо. Повышение риска РС выявлено при проживании до 15 лет в городах в целом по сравнению с сельской местностью ($p=0,025$), Места жительства после 15 лет в обеих группах не различалось, что отвечало условиям набора респондентов. Все респонденты проживали на территории РБ, в Уфе – 79 пар (77,5%), в городах республики – 18 пар (17,6%), в селах – 5 (4,9%).

При оценке социальных характеристик сравнивались образование, семейное положение, а также вероисповедание (см. табл. 7).

Таблица 7

Социальная характеристика исследуемых групп

Показатель	Больные		Контроль		p
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	
Образование:					
высшее	37	36,3	56	54,9	0,007*
средне-специальное	48	47	38	37,3	0,15
среднее	17	16,7	8	7,8	0,05*
Семейное положение:					
замужние и женатые	58	56,8	68	66,7	0,20
холосты	26	25,5	25	24,5	1,00
разведены	14	13,8	7	6,9	0,17
вдовы	4	3,9	2	1,9	0,68
Вероисповедание:					
православные	44	43,2	49	48	0,57
мусульмане	34	33,3	37	36,3	0,77
нерелигиозны	24	23,5	16	15,7	0,22

Уровень образования достоверно различался: лица с высшим образованием преобладали в группе контроля ($p=0,007$), больные чаще имели среднее образование ($p=0,05$), средне-специальное образование в обеих группах было сопоставимо ($p=0,15$). При оценке семейного положения в группе больных было меньше замужних и женатых (58 и 68), больше

разведенных (14 и 7), но расхождения не достигли статистически значимых значений ($p=0,20$ и $p=0,17$ соответственно). В целом, среди пациентов с РС одиноких было 44 (43,1%) человека, в контрольной группе – 34 (33,3%), различия также были недостоверны ($p=0,19$). Вероисповедание в группах не различалось.

Оценивались возраст родителей на момент рождения и очередность рождения в семье, данные отражены в табл. 8.

Таблица 8

Сравнительная характеристика семейного анамнеза сравниваемых групп

Показатель	Больные		Контроли		ОШ	ДИ	p
	Абс	%	Абс	%			
Возраст матери							
<30 лет	72/	70,6	79/	77,5	0,7	0,4-1,3	0,63
≥30 лет	30/	29,4	23/	22,5	1,4	0,8-2,7	0,63
Возраст отца							
<30 лет	58	56,9	74	72,5	0,5	0,28-0,9	0,028*
≥30 лет	44	43,1	28	27,5	2	1,1-3,6	0,028*
Очередность рождения							
первым	47/	46,1	53	52,0	0,8	0,5-1,4	0,48
вторым	37	36,3	29	28,4	1,4	0,8-2,6	0,29
третьим и последующим	18	17,6	20	19,6	0,9	0,4-1,8	0,86

Возраст матерей не отличался в обеих группах. Возраст отцов на момент рождения больных был достоверно старше по сравнению с контрольными лицами ($p=0,028$). Очередность рождения в группах была сопоставима.

3.2.2. Влияние фенотипических особенностей на вероятность заболевания

Для оценки фенотипических особенностей в группах сравнены цвет радужной оболочки глаз и цвет волос (табл. 9). Темная пигментация глаз и волос наблюдалась у половины всех респондентов (карие глаза у 56,9% и 44,2% соответственно, черные и темно-русые волосы у 52% и 60,8% соответственно). Черные волосы встречались у равного количества опрашиваемых в обеих группах – по 20, светло-русые и русые волосы наблюдались у 39 больных и 42 лиц контрольной группы.

Таблица 9

Сравнительная характеристика фенотипических особенностей
исследуемых групп

Параметр	Больные		Контроль		ОШ	ДИ	р
	Абс	%	Абс	%			
Цвет глаз:							
карие	58	56,9	45	44,2	1,7	1-2,9	0,09
зеленые	23	22,5	19	18,6	1,3	0,6-2,5	0,60
голубые	15	14,7	25	24,5	0,5	0,3-1,1	0,11
серые	6	5,9	13/	12,7	0,4	0,2-1,2	0,15
Цвет волос:							
темно-русые	43	42,1	41	40,2	1,1	0,6-1,9	0,89
русые	33	32,4	29	28,4	1,3	0,7-2,4	0,65
черные	20	19,6	20	19,6	1	0,5-2	1,00
светло-русые	6	5,9	12	11,8	0,5	0,2-1,3	0,22

При сравнении показателей достоверных межгрупповых различий не получено.

3.2.3 Наличие длительного контакта с вредными веществами и материалами

Для определения риска развития РС от воздействия вредных веществ оценивался длительный контакт с бензином, красками, удобрениями, ядохимикатами, кислотами, щелочами, солями тяжелых металлов, как в быту, так и на производстве (подробно данные отражены в таблице 10). Из 102 больных РС о контакте с вредными веществами до заболевания указало 25 (24,5%), из них воздействию нескольких агентов были подвержены 13 (12,8%), одному – 12 (11,8%). В контрольной группе о контакте с вредными веществами сообщило 23 человека (22,5%), из них у 15 (14,7%) было несколько агентов и у 8 (7,8%) по одному. На отравление вредными веществами в возрасте после 15 лет указали 4 (3,9%) больных и 2 (1,9%) контрольных лиц.

Таблица 10

Частота воздействия вредных веществ и материалов

Воздействие вредных агентов	Больные		Контроль		ОШ	ДИ	p
	Абс	%	Абс	%			
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Бензин</i>							
Не было	91	89,2	90	88,2	1,1	0,5-2,6	1,00
Было когда-либо	11	10,8	12	11,8	0,9	0,4-2,2	1,00
Было до 15 лет	1	0,95	2	1,95	0,5	0,04-5,6	1,00
<i>Растворители</i>							
Не было	96	94,2	94	92,6	1,4	0,45-4,1	0,48
Было когда-либо	6	5,8	8	7,4	0,7	0,2-2,2	0,48
Было до 15 лет	0	0	0	0			
<i>Краски</i>							
Не было	95	93,1	100	98,0	0,3	0,05-1,3	0,17
Было когда-либо	7	6,8	2	1,9	3,7	0,8-18,2	0,17
Было до 15 лет	1	0,95	0		3,0	0,3-33,9	1,00
<i>Ядохимикаты</i>							
Не было	98	96,1	94	92,2	2,1	0,6-7,2	0,37
Было когда-либо	4	3,9	8	7,8	0,5	0,1-1,7	0,37
Было до 15 лет	0		1	0,95	0,3	0,03-3,7	1,00

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Кислоты</i>							
Не было	91	89,2	91	89,2	1	0,4-2,4	1,00
Было когда-либо	11	10,8	11	10,8	1	0,4-2,4	1,00
Было до 15 лет	0	0	0	0			
<i>Щелочи</i>							
Не было	94	92,2	91	89,2	1,4	0,5-3,7	0,63
Было когда-либо	8	7,8	11	10,8	0,7	0,3-1,9	0,63
Было до 15 лет	0	0	0	0			
<i>Соли тяжелых металлов</i>							
Не было	97	95,1	98	96,1	0,8	0,2-3,0	1,00
Было когда-либо	5	4,9	4	3,9	1,3	0,3-4,8	1,00
Было до 15 лет	0	0	0	0			

Контакт с какими-либо вредными веществами в возрасте до 15 лет зафиксирован в у 2 больных и 3 контрольных лиц ($p=1,00$). В группе больных выявлен 3,5 раза более частый контакт с красками ($p=0,17$) в возрасте старше 15 лет, воздействию химических реагентов дважды чаще были подвержены лица контрольной группы ($p=0,37$), но статистически значимых различий по показателям не получено. Частота воздействия других вредных агентов была сопоставима.

При оценке комплексного воздействия вредных веществ на контакт с несколькими агентами одновременно указали 13 (12,7%) больных и 15 лиц (14,7%) группы контроля (смотри табл. 11).

Таблица 11

Комплексное воздействие вредных веществ у больных РС и лиц контрольной группы

Комплекс веществ	Больные		Контроли		ОШ	ДИ	p
	Абс	%	Абс	%			
Всего	13	12,7	15	14,7	0,85	04-1,9	0,84
4 фактора	2	1,9	2	1,9	1	0,1-7,2	1,00
3 фактора	5	4,8	8	7,8	0,6	0,2-19	0,57
2 фактора	6	5,8	5	4,8	1,2	0,4-4,1	1,00

Таким образом, мы не выявили достоверного повышения риска РС ни при длительном контакте с каким-либо вредным веществом, ни при комплексном воздействии сразу нескольких факторов.

Проведена оценка частоты длительного использования персональных компьютеров в сравниваемых группах (табл. 12).

Таблица 12

Анализ длительного использования персональных компьютеров в
сравниваемых группах

Длительное использование компьютера	Больные		Контрольная группа		ОШ	ДИ	р
	Абс	%	Абс	%			
до 15 лет	1	0,95	1	0,95	1	0,1-16,2	1,00
старше 15 лет	22	21,6	18	17,6	0,8	0,4-1,6	0,60

Разницы в частоте длительного использования персонального компьютера не выявлено.

3.2.4. Проживание вблизи промышленных предприятий

Вблизи крупных промышленных предприятий (в радиусе до 5 км) в возрасте до 15 лет проживало 25 (24,5%) больных и 19 (18,6%) лиц контрольной группы, после 15 лет – 26 (25,5%) и 27 (26,5%) соответственно. Респондентами чаще всего указывались нефтеперерабатывающие и химические предприятия – 18 (72%) из 25 больных и 8 (42,1%) лиц контрольной группы в возрасте до 15 лет. Кроме того, были названы пищевые, металлургические, фармацевтические производства, моторостроительный и резиново-технический заводы, электростанции. Проживание возле этих объектов отметили по 1-2 исследуемых (табл. 13).

Таблица 13

Проживание вблизи промышленных предприятий

Проживание вблизи	Больные		Контрольная группа		ОШ	ДИ	р
	Абс	%	Абс	%			
промышленных предприятий до 15 лет	25	24,5	19	18,6	1,42	0,7-2,8	0,39
	26	25,5	27	26,5	0,95	0,5-1,8	1,00
металлургических предприятий до 15 лет	4	3,9	1	0,95	4,12	0,5-37,5	0,37
	4	3,9	1	0,95	4,12	0,5-37,5	0,37
пищевых предприятий до 15 лет	2 / 1,9		5 / 4,9		0,39	0,1-2,1	0,44
	5 / 4,9		5 / 4,9		1	0,3-3,6	1,00

Больные в возрасте до 15 лет чаще проживали вблизи крупных промышленных предприятий, однако разница не была достоверна ($p=0,39$). После 15 лет различий в группах не получено.

Таблица 14

Проживание вблизи химических и нефтехимических предприятий

Проживание вблизи предприятий	Больные		Контроль		ОШ	ДИ	р
	Абс	%	Абс	%			
Нефтеперерабатывающих до 15 лет	9	8,8	5	4,9	1,88	0,51-5,82	0,41
	11	10,8	8	7,8	1,42	0,55-3,69	0,63
Химических до 15 лет	15	14,7	8	7,8	2,76	1,03-7,43	0,07
	9	8,8	11	10,8	0,8	0,32-2,02	0,81
Химических и нефтеперерабатывающих суммарно до 15 лет	18	17,6	8	7,8	2,52	1,01-6,10	0,04*
	19	18,6	20	19,6	1,72	0,79-3,76	0,24

Анализ частоты проживания вблизи нефтеперерабатывающих и химических предприятий выявил более высокие показатели в группе больных в возрасте до 15 лет. Проживание вблизи химического производства до 15 лет у пациентов с РС наблюдалось почти в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой (15 и 8 соответственно) с пограничной достоверностью ($p=0,07$) риска заболевания. Больные в возрасте до 15 лет достоверно чаще проживали вблизи как химических, так и нефтеперерабатывающих предприятий суммарно ($p=0,04$).

3.2.5. Влияние перенесенных заболеваний больными и их родителями на риск РС

До изучения данных самих респондентов были оценены перенесенные заболевания их родителей. Больше внимание уделено наиболее распространенным заболеваниям в популяции – сердечнососудистой и онкологической патологии. Выявлены наличие заболеваний с аутоиммунным генезом – бронхиальной астмы, сахарного диабета, ревматоидного артрита, болезней щитовидной железы, псориаза, изучены неврологические заболевания. Перенесенные заболевания матерей больных отражены в таблице 15, заболевания отцов – в таблице 16.

Перенесенные заболевания матерей в сравниваемых группах

Заболевания	Больные		Контрольная группа		ОШ	ДИ	р
	Абсол	%	Абсол	%			
гиперт. болезнь	41	40,2	51	50,0	0,67	0,4-1,2	0,21
ИБС	21	20,6	20	19,6	1,06	0,5-2,1	1,00
инсульт	10	9,8	14	13,7	0,68	0,3-1,6	0,51
онкопатология	14	13,7	13	12,7	1,06	0,5-2,4	1,00
сахарный диабет	10	9,8	10	9,8	1,00	0,4-2,5	1,00
бол. щит. железы	4	3,9	7	6,9	0,55	0,2-1,9	0,54
аллергия	7	6,9	2	1,9	3,68	0,8-18,2	0,17
язвенная болезнь	7	6,9	6	5,9	1,18	0,4-3,6	1,00
бронх. астма	4	3,9	3	2,9	1,35	0,3-6,2	1,00
ревмат. артрит	4	6,8	0	0	9,37	1,08-81,63	0,13
псориаз	1	0,95	0	0	3,03	0,27-33,94	1,00
РС	1	0,95	0	0	3,03	0,27-33,94	1,00
Б. Паркинсона	2	3,9	0	0	5,1	0,52-49,85	0,48
эпилепсия	1	0,95	0	0	3,03	0,27-33,94	1,00
мигрень	0	0,95	1	0,95	0,33	0,03-3,7	1,00
псих. патология	1	0,95	0	0	3,03	0,27-33,94	1,00

Матери больных РС чаще, но недостоверно значимо страдали аллергией – 7 и 2 соответственно ($p=0,17$). Частота заболеваний с аутоиммунным генезом (сахарный диабет, бронхиальная астма, болезни щитовидной железы, ревматоидный артрит, псориаз) – суммарно 23 (22,5%) и 20 (19,6%) в группах существенно не отличалась ($p=0,73$). Неврологическими заболеваниями страдали 4 (3,9%) матерей больных и 1 (0,95%) лиц

контрольной группы ($p=0,37$). Рассеянный склероз выявлен у матери 1 больного и не наблюдался у матерей здоровых.

Таблица 16

Перенесенные заболевания отцов у представителей сравниваемых групп

Заболевания отцов	Больные		Контрольные лица		ОШ	ДИ	p
	Абс	%	Абс	%			
гиперт. болезнь	23	22,5	26	25,5	0,85	0,4-1,6	0,74
ИБС	19	18,6	24	23,5	0,74	0,4-1,5	0,49
инсульт	8	7,8	13	12,8	0,58	0,2-1,5	0,36
онкопатология	12	11,8	17	16,7	0,67	0,3-1,5	0,42
сахарный диабет	6	5,9	8	7,8	0,73	0,2-2,2	0,78
бол. щит. железы	3	2,9	2	1,9	1,52	0,3-9,3	1,00
аллергия	4	3,9	1	0,95	4,12	0,5-37,5	0,37
язвенная болезнь	15	14,7	10	9,8	1,59	0,7-3,7	0,39
бронх. астма	3	2,9	0	0	7,21	0,8-65,6	0,12
ревмат. артрит	0	0	1	0,95	0,33	0,03-3,7	1,00
псориаз	0	0	1	0,95	0,33	0,03-3,7	1,00
РС	1	0,95	1	0,95	1	0,1-16,2	1,00
псих. патология	1	0,95	0	0	3,03	0,3-33,9	1,00

Выявлено преобладание аллергических реакций у отцов больных, но разница была недостоверна (4 и 1 соответственно, $p=0,18$). По 12 (11,8%) человек страдали заболеваниями с аутоиммунным генезом ($p=1,00$). В каждой группе по одному отцу страдало РС ($p=1,00$).

Для анализа риска РС в зависимости от перенесенных заболеваний самими больными собраны данные о перенесенных вирусных и бактериальных инфекциях, черепно-мозговых травмах.

Оценена частота перенесенных детских вирусных инфекций, таких как ветряная оспа, корь, краснуха, паротит в возрастных промежутках от 0 до 7 лет, от 7 до 15 лет и старше 15 лет. Кроме того анализировалась частота перенесенного простого герпеса и гепатита вирусной этиологии. Частота перенесенных вирусных инфекций в 102 парах «больной – контроль» отражена в таблице 17.

Частота перенесенных вирусных инфекций в 102 парах
«больной – контроль»

Перенесенная вирусная инфекция	Больные РС		Контрольная группа		ОШ	ДИ	p
	Абс	%	Абс	%			
1	2	3	4	5	6	7	8
Корь							
от 0 до 7 лет	16	15,7	20	19,6	0,8	0,4-1,6	0,58
от 7 до 15 лет	1	0,95	3	2,9	0,3	0,03-3,2	0,61
от 0 до 15 лет	17	16,7	23	22,5	0,7	0,3-1,4	0,38
старше 15 лет	0	0	0	0			
Краснуха							
от 0 до 7 лет	18	17,6	8	7,8	2,5	1,0-6,1	0,06
от 7 до 15 лет	6	5,9	3	2,9	2,1	0,5-8,5	0,50
от 0 до 15 лет	24	22,5	11	10,8	2,6	1,2-5,5	0,03*
старше 15 лет	0	0	1	0,95	0,33	0,03-3,7	1,00
Паротит							
0-7	7	6,8	8	7,8	0,9	0,3-2,5	1,00
7-15	3	2,9	2	1,9	1,5	0,25-9,3	1,00
0-15	10	9,8	10	9,8	1	0,5-2,5	1,00
Старше 15 лет	1	0,95	1	0,95	1	0,5-2,5	1,00
Ветряная оспа							
0-7	53	52	59	57,8	0,8	0,5-1,4	0,48
7-15	5	4,9	4	3,9	1,3	0,3-4,8	1,00
0-15	58	56,9	63	61,8	0,8	0,5-1,4	0,57
Старше 15 лет	2	1,9	3	2,9	0,7	0,1-4,0	1,00
Когда-либо	60	58,8	66	64,7	0,8	0,4-1,3	0,47

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4	5	6	7	8
Простой герпес							
0-7	3	2,9	5	4,9	0,6	0,1-2,5	0,72
7-15	6	5,8	11	10,8	0,5	0,2-1,5	0,31
0-15	9	8,8	16	15,7	0,5	0,2-1,2	0,13
Старше 15 лет	15	14,7	11	10,8	1,4	0,6-3,3	0,40
Когда-либо	30	29,4	27	26,5	1,2	0,6-2,1	0,76
Вирусный гепатит							
0-7	1	0,95	0	0	0,5	0,04-5,6	1,00
7-15	2	1,9	2	1,9	1	0,1-7,2	1,00
Старше 15	3	2,9	5	4,8	0,6	0,1-2,5	0,72
Когда-либо	6	5,8	7	6,8	0,85	0,3-2,6	1,00

Собранный анамнез о перенесенных наиболее значимых вирусных инфекциях выявил в нашей выборке достоверное отличие по одному фактору – перенесенная краснуха в возрасте до 7 лет ($p=0,03$). Частота перенесенных других вирусных инфекций не влияла на риск РС.

Следующим этапом был анализ перенесенных бактериальных инфекций – тонзиллита, отита, синусита, пневмонии и кариеса (табл. 18, 19).

Таблица 18

Частота перенесенного тонзиллита в сравниваемых группах

Тонзиллит	Больные РС		Контрольные лица		ОШ	ДИ	р
	Абс число	%	Абс число	%			
до 7 лет	27	26,5	14	13,7	2,26	1,1-4,6	0,036*
7-15 лет	25	24,5	25	24,5	1	0,5-1,9	1,00
от 15 лет	13	12,7	19	18,6	0,64	0,3-1,4	0,34
всего	65	63,7	58	56,9	1,33	0,8-2,3	0,39

Таким образом, больные достоверно чаще переносили тонзиллит в возрасте до 7 лет ($p=0,036$). Тонзилэктомия также чаще, но недостоверно проведена больным – 7 (6,8%) и 3 (2,9%) соответственно, $p=0,33$.

Таблица 19

Частота перенесенных бактериальных инфекций

Бактериальные инфекции	Больные РС		Контрольные лица		ОШ	ДИ	p
	Абс	%	Абс	%			
Синуситы:							
до 7 лет	3	2,9	2	1,9	1,5	0,3-9,3	1,00
7-15 лет	4	3,9	4	3,9	1	0,2-4,1	1,00
от 15 лет	6	5,8	10	9,8	0,6	0,2-1,6	0,43
когда-либо	13	12,7	16	15,7	0,8	0,4-1,7	0,69
Отиты:							
до 7 лет	12	11,8	9	8,8	1,4	0,6-3,4	0,75
7-15 лет	12	11,8	9	8,8	1,4	0,6-3,4	0,75
от 15 лет	6	5,8	8	7,8	0,7	0,2-2,2	0,78
когда-либо	30	29,4	26	25,5	1,1	0,6-2,0	0,64
Пиелонефрит:							
до 7 лет	1	0,95	0	0	3,0	0,3-33,9	1,00
7-15 лет	4	3,9	2	1,9	2,0	0,4-11,4	0,68
от 15 лет	1	0,95	1	0,95	1,0	0,06-16,2	1,00
когда-либо	6	5,8	4	3,9	1,5	0,4-5,6	0,75
Пневмония							
до 7 лет	2	1,9	1	0,95	2,0	0,2-22,6	1,00
7-15 лет	1	0,95	1	0,95	1,0	0,1-16,2	1,00
от 15 лет	5	4,9	10	9,8	0,5	0,15-1,4	0,28
Когда-либо	8	7,8	12	11,8	0,6	0,25-1,6	0,48
Аппендицит							
до 7 лет	3	2,9	5	4,9	0,5	0,1-2,3	0,72
7-15 лет	11	10,8	9	8,8	1,25	0,5-3,2	0,81
от 15 лет	8	7,8	5	4,9	1,65	0,5-5,2	0,57
когда-либо	22	21,6	19	18,6	1,2	0,6-2,4	0,72
Кариес							
до 7 лет	14	13,7	12	11,8	1,2	0,5-2,7	0,83
7-15 лет	25	24,5	29	28,4	0,8	0,4-1,5	0,63
от 15 лет	38	37,2	41	40,2	0,9	0,5-1,6	0,77
когда-либо	77	76,5	82	81,4	0,75	0,4-1,5	0,50

Статистически значимых различий по частоте указанных бактериальных инфекций не выявлено.

Кроме инфекционных заболеваний, оценивалась зависимость риска РС от перенесенной черепно-мозговой травмы (табл. 20).

Таблица 20

Влияние перенесенных черепно-мозговых травм на риск РС

ЧМТ	Больные		Контроли		ОШ	ДИ	р
	Абс	%	Абс	%			
Была когда либо	33	32,3	26	25,5	1,4	0,8-2,6	0,35
до 7 лет	5	4,8	4	3,9	1,3	0,3-4,8	1,00
7 – 15 лет	16	15,7	5	4,8	3,6	1,3-10,3	0,02*
от 15 лет	12	11,8	17	16,7	0,7	0,3-1,5	0,42
Не было	69	67,6	76	74,5	0,7	0,4-1,3	0,35

Выявлено статистически значимое превышение перенесенной черепно-мозговой травмы в возрасте от 7 до 15 лет в группе больных ($p=0,02$).

Учитывая аутоиммунный генез РС, оценивалась частота встречаемости других системных заболеваний и наличие аллергических реакций в группах. Среди больных РС 2 (1,9%) перенесли ревматизм в возрасте до 15 лет, в группе контроля это заболевание не зафиксировано ($p=0,49$). На аллергическую реакцию указало 28 (27,4%) больных и 30 (29,4%) лиц контрольной группы. Уточнен характер аллергии – лекарственная, бытовая, пищевая, комбинированная, также с проведением градации по возрасту, результаты отражены в табл. 21.

Аллергические реакции в группах сравнения

Аллергия	Больные		Контрольная группа		ОШ	ДИ	р
	Абс	%	Абс	%			
Лекарственная							
до 7 лет	3	2,9	3	2,9	1	0,2-5,1	1,00
7-15 лет	4	3,9	1	0,95	4,1	0,5-37,5	0,37
от 15 лет	8	7,8	8	7,8	1	0,4-2,8	1,00
всего	15	14,7	12	11,8	1,3	0,6-2,9	0,68
Пищевая							
до 7 лет	2	1,9	0	0	5,1	0,5-49,8	0,49
7-15 лет	0	0	0	0			
от 15 лет	1	0,95	2	1,9	0,5	0,04-5,6	1,00
всего	3	2,9	2	1,9	1,5	0,3-9,3	1,00
Бытовая							
до 7 лет	1	0,95	3	2,8	0,3	0,03-3,2	0,62
7-15 лет	0	0	1	0,95	0,3	0,03-3,7	1,00
от 15 лет	6	5,8	8	7,8	0,7	0,2-2,2	0,78
всего	7	6,8	12	11,8	0,55	0,2-1,5	0,33
Комбинированная							
Всего	3	2,9	4	3,9	0,7	0,2-3,4	0,72

Достоверных отличий в группах не получено.

Проведен анализ наличия длительного контакта с домашними животными (табл. 22). В группе больных на наличие контакта с домашними животными в каком-либо возрасте указали 76 (74,5%) человек, не имели контакта – 26 (25,5%). В контрольной группе контакт с домашними

животными имели 81 (79,4%) и не имели 21 (20,6%). Различий в группах не выявлено – $p=0,51$.

Таблица 22

Сравнительный анализ наличия контакта с домашними животными

Контакт с домашними животными	Больные		Контрольные лица		ОШ	ДИ	p
	Абс	%	Абс	%			
Кошки							
0-7	36	35,3	43	42,2	0,8	0,4-1,4	0,39
7-15	42	41,2	48	47,1	0,8	0,5-1,4	0,48
от 15 лет	42	41,2	47	46,1	0,8	0,4-1,4	0,57
Собаки							
0-7	21	20,6	30	29,4	0,6	0,3-1,2	0,20
7-15	29	28,4	32	31,4	0,9	0,4-1,7	0,76
от 15 лет	27	26,5	21	20,6	0,8	0,3-1,8	0,41
Птицы							
0-7	14	13,7	20	19,6	0,6	0,3-1,4	0,35
7-15	16	15,7	19	18,6	0,8	0,4-1,7	0,71
от 15 лет	11	10,8	14	13,7	0,8	0,3-1,8	0,67
Сельскохозяйственные животные							
0-7	12	11,8	30	29,4	0,3	0,2-0,7	0,003*
7-15	11	10,8	30	29,4	0,3	0,1-0,6	0,002*
от 15 лет	7	6,9	12	11,7	0,5	0,2-1,4	0,34

Выявлена достоверная разница в частоте контакта с сельскохозяйственными животными в возрасте от рождения до 7 и 15 лет в контрольной группе ($p=0,002$; $p=0,003$), которая нивелировалась в возрасте после 15 лет ($p=0,34$). По частоте контакта с кошками, собаками, птицами

межгрупповой разницы не выявлено. Преобладание контакта с сельскохозяйственными животными контрольных лиц мы объясняем статистически более частым их проживанием в возрасте до 15 лет в сельской местности.

3.2.6. Влияние стрессовых воздействий на риск РС

Относительно устойчивая ассоциация РС с хроническим психоэмоциональным стрессом отмечена в ряде популяций [Гусев Е.И, Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011]. Частота перенесенных стрессовых ситуаций в группах отражена в таблице 23

Таблица 23

Сравнительная характеристика наличия стрессового фактора у больных РС и контрольной группы

Стрессовая ситуация	Больные		Контроли		ОШ	ДИ	p
	Абсол	%	Абсол	%			
до 15 лет	9	8,8	8	7,8	1,1	0,4-3,1	0,97
от 15 лет	56	54,9	46	45,1	1,5	0,85-2,6	0,21
Всего	65	63,7	54	52,9	1,6	0,9-2,7	0,16

Из таблицы 22 видно, что стрессовая ситуация чаще встречалась у больных, но показатели не достигли достоверных значений.

3.2.7. Влияние диеты на риск развития заболевания

При изучении особенностей диеты в возрасте до 15 лет на смешанное питание указало 87 (85,3%) больных и 90 (88,2%) лиц контрольной группы. Частота употребления отдельных продуктов и жиров, используемых для приготовления пищи, отражена в таблице 24.

Таблица 24

Сравнительная характеристика особенностей питания в возрасте до 15 лет в группах сравнения

Употребляемые продукты	Больные		Контроли		ОШ	ДИ	p
	Абс	%	Абс	%			
Мясо	46	45,1	27	26,5	2,3	1,3-4,1	0,002*
Растительная пища	29	28,4	24	23,5	1,3	0,7-2,4	0,52
Рыба	30	29,4	23	22,5	1,4	0,8-2,7	0,34
Смешанное питание	87	85,3	90	88,2	0,8	0,3-1,7	0,85
Приготовление еды на растительных жирах	85	83,3	89	87,3	0,7	0,3-1,6	0,55
Приготовление еды на животных жирах	36	35,3	42	41,2	0,8	0,4-1,1	0,47
Комбинированное использование жиров	19	18,6	29	28,4	0,6	0,3-1,1	0,14

Выявлено достоверное более частое употребление в пищу мяса в возрасте до 15 лет в группе больных РС ($p=0,002$). Лица контрольной группы чаще использовали для приготовления пищи оба вида жиров – растительные и животные, но разница была не достоверна ($p=0,14$). По остальным характеристикам статистических различий не выявлено.

Частота употребления некоторых продуктов в возрасте до 15 лет

Продукты	Больные		Контрольные лица		ОШ	ДИ	р
	абс	%	абс	%			
Копчености							
ежедневно	2	1,9	6	5,9	0,3	0,1-1,6	0,28
еженедельно	18	17,6	11	10,8	1,8	0,8-4,0	0,35
по праздникам	25	24,6	31	30,4	0,7	0,4-1,4	0,43
очень редко	57	55,9	54	52,9	1,1	0,65-2,0	0,78
Молоко							
ежедневно	64	62,7	76	74,5	0,6	0,3-1,1	0,10
еженедельно	25	24,5	17	16,7	1,6	0,8-3,2	0,24
очень редко	13	12,8	9	8,8	1,5	0,6-3,7	0,50
Яйца							
ежедневно	8	7,8	9	8,8	0,9	0,3-2,4	1,00
еженедельно	63	61,9	73	71,6	0,6	0,4-1,2	0,18
по праздникам	6	5,8	2	1,9	3,1	0,6-15,8	0,28
очень редко	25	24,5	18	17,7	1,5	0,8-3,0	0,32
Кофе, какао, шоколад							
ежедневно	29	28,4	22	21,5	1,4	0,8-2,7	0,33
еженедельно	34	33,3	35	34,3	0,96	0,5-1,7	0,86
по праздникам	7	6,8	12	11,8	0,6	0,2-1,5	0,34
очень редко	32	31,5	33	32,4	0,96	0,5-1,7	1,00

По частоте употребления копченостей, молока, яиц, кофе, какао, шоколада группы оказались сопоставимы.

При анализе особенностей питания в возрасте старше 15 лет выяснилось, что привычки и вкусовые пристрастия у больных с возрастом претерпели некоторые изменения. Увеличение потребления в основном коснулись кофе, какао, шоколада – наблюдалось у 16 (15,7%), чаще стали употреблять копчености 7 (6,8%) больных. С возрастом реже употребляли следующие продукты: молоко – 7 (6,8%), яйца – 5 (4,9%) больных РС. От мяса в пользу растительных продуктов отказались 2 (1,9%) и стали готовить на растительном масле также 2 (1,9%).

У лиц контрольной группы диетические особенности в зависимости от возраста оказались более вариабельными. На увеличение частоты употребления кофе, какао, шоколада указало 29 (28,4%) респондентов, чаще стали употреблять копчености 13 (12,8%) лиц контрольной группы. Молоко реже употребляли 15 (14,7%) контрольных лиц, яйца реже стали употреблять 11 (10,8%). На изменение частоты употребления мяса также указали единицы – 4 (3,9%) человек стали потреблять больше мяса, 1 (0,95%) отказался от него полностью. Часть лиц контрольной группы с возрастом переехали жить из сельской местности в крупные города, что наложило отпечаток на особенности питания – 7 (6,8%) человек перешло на приготовление на растительном масле, отказавшись от употребления животного жира. Сравнительная характеристика рационов и частоты употребления некоторых продуктов в возрасте старше 15 лет указана в таблицах 26, 27.

Таблица 26

Сравнительная характеристика особенностей питания в возрасте
старше 15 лет в группах сравнения

Употребляемые продукты	Больные		Контроли		ОШ	ДИ	р
	Абс	%	Абс	%			
Мясо	44	43,1	30	26,4	1,82	1,02-3,3	0,06
Растительная пища	31	30,4	21	20,6	1,68	0,9-3,2	0,15
Рыба	28	27,4	25	24,5	1,17	0,6-2,2	0,75
Смешанное питание	89	87,3	92	90,2	0,74	0,3-1,8	0,66
Приготовление еды на растительных жирах	87	85,3	96	94,1	0,36	0,1-0,9	0,07
Приготовление еды на животных жирах	34	33,3	35	34,3	0,96	0,5-1,7	1,00
Комбинированное использование жиров	18	17,6	25	24,5	0,66	0,3-1,3	0,30

В группе больных в возрасте старше 15 лет мясной рацион также преобладал по сравнению с контрольной группой, но уже статистически незначимо ($p=0,06$).

Таблица 27

Частота употребления кофе, какао, шоколада в возрасте старше 15 лет

Продукты	Больные		Контрольные лица		ОШ	ДИ	p
	Абс	%	Абс	%			
Копчености							
ежедневно	7	6,8	15	14,7	0,43	0,2-1,1	0,11
еженедельно	20	19,6	16	15,7	1,31	0,6-2,7	0,58
по праздникам	23	22,6	26	25,5	0,85	0,5-1,6	0,74
очень редко	52	51,0	45	44,1	1,32	0,8-2,3	0,40
Молоко							
ежедневно	57	55,9	67	65,7	0,66	0,4-1,2	0,20
еженедельно	29	28,4	21	20,6	1,53	0,8-2,9	0,25
очень редко	16	15,7	14	13,7	1,17	0,5-2,5	0,84
Яйца							
ежедневно	7	6,8	6	5,8	1,18	0,4-3,6	1,00
еженедельно	59	57,9	64	62,8	0,78	0,8-2,9	0,57
по праздникам	9	8,8	4	3,9	3,19	0,8-12,2	0,25
очень редко	27	26,5	28	27,5	0,95	0,5-1,8	1,00
Кофе, какао, шоколад							
ежедневно	42	41,3	44	43,1	0,92	0,5-1,6	0,89
еженедельно	34	33,3	37	36,3	0,88	0,5-1,6	0,77
по праздникам	6	5,8	2	1,9	3,12	0,6-15,8	0,28
очень редко	20	19,6	19	18,7	1,07	0,5-2,2	1,00

Достоверных отличий не получено.

Анализировались источники потребляемой воды для приготовления пищи и питья. Результаты отражены в таблице 28.

Таблица 28

Источники питьевой воды в возрасте до 15 лет

Источники питьевой воды	Больные		Контроли		ОШ	ДИ	p
	Абс	%	Абс	%			
водопровод	90	88,3	74	72,6	2,84	1,4-5,9	0,008*
колодец	8	7,8	23	22,6	0,29	0,1-0,9	0,006*
скважина	4	3,9	3	2,9	1,35	0,3-6,2	1,00
родник	0	0	2	1,9	0,2	0,02-1,9	0,49

Как видно из таблицы 28, больные достоверно чаще употребляли воду из водопровода ($p=0,008$), а лица контрольной группы – из колодца ($p=0,006$). Мы не рассматриваем употребление воды из колодца как защитный фактор, а использование водопроводной воды как фактор риска РС. Объяснение этим данным мы находим в результатах оценки мест проживания больных и лиц контрольной группы. Напомним, что проживание в городах в возрасте до 15 лет статистически достоверно преобладало в группе больных по сравнению с представителями контрольной группы. Водопровод же является частью городского уклада, а колодец характерен для сельской жизни.

В группе контроля старше 15 лет увеличилась доля, использующих водопроводную воду с 74 до 84 человек (на 10,8%), остальные показатели не претерпели существенных изменений, данные представлены в табл. 29.

Источники питьевой воды в сравниваемых группах в возрасте старше 15 лет

Источники питьевой воды	Больные		Контроли		ОШ	ДИ	р
	Абс	%	Абс	%			
водопровод	93	91,2	85	83,4	2,2	0,9-5,2	0,14
колодец	4	3,9	12	11,8	0,3	0,1-0,9	0,07
скважина	5	4,9	3	2,9	1,7	0,4-7,3	0,72
родник	0	0	2	1,9	0,2	0,02-1,9	0,49

Разница в частоте употребления водопроводной воды в возрасте старше 15 лет между группами нивелировалась ($p=0,14$), выявлены более высокие, но статистически недостоверные показатели употребления воды из колодца в контрольной группе ($p=0,07$).

3.2.8. Совместное влияние факторов внешней среды на риск РС

Для оценки совместного влияния внешних воздействий на риск РС проведен множественный регрессионный анализ с пошаговым включением наиболее значимых предикторов. В результате выявлено 6 факторов, имеющих значимость для развития РС: проживание в городах до 15 лет; возраст отца от 30 лет и старше; ЧМТ в возрасте до 7 лет и от 7 до 15 лет; использование водопроводной воды в возрасте до 15 лет; проживание вблизи химических и нефтехимических предприятий суммарно в возрасте до 15 лет (см. табл. 30).

Совместное влияние факторов внешней среды

Факторы	В	р	ОШ	Границы 95% ДИ	
				нижняя	верхняя
1	2	3	4	5	6
Шаг 1					
Хим и нефтеперерабатывающие заводы суммарно в зоне проживания в возрасте до 15 лет	1,602	0,003	4,964	1,75	14,05
Константа	-0,321	0,047	0,725		
Шаг 2					
ЧМТ от 7 до 15 лет	1,542	0,010	4,673	1,45	15,11
Хим и нефтеперерабатывающие заводы суммарно в зоне проживания в возрасте до 15 лет	1,614	0,003	5,024	1,75	14,40
Константа	-0,464	0,007	0,629		
Шаг 3					
ЧМТ в возрасте до 7 лет	1,563	0,023	4,773	1,24	18,40
ЧМТ в возрасте от 7 до 15 лет	1,592	0,008	4,914	1,51	16,01
Хим и нефтеперерабатывающие заводы суммарно в зоне проживания в возрасте до 15 лет	1,575	0,004	4,829	1,66	14,03
Константа	-0,576	0,001	0,562		
Шаг 4					
Проживание в городах до 15 лет	0,880	0,025	2,410	1,12	5,19
ЧМТ в возрасте до 7 лет	1,556	0,025	4,788	1,22	18,81
ЧМТ в возрасте от 7 до 15 лет	1,714	0,006	5,549	1,64	18,79
Хим и нефтеперерабатывающие заводы суммарно в зоне проживания в возрасте до 15 лет	1,598	0,004	4,945	1,67	14,67
Константа	-1,252	0,001	0,286		

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6
Шаг 5					
Проживание в городах до 15 лет	0,812	0,040	2,252	1,04	4,89
ЧМТ в возрасте до 7 лет	1,564	0,028	4,780	1,18	19,36
ЧМТ в возрасте от 7 до 15 лет	1,783	0,005	5,946	1,71	20,73
Использование водопроводной воды в возрасте до 15 лет	0,813	0,050	2,254	1,00	5,08
Хим и нефтеперерабатыв заводы суммарно в зоне проживания в возрасте до 15 лет	1,568	0,005	4,799	1,59	14,45
Константа	-1,839	0,000	0,159		
Шаг 6					
Проживание в городах до 15 лет	0,975	0,019	2,651	1,17	5,99
Возраст отца от 30 лет и старше	0,055	0,048	1,056	1,00	1,12
ЧМТ в возрасте до 7 лет	1,462	0,037	4,316	1,09	17,06
ЧМТ в возрасте от 7 до 15 лет	1,760	0,007	5,812	1,64	20,65
Использование водопроводной воды в возрасте до 15 лет	0,863	0,040	2,369	1,04	5,40
Хим и нефтеперерабатыв заводы суммарно в зоне проживания в возрасте до 15 лет	1,560	0,005	4,758	1,59	14,25
Константа	-3,590	0,001	0,028		

Таким образом, проведенное аналитическое эпидемиологическое исследование внешних факторов риска РС в РБ методом «случай-контроль» выявило достоверное превышение частоты следующих факторов у больных РС: рождение от отцов 30 лет и старше, перенесенные тонзиллит в возрасте до 7 лет, ЧМТ в возрасте от 7 до 15 лет, краснуха в возрасте до 15 лет; преобладание мяса в диете до 15 лет, проживание вблизи химических и нефтеперерабатывающих предприятий (в радиусе до 5 км) суммарно в

возрасте до 15 лет, проживание в крупных промышленных городах в возрасте до 15 лет.

При проведении регрессионного анализа подтверждена значимость проживания в промышленных городах в возрасте до 15 лет с наличием химических и нефтеперерабатывающих предприятий в радиусе до 5 км, возраст отцов при рождении от 30 лет и старше, перенесенной черепно-мозговой травмы в возрасте до 15 лет.

Не получена связь риска РС с перенесенной корью, ветряной оспой, эпидемическим паротитом, герпесом, гепатитом. Не выявлено корреляции РС с перенесенными пневмонией, синуситом, отитом, кариесом. Стрессовая ситуация чаще встречалась у больных РС, однако различия были статистически незначимы.

3.3. Факторы риска и течение рассеянного склероза

Следующим этапом было изучение особенностей течения РС в зависимости от наличия определенного фактора риска в анамнезе. Оценивались только те ассоциации, достоверность которых была доказана. Для этого все 102 пациента были разделены на две группы: группа, в которой один из факторов риска присутствовал и другая группа, в которой данного фактора риска в анамнезе не было. Полученные результаты представлены в табл. 31.

Сравнительная характеристика течения РС в зависимости от влияния внешнего фактора риска

Клинические характеристики	С наличием фактора	Без фактора	U критерий	p
1	2	3	4	5
<i>Возраст отца 30 лет и старше</i>	n=44	n=58		
возраст дебюта (годы)				
длительность заболевания (годы)	30,9±1,5	28,0±1,2	1047,0	0,17
EDSS (баллы)	11,2±1,6	9,4±1,1	1129,0	0,32
скорость прогрессирования (баллы / год)	3,1±0,2	2,9±0,2	1165,5	0,46
типы течения РРС /ВПРС (%)	0,4±0,03	0,5±0,06	1137,0	0,67
	59% / 41%	65% / 35%	-	0,54
<i>Тонзиллит до 7 лет</i>	n=27	n=75		
возраст дебюта (годы)				
длительность заболевания (годы)	27,6±1,7	29,8±1,2	851,5	0,26
EDSS (баллы)	11,0±1,9	9,9±1,0	975,5	0,78
скорость прогрессирования (баллы / год)	3,0±0,3	2,9±0,2	972,0	0,76
типы течения РРС /ВПРС (%)	0,5±0,09	0,5±0,04	926,0	0,85
	33% /67%	41% / 59%	-	0,47
<i>Краснуха до 15 лет</i>	n=24	n=78		
возраст дебюта (годы)				
длительность заболевания (годы)	28,7±1,9	29,4±1,1	908,5	0,90
EDSS (баллы)	9,4±1,2	10,4±1,1	880,5	0,66
скорость прогрессирования (баллы / год)	2,7±1,3	3,0±0,18	877,0	0,64
типы течения РРС /ВПРС (%)	0,5±0,09	0,5±0,04	839,5	0,62
	67% / 33%	60% / 40%		0,54
<i>ЧМТ от 7 до 15 лет</i>	n=16	n=86		
возраст дебюта (годы)				
длительность заболевания (годы)	26,6±2,1	29,7±1,1	542,5	0,25
EDSS (баллы)	10,9±2,1	10,0±1,0	602,5	0,51
скорость прогрессирования (баллы / год)	3,0±0,3	2,9±0,2	634,0	0,72
типы течения РРС /ВПРС (%)	0,5±0,1	0,5±0,04	613,5	0,74
	56% / 44%	64% / 36%	-	0,54

Продолжение таблицы 31

1	2	3	4	5
<i>Мясная диета до 15 лет</i>	n=46	n=56		
возраст дебюта (годы)	29,0±1,5	29,4±1,2	1203,0	0,80
длительность заболевания (годы)	10,7±1,7	9,8±1,0	1188,5	0,59
EDSS (баллы)	2,7±0,2	3,2±0,2	1050,5	0,13
скорость прогрессирования (баллы / год)	0,5±0,07	0,5±0,04	1091,0	0,49
типы течения РРС /ВПРС (%)	63% / 37%	55% / 32%	-	0,41
<i>Проживание в промышленных городах до 15 лет</i>	n=83	n=19		
возраст дебюта (годы)	28,1±1,0	33,4±2,6	639,5	0,09
длительность заболевания (годы)	10,6±1,09	8,6±1,3	810,0	0,74
EDSS (баллы)	2,9±0,2	3,1±1,3	799,0	0,67
скорость прогрессирования (баллы / год)	0,5±0,05	0,5±0,06	778,0	0,92
типы течения РРС /ВПРС (%)	58% / 42%	57% /43%	-	0,94
<i>Проживание вблизи хим. и нефтепер. заводов до 15 лет</i>	n=18	n=84		
возраст дебюта (годы)	26,9±1,8	29,6±1,1	636,0	0,43
длительность заболевания (годы)	13,4±2,5	9,5±1,0	572,5	0,31
EDSS (баллы)	3,3±0,4	2,9±0,2	606,5	0,24
скорость прогрессирования (баллы / год)	0,4±0,1	0,5±0,04	530,5	0,27
типы течения РРС /ВПРС (%)	50% / 50%	63% / 37%	-	0,06

Примечание. Значение p соотношения типов течения рассчитано с помощью расхождения между двумя размерами.

Из таблицы 31 видно, что ни один из внешних факторов достоверно не влиял на течение РС в обследуемой группе. Однако выявлена тенденция к преобладанию вторично-прогрессирующего течения заболевания у больных, проживавших в возрасте до 15 лет вблизи (в радиусе до 5 км) химических и нефтеперерабатывающих предприятий с пограничной достоверностью $p=0,06$.

3.4. Анализ месяцев рождений больных РС по сравнению с населением РБ

Проанализированы месяцы рождения 1226 больных рассеянным склерозом. Данные пациентов сопоставлены с результатами рождаемости населения РБ в течение года. Наибольшее число больных родились в мае (12%), а наименьшее — в ноябре (6%), декабре (5%) по сравнению с данными рождаемости населения РБ в течение года (2011) (критерий χ^2 с поправкой Йетса=19,0; $p<0,01$ и критерий χ^2 с поправкой Йетса=19,0; $p<0,01$) (рис. 2). Выявлена корреляция между численностью рождений в различные месяцы года у больных РС ($R=-0,762$; $p=0,004$), у населения подобная зависимость не наблюдается ($R=0,265$; $p=0,403$) (корреляция Спирмена).

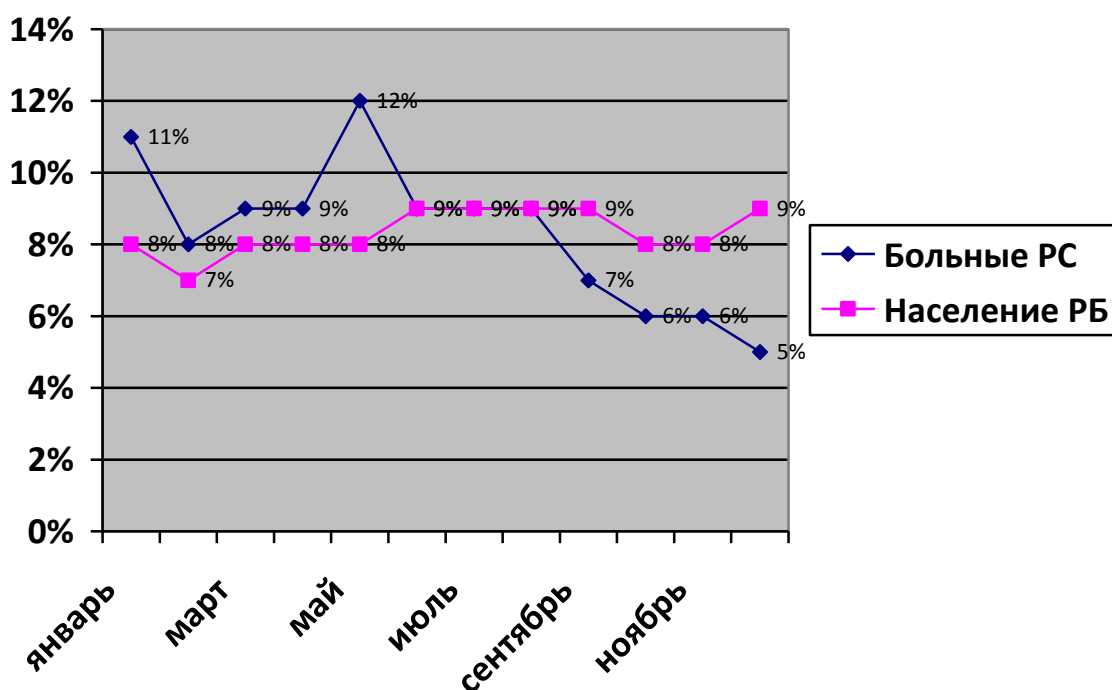


Рис 2. Рождаемость больных РС и населения РБ по месяцам

Для оценки влияния сезонности рождений на течение РС была проведена оценка клинических характеристик больных, рожденных в мае и в ноябре (табл. 32).

Сравнительная характеристика течения РС у больных, рожденных в мае и ноябре

Клинический признак	Рожденные в мае (n=110)	Рожденные в ноябре (n=69)	U критерий	p
Возраст (годы)	42,0±1,0	39,1±1,5	3360	0,08
Возраст дебюта (годы)	29,0±1,0	26,5±1,1	3016	0,13
Длительность заболевания (годы)	15,6±1,2	13,7±1,3	3526,5	0,29
EDSS (баллы)	4,6±1,1	5,2±1,6	3182	0,59
Скорость прогрессирования (баллы / год)	0,36±0,03	0,4±0,04	3063	0,93
Типы течения abc ч/%				
РРС	56 / 50,9%	37 / 53,6%	–	0,70
РПРС	6 / 5,5%	2 / 2,9%	–	0,36
ВПРС	47 / 42,7%	30 / 43,5%	–	0,89
ППРС	1 / 0,9%	0	–	0,41

По клиническим характеристикам разницы между больными, рожденными в мае и рожденными в ноябре, не выявлено.

Таким образом, сезонность рождения влияла на риск развития РС и не влияла на течение заболевания в последующем.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА РИСК РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РС

4.1. Влияние курения на риск РС

Влияние курения на риск развития РС оценивался при анализе анкет аналитического эпидемиологического исследования методологией «случай-контроль», результаты отражены в табл. 33.

Таблица 33

Курение в группах «больной РС – контрольное лицо»

	Больные n=102		Контрольная группа n=102		ОШ	ДИ	p
	Абс	%	Абс	%			
Курили	28	27,5	31	30,4	0,87	0,5-1,6	0,76
Курили мало	4	3,9	2	1,9	2,04	0,4-11,4	0,68
Никогда не курили	66	64,7	68	66,7	0,92	0,5-1,6	0,88
Курили, но бросили	4	3,9	1	0,95	4,12	0,5-37,5	0,36

Повышения риска развития РС для курильщиков не выявлено.

4.2. Влияние курения на прогрессирование заболевания

Проведен анализ данных 440 больных РС. Группу курящих составили 159 человек, некурящих – 281, демографические данные отражены в табл. 34.

Таблица 34

Демографическая характеристика сравниваемых групп (M±m)

Признак	Группы		p
	I. Курильщики (n=159)	II. Некурящие (n=281)	
Средний возраст (годы)	40,8±0,8	41,4±0,6	0,67
Половой состав (мужчины/женщины) Абс числа/(%)	131 / 28 (82,4% /17,6%)	39 / 242 (13,4% /86,6%)	0,000*

Межгрупповых различий по возрасту не получено ($p=0,67$). Курящие и некурящие пациенты достоверно отличались по половому составу, среди курящих преобладали мужчины ($p=0,0000$), в группе некурящих было больше женщин ($p=0,0000$).

Для оценки клинического течения РС в группах были сравнены возраст дебюта, длительность заболевания, тяжесть инвалидизации по шкале EDSS, скорость прогрессирования (оцененная как отношение балла EDSS к длительности заболевания), типы течения (табл. 35).

Таблица 35

Клиническая характеристика сравниваемых групп

Признак M±m	Курильщики (n=159)	Некурящие (n=281)	U критерий Манна- Уитни	p
Возраст дебюта (годы)	30,2±0,7	29,5±0,5	19827,00	0,33
Длительность заболевания (годы)	10,6±0,6	12,2±0,5	18593,5	0,07
EDSS (баллы)	3,8±0,1	3,2±0,1	17208,00	0,0007*
Скорость прогрессирования (баллы/год)	0,6±0,05	0,4±0,03	14966,5	0,0002*
Длительность первой ремиссии (месяцы)	n=77 32,4±4,4	n=160 36,0±3,1	5817,5	0,49

Возраст дебюта и длительность заболевания в обеих группах были сопоставимы ($p=0,33$ и $p=0,07$ соответственно).

Достоверно более высокие уровни инвалидизации ($p=0,0007$) и скорости прогрессирования ($p=0,0002$) получены в группе курящих пациентов. Информацию о длительности первой ремиссии удалось собрать у 48,4% курящих и 56,9% некурящих, статистически значимых различий не получено: 39,4 и 32,6 месяцев соответственно ($p=0,49$).

Таблица 36

Типы течения РС в сравниваемых группах

Типы течения	Курильщики (n=159)	Некурящие (n=281)	p ¹
РРС	68 / 42,8	164 / 58,4	0,023*
РПРС	7 / 4,4	11 / 3,9	0,99
ВПРС	81 / 50,9	104 / 37,0	0,006*
ППРС	3 / 1,9	2 / 0,7	0,36

¹ – рассчитано с помощью тестов расхождения между двумя размерами.

Вторично-прогрессирующие тип течения преобладал в первой группе (p=0,006), тогда как ремитирующий тип во второй (p=0,023). Доля первично-прогрессирующего РС среди курильщиков составила 1,9%, тогда как у некурящих этот показатель был равным 0,7%, но разница была недостоверной (p=0,36).

Проведен сравнительный анализ симптомов дебюта заболевания в группах. В связи с давностью первых симптомов не все больные смогли их вспомнить. Информация о симптомах дебюта была доступна у 145 (91,2%) курящих и 263 (93,6%) некурящих (данные репрезентативны для исследуемой выборки).

Таблица 37

Симптомы дебюта в сравниваемых группах

Симптомы	Курящие (n=145) Абс / %	Некурящие (n=263) Абс / %	p
зрительные	22 / 15,2	55 / 20,9	0,19
чувствительные	25 / 17,1	55 / 20,9	0,45
двигательные	34 / 23,5	63 / 23,9	0,99
стволовые	16 / 11,0	41 / 15,6	0,26
мозжечковые	12 / 8,3	21 / 8,0	0,93
полисимптомный дебют	32 / 22,1	25 / 9,5	0,008*
тазовые	1 / 0,7	3 / 1,2	0,93
психические	2 / 1,4	0 / 0	0,24
головные боли	1 / 0,7	0 / 0	0,76

Прогностически более тяжелый полисимптомный дебют достоверно наблюдался в группе курящих больных ($p=0,008$). Остальная симптоматика была сопоставима в обеих группах.

По данным литературы для курильщиков характерен поздний дебют заболевания [Sundström P., Nystroöm L., 2011]. У наших больных дебют старше 45 лет наблюдался у 6 (3,8%) курящих и 12 (4,3%) некурящих. Разницы между показателями не выявлено ($p=0,86$).

Таким образом, результаты нашего исследования не выявили повышения риска развития РС от курения, получены убедительные данные более тяжелого течения заболевания у курящих пациентов.

Глава 5. Онкологическая патология у больных РС

Среди пациентов с достоверным рассеянным склерозом по критериям МакДональда 2005 г., находящихся под наблюдением в республиканском центре РС, сочетание онкологической патологии с демиелинизирующими заболеваниями выявлено у 8 пациентов, все – женщины. В настоящее время живы 7 пациенток. Жителями городов были четверо, сельских жительниц также четыре. У 6-х из них рак развился на фоне РС, у двоих онкологическая патология предшествовала РС. Виды онкологической патологии у больных РС в РБ отражены на рисунке 3.

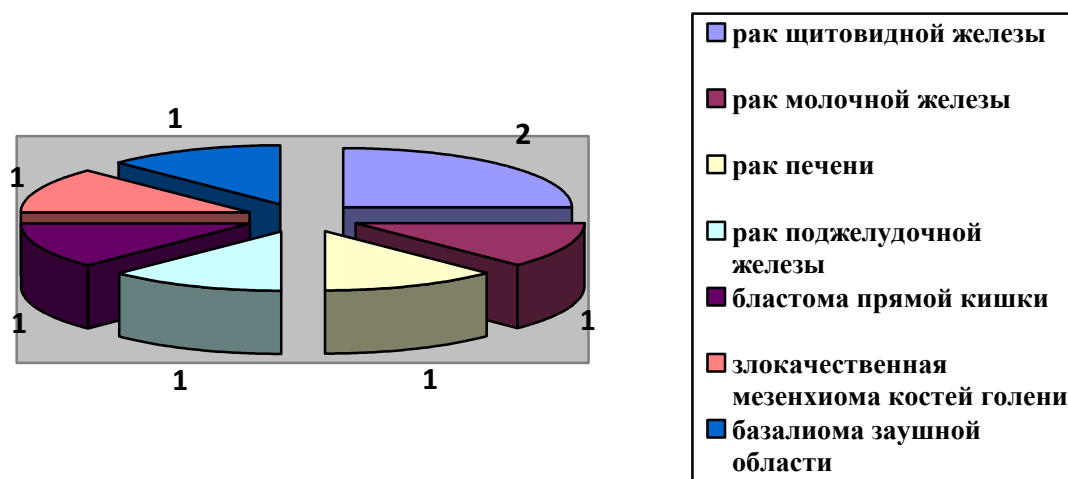


Рис 3. Виды онкологической патологии у больных РС в РБ

По данным литературы злокачественные новообразования у больных с РС встречаются реже, чем в популяции в целом [Bahmanyar S. et al., 2009, Handel A.E., Ramagopalan S.V., 2010]. В базе данных клинко-эпидемиологического регистра больных РС РБ зарегистрировано 1054 женщины. Нами был проведен расчет распространенности злокачественных новообразований в женской популяции больных РС РБ. Данный показатель составил *664 на 100000 населения*. Распространенность онкологической патологии среди женщин республики составляет *1827:100000* (сборник-отчет Республиканского клинического онкологического диспансера, 2012 г.).

Сопоставление этих показателей некорректно в виду различной возрастной характеристики женской популяции республики (более старшей) и популяции пациенток с РС. Известно, что заболеваемость раком резко возрастает в старших возрастных группах [Сиротко М.Л., 2012]. Стандартизированный показатель заболеваемости раком у больных РС в РБ также не проведен в виду малого количества наблюдений.

Для сравнения течения РС у больных с онкологической патологией и без нее каждой пациентке была подобрана пара соответствующая по полу, возрасту, национальности и месту проживания. Оценены клинические характеристики РС в группах, отраженные в таблице 38.

Таблица 38

Клиническая характеристика РС у больных с онкологической патологией и без нее

Клиническая характеристика	Больные РС с онкологической патологией	Больные РС без онкологической патологии	U критерий Манна-Уитни	p
Возраст дебюта РС	28,6±3,1	29,0±4,1	27,5	0,64
Возраст диагностики онкопатологии	35,7±5,8	–		
Типы течения: абс/%				
РРС	2 / 25%	3 / 37,5%	–	0,58
ВПРС	6 / 75%	5 / 62,5%	–	0,58
Тяжесть по шкале EDSS	4,4±0,9	4,4±0,6	31	0,92
Длительность заболевания	16±3,3	13,9±1,2	24,5	0,42
Скорость прогрессирования	0,3±0,05	0,3±0,04	26,5	0,56

Приведенные результаты свидетельствуют об отсутствии разности в клиническом течении РС у больных с онкологической патологией и без нее.

Ниже приведем подробное описание 2-х клинических случаев и краткие сведения об остальных 6 пациентках.

Клинический пример 1

Пациентка К., 50 лет, Стерлитамакский район.

Диагноз: Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение, умеренный центральный тетрапарез, умеренная cerebellarная недостаточность, дисфункция тазовых органов, снижение интеллектуально-мнестических функций, снижение социально-бытовой адаптации. EDSS 5 баллов.

Соп.: Базалиома левой заушной области ст. 3, гр. 3.

Жалобы на слабость в руках и ногах, головокружение, шаткость при ходьбе, учащенное мочеиспускание.

Дебют заболевания в 1990 г. (27 лет), когда появились боли в окологлазничной области справа, снижение остроты зрения, в течение месяца острота зрения улучшилась. Вторая атака в 1995 г.: слабость в ногах и руках, через месяц симптоматика регрессировала. Проведено клинко-инструментальное обследование, установлен диагноз рассеянный склероз.

В 2001 г. из-за семейного конфликта выпрыгнула 4 этажа. Получила тупую травму живота с разрывом печени, селезенки, ободочной кишки, гемоперитонеума, проведено оперативное лечение. После выписки из больницы пациентка отмечает появление шаткости при ходьбе, нарастание слабости в руках и ногах. В дальнейшем отмечается постепенное прогрессирование РС с редкими обострениями. С 2010 г. по 2012 г. принимала интерферон β -1a (авонекс), на фоне лечения отмечалась стабилизация состояния. В 2012 г. препарат отменен в связи с депрессией и отказом больной от еженедельных уколов. Последнее ухудшение с ноября 2012 г. в виде усиления шаткости при ходьбе, нарушения функции тазовых органов.

В 2006 г. появились зуд и припухлость в левой заушной области. Выявлена базалиома левой заушной области ст. 3, гр. 3. В этом же году проведена операция – иссечение базалиомы левой заушной области. С 2010 г. отмечает повторное появление припухлости и зуда в левой заушной области. В 2013, 2014 годах консультирована онкологом – рецидив опухоли исключен.

Неврологический статус: сознание ясное, ориентирована полностью. Черепные нервы – зрачки d=s, движения глазных яблок в полном объеме, установочный нистагм, птоз верхнего века слева, носогубные складки симметричные, язык по средней линии. Снижение силы в руках и ногах до 3 баллов, оживление сухожильных рефлексов с рук и ног с расширенной рефлексогенной зоной, положительный симптом Бабинского справа. Пальценосовую пробу выполняет с интенцией и мимопопаданием, пяточно-коленную – с интенцией. В позе Ромберга – покачивание. Дисфункция тазовых органов – гиперактивный мочевой пузырь. Снижены когнитивные функции. КШОПС – 26 баллов.

Обследование:

Общий анализ крови от 14.02.13: эритроциты $4,35 \times 10^{12}$ г/л, гемоглобин 126 г/л, Л. $4,6 \times 10^9$ /л, гематокрит 37,4%, тромбоциты 205×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 10 мм/ч.

Общий анализ мочи от 14.02.13: цвет светло-желтый, реакция кислая, удельный вес 1011, белок 0,040, эпителий плоский 4-4-3, лейкоциты в значительном количестве, эритроциты свежие 2-1-1, бакт +++++.

Биохимический анализ крови 19.02.13: общий белок 72,5 г/л, холестерин 4,72 ммоль/л, общий билирубин 7,9 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 25,6 е/л, аспаратаминотрансфераза 29,6 е/л, глюкоза 4,0 ммоль/л.

МРТ головного мозга с контрастированием 26.02.13: в белом веществе головного мозга, субкортикально, кортикально, перивентрикулярно, определяются множественные зоны повышенного в T2 и сниженного в T1WI мр-сигнала овальной, округлой и кольцевидной формы от 3 до 8 мм, не

накапливающие контраст при внутривенном контрастировании. Боковые желудочки симметричны, увеличены в объеме. Субарахноидальные пространства большого мозга и мозжечка неравномерно расширены. Мозолистое тело атрофично.

Консультация окулиста 15.02.13: VS – 0,5/0,5. Глазное дно: диски зрительных нервов с ясными границами, бледно-розовые, побледнение височных половин, спазм артерий. Сетчатка прозрачна.

Клинический пример 2.

Пациентка Г., 35 л., Караидельский район

Диагноз: Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение с глазодвигательными нарушениями, центральным тетрапарезом до степени выраженного в ногах и умеренного в руках, атактическим синдромом, дисфункцией тазовых органов, умеренным снижением когнитивных функций. EDSS 6 баллов.

Сопутствующий диагноз: Рак поджелудочной железы ст.IV гр. IV.

Жалобы на слабость в конечностях с преобладанием в ногах, шаткость, недержание мочи, выраженную общую слабость, боли в спине.

В 1999 г, в возрасте 20 лет появилось двоение в глазах и косоглазие. Была проведена компьютерная томография головного мозга – патологии не выявлено. В течение 1 месяца симптоматика регрессировала. Через 10 лет, в 2009 году стало беспокоить затруднение ходьбы, головокружение, шаткость, которые постепенно нарастали. Проведено стационарное обследование и лечение в РКБ им. Куватова в 2011 г. Установлен диагноз рассеянный склероз. При обращении к неврологу в 2011 г сопутствующие соматические заболевания отрицала, имела троих детей от трех беременностей. Беременность и роды протекали без особенностей. Назначен копаксон в октябре 2011 г., через 6 месяцев в связи с прогрессированием заболевания переведена на интерферон β -1-а (генфаксон-44), который пациентка

принимала до февраля 2014 г. ПИТРС переносила хорошо, нежелательных явления не отмечала. На фоне проводимой терапии сохранялись обострения до 1-2 раз в год и постепенное прогрессирование заболевания. За период наблюдения показатели клинических анализов крови и мочи были в пределах нормы. В январе 2014 года у пациентки появились жалобы на боли в спине, выраженную общую слабость, похудание. Больная направлена в Республиканский клинический онкологический диспансер. Проведена диагностическая лапаротомия, пункция печени с биопсией тканей. В результате проведенного стационарного обследования в апреле 2014 г. установлен диагноз «Рак поджелудочной железы ст. IV, гр. IV». Выписана под наблюдение в поликлинику по месту жительства.

Неврологический статус: сознание ясное, ориентирована полностью. Черепные нервы – зрачки $d=s$, легкий расходящийся страбизм, движения глазных яблок в полном объеме, монокулярный нистагм, носогубные складки симметричные, язык по средней линии. Снижение силы в руках и ногах до 3 баллов, сухожильные рефлексы с рук и ног высокие, положительный симптом Бабинского справа. В позе Ромберга неустойчива. Пальценосовую пробу выполняет с грубой интенцией. Дисфункция тазовых органов – гиперактивный мочевого пузырь. Передвигается с посторонней помощью.

Обследование.

Общий анализ крови 14.04.14: эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 94 г/л, лейкоциты $6,5 \times 10^9/л$, гематокрит 31,0%, тромбоциты $371 \times 10^9 /л$, скорость оседания эритроцитов 38 мм/ч.

Общий анализ мочи 14.02.13: цвет светло-желтый, удельный вес 1030, белок отрицательный, лейкоцитов нет, эритроцитов нет.

Биохимический анализ крови 19.02.13: общий белок 72 г/л, холестерин 4,6 ммоль/л, общий билирубин 5,9 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 20 е/л,

аспартатаминотрансфераза 36 е/л, мочевины 1,7 ммоль/л, глюкоза 6,3 ммоль/л.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Объемное образование печени. Признаки поражения лимфоузлов вокруг печени, лимфоузлов чревного ствола, парааортальных лимфоузлов. Спленомегалия.

Компьютерная томография органов брюшной полости. Картина образований в печени, внутрибрюшная и забрюшная лимфоаденопатия. Спленомегалия. Тазовая дистопия левой почки.

MPT головного мозга с контрастированием (Гадовист 7,5) от 29.04.13: в белом веществе головного мозга в стволе, мозолистом теле, перивентрикулярно, в ножках мозга, полушариях мозжечка определяются множественные зоны повышенного в T2 и в режиме FLAIR и сниженного в T1 мр-сигнала, не накапливающие контраст. Полушария мозга и мозжечка атрофичны.

Консультация окулиста 25.02.14: VS – 0,9/0,8. Глазное дно: ДЗН бледноватые, границы ясные, артерии сужены, вены инъецированы Поля зрения в норме. Сетчатка прозрачна.

Краткое описание данных 5 пациенток с ассоциацией РС с онкологической патологией.

Пациентка М., 23 г., ремитирующий РС. В трехлетнем возрасте удалена злокачественная мезенхиома костей голени, в дальнейшем рецидивов не было. В 17 лет появилось онемение руки, вторая атака через год – шаткость при ходьбе, головокружение, в 2013 г. – новое обострение с онемением конечностей. Тяжесть по EDSS – 1 балл. Назначен глатирамера ацетат. За истекший год обострений не было.

Пациентка Ю., 34 г., ремитирующий РС. В 27 лет удален лимфатический узел на передней поверхности шеи, гистологически – метастаз папиллярной карциномы щитовидной железы (обследовалась и

прооперирована в Германии). В 32 года появилась слабость в руке, через год – учащенное мочеиспускание в течение недели, еще через 3 месяца – покалывание и онемение половины лица. Тяжесть по шкале EDSS – 1,0 балл. В течение двух лет пациентка принимает глатирамера ацетат. За истекший период обострений РС и рецидива карциномы не зарегистрировано.

Пациентка Б., 42 г., вторично-прогрессирующий РС с обострениями. В 26 лет пропало зрение на один глаз, восстановилось через 1-2 месяца. Через 1 год появилась слабость в ноге, которая регрессировала через несколько месяцев. С 32 лет заболевание прогрессирует, наблюдаются обострения. В 2003 г. (в возрасте 32 лет) удалена доля щитовидной железы, гистологически – рак ст.3, гр. 3. С 2006 г. принимает интерферон β -1b. В настоящее время тяжесть состояния – 5,0 баллов по шкале EDSS. Рецидива рака не наблюдалось. Обострения РС редкие – 1- 2 раза в год, легкие, не требующие госпитализации.

Пациентка В., 45 л., дебют РС в 35 лет, с 39 лет заболевание прогрессирует с тяжелыми обострениями. С 2007 г. принимала интерферон β -1b. На фоне ПИТРС отмечалось уменьшение частоты и тяжести обострений. В 2009 г выявлена железодефицитная анемия, в 2010 г проведена операция удаления бластомы прямой кишки и наложения колоностомы. Учитывая достижения тяжести по EDSS 6,5 баллов и наличие сопутствующей патологии, иммуномодулирующая терапия отменена, больная наблюдается онкологами.

Пациентка М., 52 г., вторично-прогрессирующий РС. Дебют в 38 лет со слабости в ногах, первая ремиссия – 4 года, прогрессирование с 2006. ПИТРС не принимала. EDSS 5,0 баллов. В 2009 г. выявлена железодефицитная анемия тяжелой степени, по поводу которой направлена на обследование. Был выявлен и оперирован рак почки 1 степени.

Пациентка П., умерла в 2008 г. в возрасте 59 лет. Страдала РС с 31 года, прогрессирование заболевания наблюдалось с 46 лет. В 2008 г.

появились обильные выделения из молочной железы, был диагностирован рак ст. 4. Смерть наступила через 6 месяцев после установления диагноза. В 2005-2008 гг. принимала интерферон β 1-b.

Ни одной из наших больных не проводились лучевая и химиотерапия.

Обсуждение

В настоящей работе представлены результаты исследования внешних факторов риска развития РС в Республике Башкортостан, проведенного методологией «случай-контроль» среди 102 пар «больной РС – контрольное лицо».

Фенотипические особенности в группах не различались. Карие глаза встречались у 55 больных и 46 контрольных лиц ($p=0,09$), черный и темно-русый цвет волос – у 63 больных и 61 здоровых ($p=1,00$). Около половины респондентов в обеих анализируемых группах имела темную пигментацию, что вероятно, объясняется этническим составом региона, несущим в себе как европеоидный, так и монголоидный компоненты [Хуснутдинова Э.К., 2005].

Возраст отцов у пациентов был достоверно старше по сравнению с контрольной группой. Старший возраст родителей получен в исследованиях, проведенных в Амурской области [Молчанова Е.Е., 2002] Волгограде [Докучаева Н.Н., Бойко А.Н., 2006], Томской области [Алифирова В.М., Титова М.А., 2012].

Анализ связи РС с перенесенными инфекциями показал статистически значимое превышение тонзиллита в возрасте до 7 лет ($p=0,03$). Устойчивая ассоциация с хроническими тонзиллитами выявлена в большинстве российских исследований [Гусев Е.И., Бойко А.Н. и др. 1999; Молчанова Е.Е., 2002; Ишманова С.А., 2003; Хорошилова Н.Л., 2003; Докучаева Н.Н. 2006; Гончарова З.А., 2009, Алифирова В.М., 2012]. Нами получена достоверная связь с краснухой в анамнезе в возрасте до 15 лет ($p=0,036$). Инфекции традиционно рассматриваются как возможная причина запуска или поддержания аутоиммунной процесса при РС [Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2011; Ascherio A, Munger K.L., 2007, O’Gorman C., Lucas R., 2012]. Согласно «гигиенической теории» воздействие инфекций в начале жизни защищает от РС, риск клинических проявлений заболевания увеличивается с увеличением возраста заражения [Hunter SF, Hafler DA., 2000]. Предположено, что

инфекционным агентом является не специфический микроорганизм, который может быть идентифицирован как причина РС. Скорее, РС является аутоиммунной реакцией, вызванной воздействием нескольких микроорганизмов у генетически предрасположенных лиц [Bar-Or A., 1999; Bach J.F. et al.; 2002, Okada H., Kuhn C.H., 2010]. В пользу этой теории говорит то, что до сих пор не найден какой-либо определенный микроорганизм, вызывающий РС. Эпидемиологические исследования, проведенные в Амурской области, Волгограде, Ростове-на-Дону, Томске, свидетельствуют в пользу перенесения больными РС каких-либо вирусных инфекций достоверно чаще, чем в контрольных группах [Молчанова Е.Е., 2002; Докучаева Н.Н., 2006; Тринитатский Ю.В., Мельникова А.В., 2007; Алифирова В.М., Титова М.А., 2012]. О связи риска РС с перенесенной краснухой и корью сообщали и зарубежные исследователи [Casetta I. et al., 1994] Роль бактериальных инфекций расценивается, как триггер обострения при РС [Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2011; Sriram S., Stratton C.W., 1999; Buljevac D. et al., 2002]. В патогенезе заболевания рассматриваются также механизмы молекулярной мимикрии [Libbey J.E. et al., 2007; Harkiolaki M. et al., 2009].

Нами был выявлен повышенный риск черепно-мозговых травм (ЧМТ) в возрасте от 7 до 15 лет у больных РС. Подобные результаты были выявлены в Амурской, Ростовской и Томской областях [Молчанова Е.Е., 2002; Гончарова З.А., Балязин В.А., 2009; Алифирова В.М., Титова М.А., 2012] не получены в исследовании, проведенном в Алтайском крае [Смагина И.В. и соавт., 2011]. Рядом авторов было предположено, что ЧМТ может быть пусковым механизмом в запуске иммунопатологического процесса [Молчанова Е.Е., 2002, Гончарова З.А., Балязин В.А., 2009].

Корреляции риска РС с аллергическими реакциями в анамнезе не выявлено.

При анализе влияния стрессового фактора на развитие РС установлено, что в возрасте до 15 лет частота фактора не отличалась – отмечено 9

больными и 8 лицами контрольной группы ($p=0,97$). С возрастом стрессовое воздействие учащалось, и преобладало в группе больных 56 и 46 соответственно, но различия не достигли достоверных значений ($p=0,21$). Наши данные согласуются с результатами исследований в Амурской области [Молчанова Е.Е., 2002], Волгограде [Докучаева Н.Н., 2006]. Эти авторы также выявили наличие в анамнезе более частого, но статистически незначимого стрессового фактора в группе больных. Достоверная разница получена в исследованиях Хорошиловой Н.Л. (2005), Мельниковой А.В. (2007), Гончаровой З.А. и Балязина В.А. (2009), Смагиной И.В. и соавт. (2011), Алифировой В.М. и Титовой М.А. (2012).

Проведен анализ связи РС с особенностями питания. Диета зависит от обычаев и уклада жизни в каждом географическом регионе. Башкортостан – агропромышленная республика с развитым животноводством, для него характерен смешанный и мясной рацион, особенно в сельских районах. Тем не менее, было выявлено достоверное преобладание мясной диеты в возрасте до 15 лет у больных РС ($p=0,002$). Наши результаты согласуются с данными других исследований, проведенных в рамках ОРЭР [Гусев Е.И., Бойко А.Н., 1999; Ишманова С.А., 2003; Складенко О.В., 2004; Хорошилова Н.Н., 2005; Гончарова З.А., 2009; Алифирова В.М., 2012]. Фактор мясного питания в патогенезе РС исследователи связывают с влиянием на иммунорегуляцию, когда диета с преобладанием насыщенных жирных кислот приводит к активации и пролиферации Т-хелперов [Гусев Е.И., Бойко А.Н. и др., 1999]. Зависимости риска РС от употребления других продуктов не получено.

При анализе ассоциаций развития РС с воздействием химических агентов выяснилось, что у больных в 3,5 раза чаще встречался контакт с красками – 7 (6,8%) и 2(1,9%) соответственно, но различия не достигли статистически достоверных значений ($p=0,17$). Частота воздействия других вредных веществ и материалов в группах не различалась. Значимость контакта с ядохимикатами в развитии РС остается дискуссионной. В

российских исследованиях она выявлена Ишмановой С.А. (2003), Гончаровой З.А. (2009), Алифировой В.М. (2012); не получена Молчановой Е.Е. (2002), Докучаевой Н.Н. (2006), Мельниковой А.В. (2007), Смагиной И.В., (2011), Зиховой А.Р. (2013). Данные зарубежных авторов также различаются. Одни установили несильную положительную корреляцию заболевания и воздействия органических растворителей [Riise T. et al., 2002; Landtblom A.M. et al. 2006], тогда как другими подобной связи не получено [Gronning M. et al., 1993].

При анализе зависимости развития РС от проживания вблизи промышленных предприятий больные чаще, но недостоверно проживали вблизи химических предприятий – 15 и 8 соответственно, $p=0,07$ и достоверно чаще проживали в возрасте до 15 лет вблизи (в радиусе до 5 км) химических и нефтехимических заводов суммарно ($p=0,04$). Зависимость развития РС от проживания в раннем детском возрасте вблизи крупных промышленных предприятий, особенно нефтехимической отрасли, выявлена в Татарстане, Ярославле, Волгограде, Ростове-на-Дону, Алтайском крае, Тюменской и Томской областях [Ишманова С.А., 2003; Спирин Н.Н., 2003; Докучаева Н.Н., 2006; Гончарова З.А., 2009; Смагина И.В., 2011; Сиверцева С.А., 2009; Алифирова В.М., 2012]. Кроме того, наши больные достоверно чаще в возрасте до 15 лет проживали не только вблизи предприятий нефтехимической промышленности, но и просто в промышленных городах ($p=0,025$), а лица контрольной группы – в селах ($p=0,025$). С этим фактором мы связываем положительную корреляцию с контактом с сельскохозяйственными животными ($p=0,003$) и употреблением воды из колодцев в контрольной группе в возрасте до 15 лет ($p=0,006$), которая нивелировалась после 15 лет ($p>0,05$). Положительная корреляция риска РС с проживанием в городах выявлена и зарубежными исследователями [Gregory A.C. et al., 2008; Kotzamani D. et al., 2012].

Отрицательное воздействие городской среды на риск РС может быть связано с ухудшением экологической обстановки. Для атмосферного воздуха республики характерна тенденция снижения техногенного загрязнения с параллельным ростом влияния выбросов от автомобильных источников [Кондрова Н.С., 2010]. Удельный вес выбросов автотранспорта в общем объеме загрязнения составляет около 63,0% [Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Башкортостан в 2011 году»]. Превышение ПДК в пробах воздуха, почвы и снежных покровах в городе Уфе по ряду экополлютантов (медь, цинк, никель, бенз(а)пирен, азот, оксид углерода и т.д.) получены как в административных, так и в районах с насыщенной промышленностью, особенно высоки в непосредственной близости к транспортным магистралям [Даукаев Р.А. Сулейманов Р.А., 2007, Кучимова Н.А. и соавт., 2009]. Выявленный повышенный риск РС при проживании в промышленных городах согласуется с результатами описательного эпидемиологического исследования, проведенного в РБ в 1998-2006 годы, когда распространенность РС среди жителей городов составляла 45,7 на 100000 населения, тогда как у сельчан этот показатель был 26,2 на 100000 населения [Бахтиярова К.З., Магжанов Р.В., 2006]. Более высокие показатели распространенности РС среди горожан по сравнению с сельскими жителями подтверждены в 2014 г. [Бахтиярова К.З., Гончарова З.А., 2014].

Зависимость сезонности рождения больных РС получена многими исследователями [Willer C.J. et al., 2005, Grytten N. et al., 2012, Disanto G. et al., 2012]. Нами проведено сопоставление месяцев рождения 1226 больных РС, находящихся на учете в РЦРС, с месяцами рождения общей популяции республики. Наибольшее число больных родились в мае (12%), а наименьшее — в ноябре (5,6%), декабре (4,4%) по сравнению с данными рождаемости населения РБ в течение года (2011) ($p < 0,01$). Выявлена корреляция между численностью рождений в различные месяцы года у больных РС ($R = -0,762$;

$p=0,004$), у населения подобная зависимость не наблюдается ($R=0,265$; $p=0,403$). Закономерности развития РС, обнаруженные нами, сопоставимы с данными международных исследований, полученных на контингентах больных, проживающих в Северном полушарии [Sadovnick A.D. et al., 2007, Staples J. et al., 2010, Disanto G. et al., 2012]. Влияние сезонности рождения отмечено и при изучении риска развития таких расстройств, как шизофрения, биполярное расстройство, депрессия [Chotai J. et al., 2009, Antonsen J.H. et al., 2012]. Исследователи объясняют эту связь с сезонными изменениями частоты инфекционных заболеваний, рациона питания (витамина D, микронутриентов), оказывающее возможное влияние на возникновение структурных и функциональных изменений мозга в гестационный период [Antonsen J.H. et al., 2012]. Снижение уровня поступления необходимых микронутриентов в зимний период может приводить к оксидативному стрессу в организме плода, негативно влияющего на риск развития заболеваний нервной системы [Dhobale M. et al., 2012]. Показана также, зависимость метаболизма дофамина с длиной светового дня в перинатальном периоде [Chotai J. et al., 2001]. Результаты нашего исследования позволяют предполагать влияние такого фактора внешней среды, как уровень инсоляции в период внутриутробного развития и младенчества, на развитие в дальнейшем РС.

Следующим этапом в определении факторов риска явилось изучение влияния курения на развитие и течение РС. При анализе 102 анкет аналитического эпидемиологического исследования методологией «случай-контроль» зависимости развития РС от курения не выявлено. Среди больных курили 28 (27,5%) человек, в контрольной группе – 31 (30,4%), $p>0,05$. Без пристрастия к табаку в группах оказалось 66 (64,7%) и 68 (66,7%) человек соответственно, $p>0,05$. Эти данные согласуются с результатами всех российских исследований, проведенных по подобному дизайну

[Ишманова С.А., 2003; Хорошилова Н.Л., 2005; Докучаева Н.Н., 2006, Смагина Е.В., 2011 и др.].

В зарубежной литературе повышенный риск РС, связанный с курением выявлен в проспективных когортных исследованиях, проведенных на выборках в несколько десятков тысяч случаев длительностью до 20 лет и более. В исследовании Оксфордской ассоциации планирования семьи длительность наблюдения составила 23 года, выборка – 17000 женщин, ОР – 1,8 [Villard-Mackintosh L., Vessey M.P., 1993]. Исследование Королевской коллегии генеральной практики оральных контрацептивов – длительность 28 лет, выборка – 46000 женщин, ОР – 1,4 [Thorogood M., Hannaford P.C., 1998]. Исследование «Здоровье медсестры и Здоровье медсестры II» – длительность 20 лет, включено 200000 женщин, ОР – 1,7 [Hernan M.A., 2001]. Метаанализ от 2007 года – ОР 1,22-1,51 [Hawkes C.H., 2007]. Таким образом, положительная корреляция была получена, но оказалась невысокой.

Затем нами была проведена оценка влияния курения на прогрессирование заболевания. Среди обследованных 440 больных РС в РБ, группу курящих составили 159 человек, некурящих – 281. Средний возраст больных (40,9 и 41,4 лет соответственно, $p=0,67$), возраст дебюта (30,2 и 29,6 лет соответственно, $p=0,33$) и длительность заболевания (10,6 и 12,5 лет соответственно, $p=0,07$) в группах не отличался. Это косвенно подтверждает отсутствие влияния курения на риск РС (то есть курящие и некурящие заболели одновременно).

Нами получены убедительные результаты отрицательного влияния курения на прогрессирование заболевания. В группе курящих больных выявлен более высокий уровень инвалидизации – EDSS 3,8 и 3,2 балла, соответственно ($p=0,0007$). Была выше скорость прогрессирования заболевания – 0,6 баллов в год у курильщиков и 0,4 среди некурящих больных ($p=0,0002$). При анализе типов течения у курящих больных

вторично-прогрессирующий РС наблюдался достоверно чаще по сравнению с больными без пристрастия к табаку (50,9% и 37,0% соответственно, $p=0,006$). Ремитирующее течение у курильщиков наблюдалось реже (42,8%) по сравнению с некурящими (58,4%), $p=0,023$. При анализе симптомов дебюта чувствительные, двигательные, мозжечковые и стволовые симптомы в группах были сопоставимы ($p>0,5$). Только считающийся прогностически неблагоприятным полисимптомный дебют [Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н., 2011] выявлен достоверно чаще у курильщиков ($p=0,008$).

Наши данные о повышенном риске прогрессирования и большего нарастания инвалидности у курящих больных РС согласуются с результатами зарубежных исследований [Hernan M.A. et al., 2005; Di Pauli F. et al., 2008; Sundström P. et al., 2008; Bakshi R. et al., 2008; Sundström P., Nystroöm L., 2011]. В доступной русскоязычной литературе данных о влиянии курения на прогрессирование РС не найдено.

В ходе исследования была собрана информация обо всех случаях ассоциации РС с онкологической патологией. За период наблюдения с 2005 по 2013 годы выявлено 8 женщин. Сравнительный анализ клинических характеристик РС у больных с сопутствующей онкологической патологией и без нее не выявил отличий в степени инвалидизации, скорости прогрессирования, типах течения в группах сравнения. У 3-х описываемых пациенток рак развился на фоне приема β - интерферона. Мы не связываем развитие злокачественных новообразований у наших пациенток с приемом интерферона, так как частота сочетаний этих двух патологий на фоне ПИТРС продолжала оставаться низкой. Две другие пациентки начали принимать иммуномодулирующую терапию после удаления опухоли. Рецидивов онкологического процесса у описанных больных на фоне ПИТРС не было.

Выводы

1. Факторами риска развития рассеянного склероза в Республике Башкортостан являются: возраст отца от 30 лет и старше; перенесенные тонзиллит в возрасте до 7 лет, краснуха в возрасте до 15 лет, черепно-мозговая травма в возрасте от 7 до 15 лет; проживание в крупных промышленных городах, в том числе вблизи (в радиусе до 5 км) предприятий химической и нефтеперерабатывающей промышленности до 15-летнего возраста.

2. Не выявлено связи особенностей клинического течения с каким-либо экзогенным фактором независимо от возраста больных во время его воздействия.

3. Больные РС достоверно чаще рождаются весной и реже осенью по сравнению с популяцией Башкортостана в целом, что может подтверждать защитную роль инсоляции в развитии РС. Сезонность рождения не влияет на течение РС в последующем.

4. Курение не усиливает риск развития РС, негативно влияет на течение заболевания, обуславливая более высокую скорость прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS, ускоряет переход заболевания из ремитирующего в прогрессирующий тип течения.

5. У пациентов с рассеянным склерозом выявляется разнообразная онкологическая патология. Сопутствующая онкологическая патология не влияет на течение РС, скорость прогрессирования и степень инвалидизации.

Практические рекомендации

1. С целью ранней диагностики РС неврологам республики рекомендуется выявлять пациентов с повышенным риском развития заболевания для последующего обследования и динамического наблюдения. При обследовании больных необходимо выявлять и учитывать такие факторы, как перенесенные тонзиллит, краснуха, черепно-мозговая травма в возрасте до 15 лет.

2. При лечении пациентов с клинически изолированным синдромом следует проводить профилактику травматизма, обеспечивать своевременное лечение и санацию очагов инфекции, что позволит улучшить общую сопротивляемость организма и тем самым уменьшить вероятность развития заболевания.

3. Данные анализа месяцев рождения больных РС рекомендовано использовать при планировании беременности у пациенток, находящихся на учете в центре РС.

4. При курации больных с РС необходимо проводить планомерную работу, направленную на отказ от курения.

5. Для систематизации, упорядочения и сохранения данных о больных РС необходимо ведение электронной базы клинико-эпидемиологического регистра больных рассеянным склерозом с регулярным пополнением новыми данными о пациентах.

Список литературы

1. Алемтузумаб – новый препарат на основе моноклональных антител для лечения рассеянного склероза: терапевтические возможности и риски (обзор) / М.А. Хасаева, Т.В. Горохова, А.Н. Бойко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 2. – С. 87-92.
2. Алифирова, В.М. Анализ факторов риска развития рассеянного склероза в Томской области / В.М. Алифирова, М.А. Титова // Неврологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 20-22.
3. Алифирова, В.М. Динамика распространенности и заболеваемости рассеянным склерозом в Томской области за последние 30 лет / В.М. Алифирова, М.А. Титова // Материалы X Всероссийского съезда неврологов. – Нижний Новгород, 2012. – С. 198.
4. Байдина, Т.В. Синдром хронической усталости у больных рассеянным склерозом и содержание серотонина в тромбоцитах периферической крови / Т.В. Байдина, Ю.В. Акинцева, Т.Н. Трушникова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 2. – С. 25-28.
5. Бакиров, А.Г. К эпидемиологии рассеянного склероза в Башкирии / А.Г. Бакиров // Эпидемиологические исследования в неврологии и психиатрии. – Челябинск, 1982. – С. 110-118.
6. Бахтиярова, К.З. Рассеянный склероз в Республике Башкортостан и Ростовской области: сравнительная эпидемиологическая характеристика / К.З. Бахтиярова, З.А. Гончарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2014. – Т. 114, № 2. – С. 5-9.
7. Бахтиярова, К.З. Рассеянный склероз в Республике Башкортостан: клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13. 03.00.15 / Клара Закиевна Бахтиярова. – М., 2007. – 48 с.

8. Бахтиярова, К.З. Рассеянный склероз в этнических группах Республики Башкортостан / К.З. Бахтиярова, Р.В. Магжанов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – № 3. – С. 17-21.
9. Бахтиярова, К.З. Эпидемиологический анализ рассеянного склероза в Республики Башкортостан / К.З. Бахтиярова, Р.В. Магжанов // Неврологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 20-24.
10. Белова, А.Н. Возможность применения критериев Мак Дональда (2010) для ранней диагностики рассеянного склероза / А.Н. Белова, И.В. Шаленков, Д.Н. Шакурова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2013. – Т. 113, № 2. – С. 23-27.
11. Белялов, Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф.И. Белялов. – Иркутск, 2014. – 310 с.
12. Бойко, А.Н. Достижения в изучении проблем рассеянного склероза (обзор) / А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Доктор.Ру. Неврология, психиатрия. – 2012. – Т. 73, № 5. – С. 9-15.
13. Бойко, А.Н. Лаквинимод – новый таблетированный препарат с нейропротективным действием для лечения рассеянного склероза (обзор) / А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 2. – С. 93-99.
14. Борисова, Н.А. Экологические ситуации и демиелинизирующие заболевания / Н.А. Борисова, В.П. Качемаев // Материалы Пленума Правления Российского общества неврологов. – Иркутск, 1992. – С. 37-38.
15. Верткин, А.Л. Коморбидность / А.Л. Верткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. – 2013. – № 6. – С. 66-69.
16. Влияние черепно-мозговой травмы на риск развития и скорость прогрессирования рассеянного склероза / И.В. Смагина, А.С. Федянин, С.А. Ельчанинова [и др.] // Неврологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 11-14.

17. Влияние экологических факторов на заболеваемость и распространенность рассеянного склероза / Н.Н. Спирин, Д.А. Качура, А.Н. Качура, А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 2. – С. 111-113.
18. Внешние факторы риска развития рассеянного склероза в популяции Кабардино-Балкарской Республики / А.Р. Зихова, Л.М. Березгова, Л.Б. Тлапшокова [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – №1-1. – С. 28-30.
19. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация, 2009 г. – М., 2009. – 185 с.
20. Гончарова, З.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза (проспективное 20-летнее исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Зоя Александровна Гончарова. – Иваново, 2013. – 47 с.
21. Гончарова, З.А. Факторы риска развития рассеянного склероза в популяции Ростовской области / З.А. Гончарова, В.А. Балязин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 7. – С. 10-15.
22. Гончарова, З.А. Эколого-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Ростовской области / З.А. Гончарова // Практическая медицина. – 2013. – Спец. вып. № 1-1. – С. 21-25.
23. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз: достижения десятилетия / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 4: Спец. вып. – С. 4-13.
24. Даукаев, Р.А. Исследование загрязненности снежного покрова города Уфы тяжелыми металлами / Р.А. Даукаев, Р.А. Сулейманов // Башкирский экологический вестник. – 2007. – № 1. – С. 3-6.
25. Демографические процессы в Республике Башкортостан. Статистический сборник. – Уфа: Башкортостанстат, 2012. – 108 с.

26. Динамика социально-экономического состояния жителей России (данные контрольного долгосрочного обследования в России, 1992–2006 гг.). – М.: Институт социологии, 2008. – 103 с.
27. ДНК-диагностика и профилактика наследственной патологии в Республике Башкортостан / под ред. Э.К. Хуснутдиновой. – Уфа, 2005. – 204 с.
28. Докучаева, Н.Н. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Волгограде / Н.Н. Докучаева, А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – № 3 (Спец. вып.). – С. 4-10.
29. Желнин А.В. Распространенность и краткая клиническая характеристика рассеянного склероза в Пермском крае / А.В. Желнин, В.Г. Черкасова // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 12, часть 3. – С. 498-499.
30. Завалишин, И.А. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 2. – С. 10-17.
31. Ишманова, С.А. Экзогенные и эндогенные факторы, определяющие особенности клиники и течения рассеянного склероза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Саида Адиповна Ишманова. – Казань, 2003. – 18 с.
32. К эпидемиологии рассеянного склероза на территории Республики Татарстан / О.С. Кондратьева, М.Ф. Исмагилов, Т.В. Матвеева, И.З. Саитгалеев // Неврологический вестник. – 2002. – Т. 34, № 3-4. – С. 12-15.
33. Качура, Д.А. Экологические аспекты рассеянного склероза / Д.А. Качура, Н.Н. Спиринов, А.Н. Бойко // Consilium medicum. – 2008. – № 7. – С. 9-14.
34. Ким, Е.Р. Клиническая характеристика и эпидемиология рассеянного склероза в Нижегородской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Елена Радионовна Ким. – Нижний Новгород, 2004. – 14 с.

35. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза у больных с различным уровнем эссенциальных и токсических химических веществ в сыворотке крови / Н.Н. Спирин, Д.А. Качура, М.Б. Ершов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 2. – С. 10-15.
36. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза у якутов / А.Р. Минурова, Л.Т. Оконешникова, Т.Е. Попова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 4. – С. 14-22.
37. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Орле / Н.Л. Хорошилова, А.П. Яковлева, А.Н. Бойко [и др.] // Рабочее совещание МЗ РФ «Организация специализированной медицинской помощи больным рассеянным склерозом»: сб. матер. – Томск, 2003. – С. 87-89.
38. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Описательная эпидемиология на примере популяции одного из округов города / А.Н. Бойко, Т.М. Кукель, М.А. Лысенко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2013. – № 10 (2). – С. 8-14.
39. Кондрова, Н.С. Гигиенические проблемы охраны атмосферного воздуха в Республике Башкортостан / Н.С. Кондрова // Государственная политика в области охраны окружающей среды и рациональное использование природных ресурсов: матер. науч.-практич. конф. – Уфа, 2010. – С.14-16.
40. Кравцов, Ю.И. Мембранопротекторное действие глатирамера ацетата при рассеянном склерозе / Ю.И. Кравцов, О.А. Кичерова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 3. – С. 69-71.
41. Магжанов, Р.В. Клинико-генетический анализ наследственных заболеваний нервной системы в популяции Башкирской АССР: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13 / Рим Валеевич Магжанов. – М., 1988. – 45 с.

42. Мельникова, А.В. Эпидемиология, клинические особенности и эффективность лечения рассеянного склероза в Ростовской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Анна Викторовна Мельникова. – М., 2007. – 19 с.
43. Молчанова, Е.Е. Факторы риска и течение рассеянного склероза на модели городской популяции Амурской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Елена Евгеньевна Молчанова. – Владивосток, 2002. – 25 с.
44. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Башкортостан в 2011 году: государственный доклад. – Уфа: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан», 2013 – 261 с.
45. Обеспечение безопасности жизнедеятельности населения Республики Башкортостан / Н.А. Кучимова, Г.Р. Ишеева, А.С. Сулейманов [и др.] // Башкирский экологический вестник. – 2009. – № 1. – С. 47-50.
46. Рассеянный склероз / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. – М.: Реал Тайм, 2011. – 528 с.
47. Распространенность рассеянного склероза в Пермском крае, Свердловской, Тюменской, Нижегородской областях, Чувашской республике и Республике Башкортостан / А.В. Желнин, В.Г. Черкасова, Т.Н. Трушникова, Т.В. Байдина // Материалы IV Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Рассеянный склероз: трудности диагностики и курации». – Новосибирск. – 2009. – С. 197 -205.
48. Рассеянный склероз в Западной Сибири – двадцатилетнее проспективное исследование в Новосибирске / Н.А. Малкова, Л.П. Шперлинг, О.В. Рябухина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – № 3. – С. 11-16.

49. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. руководство для врачей / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. – М.: Миклош, 2004. – 526 с.
50. Рассеянный склероз у коренных жителей Ямала / С.А. Сиверцева, Н.С. Кандава, М.Н. Журавлев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 1. – С. 97-99.
51. Роль коморбидной патологии в хирургии / С.Н. Стяжкина, К.В. Журавлев, А.В. Леднева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 138-140.
52. Сиверцева, С.А. Эпидемиологические и иммуногенетические особенности рассеянного склероза в Тюменском регионе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13 / Стелла Анатольевна Сиверцева. – М., 2009. – 45 с.
53. Сиротко М.Л. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Самарской области в 2000-2010 гг. и ее прогноз до 2025 г. / М.Л. Сиротко, М.Б. Денисенко // Профилактическая медицина. – 2012. – №1. – С. 20-25.
54. Складенко, О.В. Эпидемиология и клиническая характеристика рассеянного склероза в Иркутске: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Оксана Васильевна Складенко. – Иркутск, 2004. – 17 с.
55. Смагина, И.В. Внешние факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, В.М. Раевских // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 9. – С. 67-70.
56. Создание регистров при рассеянном склерозе: мировой опыт и регистр Московского городского центра рассеянного склероза / А.Н. Бойко, С.В. Петров, О.Н. Забелина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2007. – № 4. – С. 26-31.

57. Тринитатский, Ю.В. Эпидемиология и клиническая картина рассеянного склероза в Ростовской области / Ю.В. Тринитатский, А.В. Мельникова // Клиническая неврология. – 2007. – № 4. – С. 13-15.
58. Факторы риска развития рассеянного склероза в московской популяции / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, Н.Ф. Смирнова, Т.Л. Демина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – № 5. – С. 32-40.
59. Хачанова, Н.В. Рассеянный склероз, остеопороз и витамин D / Н.В. Хачанова, Г.Я. Шварц, Т.Л. Демина // Неврологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 42-48.
60. Хорошилова, Н.Л. Распространенность и факторы риска рассеянного склероза в г. Орле: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Наталья Леонидовна Хорошилова. – Курск, 2005. – 20 с.
61. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 271 с.
62. Экология города: учебное пособие / В.В. Денисов [и др.]. – М.; Ростов н/Д, 2008. – 832 с.
63. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза: методические рекомендации МЗ РФ № 2003/82 / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, И.А. Завалишин [и др.]. – М., 2003. – 80 с.
64. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – № 1. – С. 3-6.
65. Эпидемиология рассеянного склероза в восточном регионе советского союза / А.П. Иерусалимский, Б.М. Доронин, И.А. Грибачева [и др.] // 8-й Всесоюзный съезд неврологов и психиатров: тез. докл. – М., 1988. – С. 524-526.
66. Эпидемиология рассеянного склероза в Приморском крае и районах дальнего Востока / А.А. Гавриленко, З.С. Евдокимова, Г.А. Васиковская [и

- др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 2. – С. 5-8.
67. Эпидемиология рассеянного склероза в Республике Татарстан / Н.Н. Бабичева, Е.В. Гранатов, Л.А. Аверьянова [и др.] // Материалы X Всероссийского съезда неврологов. – Нижний Новгород, 2012. – С. 200.
68. Эпидемиология рассеянного склероза в Тюменской области / С.А. Сиверцева, М.Н. Журавлев, А.Н. Муравьев, А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – № 3. – С. 22-25.
69. Эпидемиология рассеянного склероза в Чеченской Республике / Т.З. Ахмадов, А.С. Исмаилова, Г.С. Чатаева [и др.] // Материалы X Всероссийского съезда неврологов. – Нижний Новгород, 2012. – С. 199.
70. A timing-of-birth effect on multiple sclerosis clinical phenotype / A.D. Sadovnick, P. Duquette, B. Herrera [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 60-62.
71. Acheson, E.D. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation and other variables / E.D. Acheson, C.A. Bachrach, F.M. Wright // *Acta Neurol. Scand.* – 1960. – Vol. 35. – P. 132-47.
72. Active smoking status in chronic rhinosinusitis is associated with higher serum markers of inflammation and lower serum eosinophilia / I. Berania, L.M. Endam, A. Filali-Mouhim [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2014. – Vol.5. – P. 347-52.
73. Acute effects of cigarette smoking on inflammation in healthy intermittent smokers / H. van der Vaart, D. S. Postma, W. Timens [et al.] // *Respir Res.* – 2005. – Vol. 6, №1. – P. 22.
74. Armas, L.A.G. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans / L.A.G. Armas, B.W. Hollis, R.P.J. Heaney // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 5387-91.

75. Ascherio, A. Environmental risk factors for multiple sclerosis, Part I: the role of infection / A. Ascherio, K.L. Munger // *Ann. Neurol.* – 2007. – Vol. 61. – P. 288-99.
76. Ascherio, A. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: noninfectious factors / A. Ascherio, K.L. Munger // *Ann. Neurol.* – 2007. – Vol. 61. – P. 504-13.
77. Associations between season of birth and suicide: a brief review / J.H. Antonsen, X. Gonda, P. Dome, Z. Rihme // *Neuropsychopharmacol. Hung.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 177-87.
78. Bach, J.F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases / J.F. Bach // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 911-20.
79. Bagos, P.G. Chlamydia pneumoniae infection and the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis / P.G. Bagos, G. Nikolopoulos, A. Ioannidis // *Mult. Scler.* – 2006. – Vol. 12. – P. 397-411.
80. Bakhru, A. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / A. Bakhru, T.P. Erlinger // *PLoS Med.* – 2005. – Vol. 2: e160.
81. Batay, F. Growth dynamics of meningiomas in patients with multiple sclerosis treated with interferon: report of two cases / F. Batay, O. Al-Mefty // *Acta Neurochir. (Wien).* – 2002. – Vol. 144. – P. 365-68.
82. Beretich, B.D. Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis / B.D. Beretich, T.M. Beretich // *Mult. Scler.* – 2009. – Vol. 15. – P. 891-98.
83. Blomgren, K. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain / K. Blomgren, H. Hagberg // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 40. – P. 388-97.

84. Boström, I. An ecological study of industry in a high-risk region of multiple sclerosis / I. Boström, A.M. Landtblom, K.J. Lauer // *Neurol Sci.* – 2011. – Vol. 311, № 1-2. – P. 50-7.
85. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments / C. Lebrun, P. Vermersch, D. Brassat [et al.] // *J. Neurol.* – 2011. – Vol. 258, № 7. – P. 1304-11.
86. Cancer incidence in multiple sclerosis and effects of immunomodulatory treatments / A. Achiron, Y. Barak, M. Gail [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2005. – Vol. 89, Pt. 3. – P. 265-70.
87. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents / S. Bahmanyar, S.M. Montgomery, J. Hillert [et al.] // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72. – P. 1170-77.
88. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study / N.M. Nielsen, K. Rostgaard, S. Rasmussen [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 118, № 4. – P. 979-84.
89. Cancer risk and impact of disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis / C. Lebrun, M. Debouverie, P. Vermersch [et al.] // *Mult. Scler.* – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 399-405.
90. Casetta, I. Prognosis of multiple sclerosis: environmental factors / I. Casetta, E. Granieri // *Neurol. Sci.* – 2000. – Vol. 21. – P. 839-42.
91. Catala-Lopes, F. Incidence of breast cancer in women with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of observational cohort studies / F. Catala-Lopes, A. Tobias // *Rev. Neurol.* – 2010. – Vol. 51. – P. 513-19.
92. Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis / S. Sriram, C.W. Stratton, S. Yao [et al.] // *Ann. Neurol.* – 1999. – Vol. 46. – P. 6-14.

93. Chlamydia pneumoniae-specific serum immune complexes in patients with multiple sclerosis / E. Pace, M. Ferraro, L. Siena [et al.] // *Mult. Scler.* – 2008. – Vol. 14. – P. 292-99.
94. Chronic myeloid leukemia in two multiple sclerosis patients on interferon beta-1a / L. Almeida, M. Neves, E. Cardoso [et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2009. – Vol. 34. – P. 125-27.
95. Cigarette smoke attenuates the production of cytokines by human plasmacytoid dendritic cells and enhances the release of IL-8 in response to TLR-9 stimulation / E. Mortaz, Z. Lazar, L. Koenderman [et al.] // *Respir. Res.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 47.
96. Cigarette smoke decreases pulmonary dendritic cells and impacts antiviral immune responsiveness / C.S. Robbins, D.E. Dawe, S.I. Goncharova [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 30. – P. 202-11.
97. Cigarette smoke exposure exacerbates lung inflammation and compromises immunity to bacterial infection / A.A. Lugade, P.N. Bogner, T.H. Thatcher [et al.] // *J Immunol.* – 2014. – Vol. 192, № 11. – P. 5226-35.
98. Cigarette smoke increases Toll-like receptor 4 and modifies lipopolysaccharide-mediated responses in airway epithelial cells / E. Pace, M. Ferraro, L. Siena [et al.] // *Immunology.* – 2008. – Vol. 124. – P. 401-11.
99. Cigarette smoke-induced mitochondrial fragmentation and dysfunction in human airway smooth muscle / Aravamudan B., Kiel A., Freeman M [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2014. – Vol. 306, № 9, P. 840-54.
100. Cigarette smoking and progression in multiple sclerosis / M. Koch, A. van Harten, M. Uyttenboogaart, J. De Keyser // *Neurology.* – 2007. – Vol. 69, № 15. – P. 1515-20.
101. Cigarette smoking and risk of MS in multiplex families / N. Jafari, I.A. Hoppenbrouwers, W.C. Hop [et al.] // *Mult. Scler.* – 2009. – Vol. 15, № 11. – P. 1363-67.

102. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis / M.A. Hernan, S.S. Jick, G. Logroscino [et al.] // *Brain*. – 2005. – Vol. 128 – P. 1461-65.
103. Clustering of residence of multiple sclerosis patients at age 13 to 20 years in Hordaland, Norway / T. Riise, M. Gronning, M.R. Klauber [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 133. – P. 932-39.
104. Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1*1501 on multiple sclerosis risk / K.C. Simon, I.A.F. van der Mei, K.L. Munger [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74. – Suppl. 17. – P. 1365-71.
105. Cooper, C.E. Nitric oxide regulation of mitochondrial oxygen consumption II: molecular mechanism and tissue physiology / C.E. Cooper, C. Giulivi // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 1993-2003.
106. Costenbader, K.H. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? / K.H. Costenbader, E.W. Karlson // *Lupus*. – 2006. – Vol. 15, № 11. – P. 737-45.
107. CSF nitric oxide metabolites are associated with activity and progression of multiple sclerosis / K. Rejdak, M.J. Eikelenboom, A. Petzold [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63, № 8. – P. 1439-45.
108. Cytokines induce nitric oxide-mediated mtDNA damage and apoptosis in oligodendrocytes. Protective role of targeting 8-oxoguanine glycosylase to mitochondria / N.M. Druzhyna, S.I. Musiyenko, G.L. Wilson, S.P. LeDoux // *J Biol Chem*. – 2005. – Vol. 280, № 22. – P. 21673-79.
109. Deluca, H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D / H.F. Deluca // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80. – P. 1689S-96S.
110. Development of multiple myeloma in a patient with chronic hepatitis C: a case report and review of the literature / P.L. Lakatos, S. Fekete, M. Horanyi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 2297-300.
111. Dhobale, M. Altered maternal micronutrients (folic acid, vitamin B(12)) and omega 3 fatty acids through oxidative stress may reduce neurotrophic factors in

- preterm pregnancy / M. Dhobale, S. Joshi // *J. Matern. Fetal. Neonat. Medicine.* – 2012. – Vol. 25, № 4. – P. 317-23.
112. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald / C.H. Polman, S.C. Reingold, C. Edan [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol. 56. – P. 840-64.
113. Disanto, G. Multiple sclerosis: risk factors and their interactions / G. Disanto, J.M. Morahan, S.V. Ramagopalan // *CNS Neurol. Dis. Drug. Targets.* – 2012. – Vol. 11. – P. 545-55.
114. Distinct role of nitric oxide and peroxynitrite in mediating oligodendrocyte toxicity in culture and in experimental autoimmune encephalomyelitis / S. Li, A.C. Vana, R. Ribeiro, Y. Zhang // *Neuroscience.* – 2011. – Vol. 16, №6. – Sup. 184. – P. 107-19.
115. Dobson, R. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude / R. Dobson, G. Giovannoni, S. Ramagopalan // *J. Neurosurg. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 4. – P. 427-32.
116. Ebers, C.G. Environmental factors and multiple sclerosis / C.G. Ebers // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7. – P. 268-77.
117. Effects of cigarette smoke on immune response: chronic exposure to cigarette smoke impairs antigen-mediated signaling in T cells and depletes IP3-sensitive Ca (2+) stores / R. Kalra, S.P. Singh, S.M. Savage [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – Vol. 293. – P. 166-71.
118. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide / K.J. Smith, R. Kapoor, S.M. Hall, M. Davies // *Ann. Neurol.* – 2001. – Vol. 49. – P. 470-76.
119. Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy / I. Casetta, E. Granieri, S. Malagu [et al.] // *NeuroEpidemiol.* – 1994. – Vol. 13. – P. 120-28.

120. Environmental risks for multiple sclerosis: quantitative analyses and biological mechanisms / S. Sloka, C. Silva, J. Pryse-Phillips [et al.] // *Mult. Scler.* – 2009. – Vol. 15. – Suppl. 2 – P. 158.
121. Epidemiologie de la sclerose en plaques: la particularite francais / A. Fromont, C. Binquet, L. Clerc, T. Moreau // *Rev. Neurol. (Paris)*. – 2009. – Vol. 165. – P. 671-75.
122. Evidence of early childhood as the susceptibility period in multiple sclerosis: space-time cluster analysis in a Sardinian population / M. Pugliatti, T. Riise, M.A. Sotgiu [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 164. – P. 326-33.
123. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis / A.K. Hedström, M. Bäärnhielm, T. Olsson, L. Alfredsson // *Mult. Scler.* – 2011 – Vol. 17, № 7. – P. 783-93.
124. Foetal and childhood growth and asthma in adult life / D.J. Barker, C. Osmond, T.J. Forsén [et al.] // – *Acta Paediatr.* – 2013. – Vol. 102, № 7. – P. 732-38.
125. Franks, A.L. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer / A.L. Franks, J.E. Slansky // *Anticancer Res.* – 2012. – Vol. 32. – P. 1119-36.
126. Freeman, A.G. Optic neuropathy and chronic cyanide intoxication: a review / A.G. Freeman // *J. R. Soc. Med.* – 1988. – Vol. 81. – P. 103-106.
127. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis / E.W. Karlson, S.C. Chang, J. Cui [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 54-60.
128. Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all

- alleles are important / E. Lundstrom, H. Kallberg, L. Alfredsson [et al.] // *Arthrit. Rheum.* – 2009. – Vol. 60. – P. 1597-603.
129. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis / L. Klareskog, L. Padyukov, J. Ronnelid, L. Alfredsson // *Curr. Opin. Immunol.* – 2006. – Vol. 18. – P. 650-55.
130. Gibbs, E. Malignant melanoma in a multiple sclerosis patient with persistent neutralizing antibodies to interferon- β / E. Gibbs, H. Tremlett, N. Ball // *Eur. J. Neurol.* – 2008. – Vol. 15. – P. e4.
131. Goldberg, P. Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence. Part 1: Sunlight, dietary factors and epidemiology / P. Goldberg // *Intern. J. Environ. Studies.* – 1974. – Vol. 6. – P. 19-27.
132. Granieri, E. Epidemiology of multiple sclerosis in Italy and in southern Europe / E. Granieri, I. Casetta, M.R. Tola // *Acta Neurol. Scand.* – 1995. – Vol. 91. – P. 60-70.
133. Gronning, M. The epidemiology of multiple sclerosis in Norway: a 50-year follow-up in a stable population / M. Gronning // *Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update* / ed. by W. Firnhaber, K. Lauer. – Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994. – P. 62-66.
134. Grytten, N. Month of birth as a latitude-dependent risk factor for multiple sclerosis in Norway / N. Grytten, O. Torkildsen, J.H. Aarseth // *Mult. Scler.* – 2013. – Vol. 19, № 8. – P. 1028-34.
135. Handel, A.E. Multiple sclerosis and risk of cancer: a meta-analysis / A.E. Handel, S.V. Ramagopalan // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2010. Vol. 81. – P. 1413-14.
136. Hawkes, C.H. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metaanalysis / C.H. Hawkes // *Mult. Scler.* – 2007. – Vol. 13. – P. 610-15.

137. Hazardous Compounds in Tobacco Smoke / R. Talhout, T. Schulz, E. Florek, et al. // *Int J Environ Res Public Health*. – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 613–628.
138. Hernan, M.A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis / M.A. Hernan, M.J. Olek, A. Ascherio // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 154. – P. 69–74.
139. HLA-class I markers and multiple sclerosis susceptibility in the Italian population / L. Bergamaschi, M.A. Leone, M.E. Fasano [et al.] // *Genes Immun.* – 2010. – Vol. 11. – P. 173–80.
140. Hunter, S.F. Ubiquitous pathogens: links between infection and autoimmunity in MS? / S.F. Hunter, D.A. Hafler // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 164–65.
141. Hypponen, E. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors / E. Hypponen, C. Power // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 860–68.
142. Immunological findings in cigarette smokers / P. Moszczynski, Z. Zabinski, P. Moszczynski [et al.] // *Toxicol. Lett.* – 2001. – Vol. 118. – P. 121–27.
143. Immunotherapeutic benefit of α -interferon (IFN α) in survivin2B-derived peptide vaccination for advanced pancreatic cancer patients / H. Kameshima, T. Tsuruma, G. Kutomi [et al.] // *Cancer Science*. – 2013. – Vol. 104, №1. – P. 124–129.
144. Irvine, D.G. Geotoxicology of multiple sclerosis: the Henribourg, Saskatchewan, Cluster Focus. I. The water / D.G. Irvine, H.B. Schiefcr, W.J. Hader // *Sci. Total. Environ.* – 1989. – Vol. 84. – P. 45–59.
145. Kamen, D.L. Vitamin D and molecular actions on the immune system: Modulation of innate and autoimmunity / D.L. Kamen, V. Tangpricha // *J. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 88. – P. 441–50.

146. Kingwell, E. Interferons and multiple sclerosis: is it plausible that β -IFN treatment could influence the risk of cancer among MS patients? / E. Kingwell, H. Tremlett // *Expert. Rev. Neurother.* – 2009. – Vol. 9, № 9. – P. 1263-65.
147. Koch-Henriksen, N. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology / N. Koch-Henriksen, P.S. Sorensen // *Lancet Neurol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 520-32.
148. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // *Neurol.* – 1983. – Vol. 33. – P. 1444-52.
149. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes / T.T. Wang, L.E. Tavera-Mendoza, D. Laperriere [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 19. – P. 2685-95.
150. Lauer, K. Environmental risk factors in multiple sclerosis / K. Lauer // *Expert. Rev. Neurother.* – 2010. – Vol. 10, № 3. – P. 421-40.
151. Lehmann, B. The vitamin D3 pathway in human skin and its role for regulation of biological processes / B. Lehmann // *Photochem. Photobiol.* – 2005. – Vol. 81. – P. 1246-51.
152. Leone, A. Vascular pathology from smoking: look at the microcirculation! / A. Leone, L. Landini // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2013. – Vol. 11, № 4. – P. 524-30.
153. Libbey J.E. Molecular mimicry in multiple sclerosis / J.E. Libbey, L.L. McCoy, R.S. Fujinami // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2007. – Vol. 79. – P. 127-47.
154. Madray, M.M. Glatiramer acetate-associated, CD30+, primary, cutaneous, anaplastic large-cell lymphoma / M.M. Madray, J.F. Greene, D.F. Butler // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65, № 10. – P. 1378-79.
155. Manouchehri, A. Smoking is a potentially modifiable risk factor for all causes of mortality in patients with multiple sclerosis / A. Manouchehri, M. Weston, C. Constantinescu // *28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis.* – Lyon, 2012. – P. 65.

156. Marrie, R.A. Environmental risk factors in multiple sclerosis etiology / R.A. Marrie // *Lancet Neurol.* – 2004. – Vol. 3. – P. 709-18.
157. Maternal smoking during pregnancy and multiple sclerosis amongst offspring / S.M. Montgomery, S. Bahmanyar, J. Hillert [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 1395-99.
158. May, E. Immunoregulation through 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogs / E. May, K. Asadullah, U. Zügel // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* – 2004. – Vol. 3. – P. 377-93.
159. Melanocortin 1 receptor genotype, past environmental sun exposure, and risk of multiple sclerosis / T. Dwyer, I. van der Mei, A.L. Ponsonby [et al.] // *Neurology.* – 2008. – Vol. 71. – P. 583-89.
160. Meningioma growth and interferon β -1b treated multiple sclerosis: coincidence or relationship? / A. Drevelegas, E. Xinou, D. Karacostas [et al.] // *Neuroradiology.* – 2005. – Vol. 47. – P. 516-19.
161. Meningioma growth during interferon beta-1A treatment for multiple sclerosis / H.P. Gama, A.J. Rocha, C.J. Silva [et al.] // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2008. – Vol. 66. – P. 402-404.
162. Minagar, A. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis / A. Minagar, J.S. Alexander // *Mult. Scler.* – 2003. – Vol. 9. – P. 540-49.
163. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis / M.B. D'hooghe, G. Nagels, V. Bissay, J. De Keyser // *Mult. Scler.* – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 773-85.
164. Modulation of nitric-oxide synthase by nicotine / B.H. Tonnessen, S.R. Severson, R.D. Hurt, V.M. Miller // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – Vol. 295. – P. 601-606.
165. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis / A. Bar-Or, E.M. Oliveira, D. E. Anderson, D.A. Hafler // *J. Neuroimmunol.* – 1999. – Vol. 100, № 1-2. – P. 252-59.

166. Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: a case control study / G. Disanto, G. Chaplin, J.M. Morahan [et al.] // *BMC Med.* – 2012. – Vol. 10. – P. 69.
167. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis / H. Tremlett, I.A. van der Mei, F. Pittas [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 271-79.
168. Moreira, I. Multiple sclerosis and extra central nervous system malignancies / I. Moreira, A. Martins Silva, E. Santos // *J. Neurol.* – 2013. – Vol. 260, № 1. – P. 176-77.
169. Mueller, B.A. Intrauterine environment and multiple sclerosis: a population-based case-control study / B.A. Mueller, J.L. Nelson, P.A. Newcomb // *Mult. Scler.* – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 106-11.
170. Multiple sclerosis and cancer in Norway. A retrospective cohort study / R. Midgard, E. Glattre, M. Gronning [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 1996. – Vol. 93, № 6. – P. 411-15.
171. Multiple sclerosis attacks are associated with picornavirus infections / J.D. Kriesel, A. White, F.G. Hayden [et al.] // *Mult. Scler.* – 2004. – Vol. 10, №2. – P. 145-48.
172. Multiple Sclerosis disease distribution and potential impact of environmental air pollutants in Georgia / A.C. Gregory, D.G. Shendell, I.S. Okosun, K.E. Giesecker // *Sci Total Environ.* – 2008. – Vol. 396, № 1. – P. 42-51.
173. Multiple sclerosis in Key West, Florida / C.G. Helmich, I.M. Wrigley, M.M. Zack [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1989. – Vol. 130. – P. 935-49.
174. Multiple sclerosis in stepsiblings: recurrence risk and ascertainment / D.A. Dymont, I.M. Yee, G.C. Ebers [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* – 2006. – Vol. 77 – P. 258-59.

175. Neuronal nitric oxide synthase plays a key role in CNS demyelination / D. Liñares, M. Taconis, P. Maña [et al.] // *J Neurosci.* – 2006. – Vol. 26, № 49. – P. 12672-81.
176. New clues about vitamin D functions in the nervous system / E. Garcion, N. Wion-Barbot, C.N. Montero-Menei [et al.] // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 13. – P. 100-105.
177. Nicotinic attenuation of central nervous system inflammation and autoimmunity / F.D. Shi, W.H. Piao, Y.P. Kuo [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182, № 3. – P. 1730-39.
178. Nitric oxide metabolites in CSF of patients with MS are related to clinical disease course / A. Svenningsson, A.S. Petersson, O. Andersen, G.K. Hansson // *Neurology.* – 1999. – Vol. 53. – P. 1880-82.
179. Noah T.L. Alteration of the nasal responses to influenza virus by tobacco smoke / T.L. Noah, H. Zhou, I. Jaspers // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 12, №1. – P. 24-31.
180. Norman, A. Vitamin D receptor (VDR): New assignment for an already busy receptor / A. Norman // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147. – P. 5542-48.
181. Novelty seeking among adult women is lower for the winter borns compared to the summer borns: replication in a large Finnish birth cohort / J. Chotai, M. Joukamaa, A. Taanila [et al.] // *Comprehensive Psychiatry.* – 2009. – Vol. 50, № 6. – P. 562-66.
182. O’Gorman, C. O’Gorman, R. Lucas, B. Taylor // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 13, № 9. – P. 11718-52.
183. Oberndorfer, S. Concomitant radiochemotherapy in a patient with multiple sclerosis and glioblastoma / S. Oberndorfer, P.C. Ruzin, W. Grisold // *Clin. Neurooathol.* – 2008. – Vol. 27, № 5. – P. 346-50.

184. Organic solvents and multiple sclerosis: a case-control study / M. Gronning, G. Albrektsen, G. Kvale [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 1993. – Vol. 88. – P. 247-50.
185. Oxidative and pro-inflammatory impact of regular and denicotinized cigarettes on blood brain barrier endothelial cells: is smoking reduced or nicotine-free products really safe? / P. Naik, N. Fofaria, S. Prasad [et al.] // – *BMC Neurosci.* – 2014. – Vol. 23.–. P. 15-51.
186. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children / Y. Mikaeloff, G. Caridade, M. Tardieu, S. Suissa // *Brain.* – 2007. – Vol. 130 – P. 2589-95.
187. Pathophysiology of tobacco smoke exposure: recent insights from comparative and redox proteomics / G. Colombo, M. Clerici, D. Giustarini [et al.] // *Mass Spectrom Rev.* – 2014. – Vol. 33, №3. – P. 183-218.
188. Patrick, R.P. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism / R.P. Patrick, B.N. Ames // *FASEB J.* – 2014. – Vol. 28 (6). – P. 2398-413.
189. Pierrot-Deseilligny, Ch. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? / Ch. Pierrot-Deseilligny, J.C. Souberbielle // *Brain.* – 2010. – Vol. 133. – P. 1869-88.
190. Plasmacytoid Dendritic Cells Prevent Cigarette Smoke and *Chlamydomydia pneumoniae*-Induced Th2 Inflammatory Responses / R. Sorrentino, P. Gray, S. Chen [et al.] // *Am J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 43, №4. – P. 422–31.
191. Predicting clinical progression in multiple sclerosis with the magnetic resonance disease severity scale / R. Bakshi, M. Neema, B.C. Healy [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65. – P. 1449-53.
192. Predictors of neutrophilic airway inflammation in young smokers with asthma / C.G.Westergaard, C.Munck, J.Helby [et al.] // *J. Asthma.* – 2014. – Vol. 51, № 4. – P. 341-47.

193. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations / D. Buljevac, H.Z. Flach, W.C. Hop [et al.] // *Brain*. – 2002. – Vol. 125. – P. 952-60.
194. Rajakumar, K. Vitamin D, cod liver oil, sunlight and rickets / K. Rajakumar // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 112. – P. 132-35.
195. Ramagopalan, S.V. Association of smoking with risk of multiple sclerosis: a population-based study / S.V. Ramagopalan, J.D. Lee, I.M. Yee // *J. Neurol.* – 2013. – Vol. 260, № 7. – P. 1778-81.
196. Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis / N. Evangelou, D. Konz, M.M. Esiri [et al.] // *Brain* – 2000. – Vol. 123. – P. 1845-49.
197. Regional variations of multiple sclerosis prevalence in French farmers / S. Vukusic, V. Van Bokstael, S. Gosselin, C.J. Confavreux // *Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 2007. – Vol. 78. – P. 707-709.
198. Relation of expired carbon monoxide to smoking history, lapsed time, TLCO measurement and passive smoking / D.N. Leitch, R. Harkawat, J. Askew [et al.] // *Respir Med.* – 2005. – Vol. 99. – P. 32–38.
199. Riise, T. Organic solvents and the risk of multiple sclerosis / T. Riise, B.E. Moen, K.R. Kyvik // *Epidemiology*. – 2002. – Vol. 13, № 6. – P. 718-20.
200. Riise, T. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis / T. Riise, M.W. Norvtvedt, A. Ascherio // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61. – P. 1122-24.
201. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization / D. Kotzamani, T. Panou, V. Mastorodemos [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78, № 22. – P. 1728-35.
202. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study / C. Confavreux, P. Saddier, J. Grimaud [et al.] // *Neurology*. – 1996. – Vol. 46. – P. 1607-12.

203. Rosati, G. Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe un the 1980s: a critical overview / G. Rosati // *Ann. Neurol.* – 1994. – Vol. 36. – Suppl. 2. – P. 164-74.
204. Saastamoinen, K.P. Month of birth is associated with multiple sclerosis but not with HLA-DR15 in Finland / K.P. Saastamoinen, M.K. Auvinen, P.J. Tienari // *Mult. Scler.* – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 563-68.
205. Season of birth variations in the temperament and character inventory of personality in a general population / J. Chotai, T. Forsgren, L.G. Nilsson, R. Adolfsson // *Neuropsychobiology.* – 2001. – Vol. 44. – P. 19-26.
206. Seasonal fluctuation of multiple sclerosis births in Sardinia / S. Sotgiu, M. Pugliatti, M.A. Sotgiu [et al.] // *J. Neurol.* – 2006. – Vol. 253. – P. 38-44.
207. Second-generation interferons for cancer: clinical targets / E.C. Borden, D. Lindner, R. Dreicer [et al.] // *Semin. Cancer Biol.* – 2000. – Vol. 10. – P. 125-44.
208. Sega, S. Anaplastic oligodendroglioma and gliomatosis type 2 in interferon-beta treated multiple sclerosis patients. Report of two cases / S. Sega, A. Horvat, M. Popovic // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2006. – Vol. 108, № 3. – P. 259-65.
209. Sibley, W.A. Clinical viral infections and multiple sclerosis / W.A. Sibley, C.R. Bamford, K. Clark // *Lancet.* – 1985. – Vol. 1. – P. 1313-15.
210. Sieja, K.S. De novo hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C 5 years after sustained virologic response to interferon/ribavirin therapy / K.S. Sieja, G.T. Everson // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P. 600-602.
211. Smokers with multiple sclerosis are more likely to report comorbid autoimmune diseases / R.A. Marrie, R.I. Horwitz, G. Cutter [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2011. – Vol. 36. – P. 85-90.
212. Smoking and disease progression in multiple sclerosis / B.C. Healy, E.N. Ali, Ch.R.G. Guttmann [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2009. – Vol. 66, № 7. – P. 858-64.
213. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis / A.E. Handel, A.J. Williamson, G. Disanto [et al.] // *PLoS ONE* – 2011. – Vol. 6. – e16149.

214. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis / A.K. Hedström, E. Sundqvist, M. Bäärnhielm [et al.] // *Brain*. – 2011. – Vol. 134. – P. 653-64.
215. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles / S.P. Linn-Rasker, A.H. van der Helm-van, F.A. van Gaalen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 366-71.
216. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis / F. Di Pauli, M. Reindl, R. Ehling [et al.] // *Mult. Scler.* – 2008. – Vol. 148. – P. 1026-30.
217. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis / R. Zivadinov, B. Weinstock-Guttman, K. Hashmi [et al.] // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73, № 7. – P. 504-10.
218. Smoking status over two years in patients with multiple sclerosis / R.A. Marrie, G. Cutter, T. Tyry [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2009. – Vol. 32. – P. 72-79.
219. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases / C. Carlens, M.-P. Hergens, J. Grunewald [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – P. 1217-22.
220. SNP mapping and candidate gene sequencing in the class I region of the HLA complex: searching for multiple sclerosis susceptibility genes in Tasmanians / R.K. Burfoot, C.J. Jensen, J. Field [et al.] // *Tissue Antigens*. – 2008. – Vol. 71. – P. 42-50.
221. Sopori, M. Effects of tobacco smoke on the immune system / M. Sopori // *Nat. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 2. – P. 372-77.
222. Staples, J. Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis / J. Staples, A. Ponsonby, L. Lim // *BMJ*. – 2010. – Vol. 340. – P. 1640.

223. Statistical algorithms in Review Manager / J.J. Deeks, J.P.T. Higgins. – 2010. – 5. Retrieved from <http://ims.cochrane.org/revman/documentation/Statistical-methods-in-RevMan-5.pdf>
224. Sumelahti, M.L. Cancer incidence in multiple sclerosis: a 35-year follow-up / M.L. Sumelahti, E. Pukkala, M. Hakama // *Neuroepidemiology*. – 2004. – Vol. 23, № 5. – P. 224-27.
225. Sundström, P. Smoke exposure increases the risk for multiple sclerosis / P. Sundström, L. Nyström, G. Hallmans // *Eur. J. Neurol.* – 2008. – Vol. 15, № 6. – P. 579-83.
226. Sundström, P. Smoking worsens the prognosis in multiple sclerosis / P. Sundström, L. Nyström // *Mult. Scler.* – 2008. – Vol. 15, № 8. – P. 1031-35.
227. T-cell-mediated autoimmune disease due to low-affinity crossreactivity to common microbial peptides / M. Harkioliaki, S.L. Holmes, P. Svendsen [et al.] // *Immunity*. – 2009. – Vol. 30. – P. 348-57.
228. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update / H. Okada, C.H. Kuhn, H. Feillet, J.-F. Bach // *Clin. Exp. Immunol.* – 2010. – Vol. 160. – P. 1-9.
229. The epidemiologic study of etiological factors in multiple sclerosis / T. Riise, A. Boiko, E. Granieri [et al.] // *Neurology*. – 1997. – Special suppl.
230. The high prevalence of vitamin D insufficiency across Australian population is only partly explained by season and latitude / I.A. Van der Mei, A.L. Ponsonby, O. Engelsen [et al.] // *Environ. Health. Perspect.* – 2007. – Vol. 115. – P. 1132-39.
231. The investigation of *Chlamydia pneumoniae* in patients with multiple sclerosis / F. Budak, S. Keceli, H. Efendi, H. Vahaboglu // *Int. J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 117. – P. 409-15.
232. The millennium development goals and tobacco control / World Health Organization, 2004. – URL: http://www.who.int/tobacco/publications/mdg_final_for_web.pdf.

233. The risk for multiple sclerosis in female nurse anaesthetists: a register based study / A.M. Landtblom, M. Tondel, P. Hjalmarsson [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2006. – Vol. 63, № 6. – P. 387-89.
234. Thorogood, M. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis / M. Thorogood, P.C. Hannaford // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1998. – Vol. 105. – P. 1296-99.
235. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study / C.J. Willer, D.A. Dymont, A.D. Sadovnick [et al.] // *BMJ.* – 2005 – Vol. 330. – P. 120.
236. Tobacco smoke chemicals attenuate brain-to-blood potassium transport mediated by the Na, K, 2Gl-go transporter during hypoxia-reoxvgenation / J.R. Paulson, K.E. Roder, G. McAfee [et al.] // *J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 316, № 1. – P. 248-54.
237. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis / A.K. Hedström, M. Bäärnhielm, T. Olsson, L. Alfredsson // *Neurology.* – 2009. – Vol. 73, № 9. – P. 696-701.
238. Treatment optimization in multiple sclerosis / M.S. Freedman, D.G. Patry, F. Grand'Maison [et al.] // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2004. – Vol. 31. – P. 157-68.
239. Ulloa, L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway / L. Ulloa // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2005. – Vol. 4. – P. 673-84.
240. Vieth, R. What is the optimal vitamin D status for health? / R. Vieth // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 92. – P. 26-32.
241. Villard-Mackintosh, L. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence / L. Villard-Mackintosh, M.P. Vessey // *Contraception.* – 1993. – Vol. 47. – P. 161-68.
242. Visually evoked cerebral vasomotor response in smoking and nonsmoking young adults, investigated by functional transcranial Doppler / L. Oláh, Y. Raiter, C. Candale [et al.] // *Nicotine Tob Res.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 353-8.

243. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review / J. Smolders, J. Damoiseaux, P. Menheere, R.J. Hupperts // *Neuroimmunol.* – 2008. – Vol. 194. – P. 7-17.
244. Vitamin D status of Canadians as measured in the 2007 to 2009. Canadian health measures survey / K. Langlois, L. Greene-Finestone, J. Little [et al.] // *Health Rep.* – 2010. – Vol. 21. – P. 47-55.
245. Vitamin D: a link between Epstein–Barr virus and multiple sclerosis development? / G. Disanto, U. Meier, G. Giovannoni [et al.] // *Expert. Rev. Neurother.* – 2011. – Vol. 11, № 9. – P. 1221-24.
246. Vitamin D3 inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line / C. Lefebvre d’Hellencourt, C.N. Montero-Menei, R. Bernard, D.J. Couez // *Neurosci. Res.* – 2003. – Vol. 71. – P. 575-82.
247. Vitamins E and D3 attenuate demyelination and potentiate remyelination processes of hippocampal formation of rats following local injection of ethidium bromide / M. Goudarzvand, M. Javan, J. Mirnajafi-Zadeh [et al.] // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 289-99.
248. Wee Yong, V. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MSV / V. Wee Yong // *Neurology.* – 2002. – Vol. 59. – P. 802-808.
249. Weiland, T.J. The association of alcohol consumption and smoking with quality of life, disability and disease activity in an international sample of people with multiple sclerosis / T.J. Weiland, E.J. Hadgkiss, G.A. Jelinek // *J. Neurol. Sci.* – 2014. – Vol. 336. – P. 211-19.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Анкета для клинико-эпидемиологического обследования

1. Демографические характеристики

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

	живет с вами	живет отдельно от вас
бабушка	_____	_____
дедушка	_____	_____
мать	_____	_____
отец	_____	_____
сестра	_____	_____
брат	_____	_____
- 11). Дата рождения детей

до болезни _____	во время болезни _____
------------------	------------------------

Для женщин:

количество беременностей до болезни _____ во время болезни _____

количество абортс до болезни _____ во время болезни _____

12). Годы рождения ваших родных сестер и братьев _____

13). Возраст ваших родителей, когда вы родились: мать _____ отец _____

14). Каким по счету ребенком в семье вы являетесь

15). Образование и длительность учебы	Вы	Мать	Отец
начальная школа	_____	_____	_____
средняя школа	_____	_____	_____
среднее специальное	_____	_____	_____
высшее техническое	_____	_____	_____
высшее гуманитарное	_____	_____	_____

16). Основная профессия: Вы _____

Мать _____ Отец _____

17). Кем вы работали раньше и работаете сейчас фактически

Общий стаж _____

18). Группа инвалидности (если есть, указать год установки) нет _____

3 группа _____ 2 группа _____ 1 группа _____

2. Клинико-эпидемиологические характеристики

Эпидемиологические характеристики

1). Наличие длительного контакта с вредными материалами (**а** – работа, **б** – быт, указать длительность контакта)

Не было контактов до 15 лет с 15 лет до болезни во время болезни

Бензин и нефтепродукты _____

Органические растворители _____

Краски _____

Ядохимикаты, удобрения _____

Кислоты _____

Щелочи	_____	_____	_____
Др. хим. реагенты	_____	_____	_____
Металлы	_____	_____	_____
Радиация	_____	_____	_____
Длит. работа с ЭВМ	_____	_____	_____

Были ли отравления вредными веществами (опишите жалобы)

2). Получали ли надбавку за вредность на работе _____

3). Наличие промышленных предприятий в районе проживания (5 км)

Не было

до 15 лет с 15 лет до болезни во время болезни

Нефтеперерабатывающ.	_____	_____	_____
Химические	_____	_____	_____
ЖБИ	_____	_____	_____
Пищевые	_____	_____	_____
Металлургические	_____	_____	_____
Электростанции	_____	_____	_____
Ядерные станции	_____	_____	_____
Другие	_____	_____	_____

4). Чем болели члены вашей семьи

Мать, её родственники

Отец, его родственники

гипертоническая болезнь	_____	_____
стенокардия, инфаркты	_____	_____
сахарный диабет	_____	_____
злокачественные опухоли	_____	_____
аллергические реакции	_____	_____
язва желудка (12перстн. к.)	_____	_____

бронхиальная астма	_____	_____
хрон. заболевания лёгких	_____	_____
инсульт	_____	_____
мигрень	_____	_____
миастения	_____	_____
рассеянный склероз	_____	_____
эпилепсия	_____	_____
нервно - мышечные заболевания	_____	_____
болезнь Паркинсона	_____	_____
остеохондроз	_____	_____
психические заболевания	_____	_____
болезни обмена веществ	_____	_____
болезни щитовидной железы	_____	_____
ревматоидный артрит	_____	_____
системная красная волчанка	_____	_____
хрон. болезни почек	_____	_____
хрон. болезни печени	_____	_____
хрон. болезни кишечника	_____	_____
болезни крови	_____	_____
другие болезни (какие)	_____	_____

5). Чем болели вы до 7 лет 7-15 лет 15 лет—заболевание во время болезни

корь	_____	_____	_____	_____
краснуха	_____	_____	_____	_____
ветрянка	_____	_____	_____	_____
"свинка"	_____	_____	_____	_____
коклюш	_____	_____	_____	_____
скарлатина	_____	_____	_____	_____
дифтерия	_____	_____	_____	_____
герпес	_____	_____	_____	_____

инф. мононуклеоз	_____	_____	_____	_____
энцефалит	_____	_____	_____	_____
менингит	_____	_____	_____	_____
тонзиллит (ангины)	_____	_____	_____	_____
опит	_____	_____	_____	_____
синуситы	_____	_____	_____	_____
туберкулёз	_____	_____	_____	_____
ревматизм	_____	_____	_____	_____
пиелонефрит	_____	_____	_____	_____
цистит	_____	_____	_____	_____
тяжёлая пневмония	_____	_____	_____	_____
кишечные инфекции	_____	_____	_____	_____
инфекции глаз	_____	_____	_____	_____
абсцессы (гнойники)	_____	_____	_____	_____
остеомиелит	_____	_____	_____	_____
гепатит	_____	_____	_____	_____
гинекологические	_____	_____	_____	_____
другие инфекции	_____	_____	_____	_____
отморожения	_____	_____	_____	_____
электротравмы	_____	_____	_____	_____
инсоляции	_____	_____	_____	_____

б). Были ли операции

до 7 лет 7-15 лет 15 лет-заболевание во время болезни

тонзилэктомия	_____	_____	_____	_____
аппендэктомия	_____	_____	_____	_____
другие операции	_____	_____	_____	_____
указать операции	_____			
был ли наркоз				
(длительность)	_____	_____	_____	_____

не было операций _____

7). Травмы головы

до 7 лет 7-15 лет 15 лет-заболевание во время болезни

была без потери сознания _____

потеря сознания

до 5 мин _____

потеря сознания

более 5 мин _____

тяжёлая травма _____

не было травм _____

8). Другие травмы

до 7 лет 7-15 лет 15 лет-заболевание во время болезни

травма спины

без перелома _____

перелом позвоночника _____

ожоги _____

отморожения _____

электротравмы _____

инсоляции _____

другие травмы _____

не было травм _____

9). Аллергические реакции

не было _____

до 7 лет 7-15 лет 15 лет-заболевание во время болезни

пищевая _____

лекарственная _____

риниты _____

стоматиты _____

сыпи _____

отёки _____
 анафилактич. шок _____
 другие реакции _____

10). Тяжёлый кариес зубов

не было _____

до 7 лет 7-15 лет 15 лет-заболевание во время болезни

был, но вылечили _____
 есть и сейчас _____

11). Вакцинации

не было _____

всё по графику _____

были ли мед. отводы (их причины) _____

12). Контакт с животными

не было _____

до 7 лет 7-15 лет 15 лет-заболевание во время болезни

собаки _____

кошки _____

собаки и кошки _____

птицы _____

с/х животные _____

были ли укусы _____

животными (кем) _____

13). Курение

не курил (а) никогда _____

до 15 лет от 15 лет до болезни во время болезни

курю до пачки в день _____

курю более пачки в день _____

курил, но бросил _____

какой сорт предпочитаете _____

14). Алкоголь

до 15 лет от 15 лет до болезни во время болезни

никогда _____

очень редко _____

по праздникам _____

еженедельно _____

ежедневно _____

предпочитаете вино _____

 пиво _____

 крепкие напитки _____

15). Наличие острой стрессовой ситуации

не было _____

до 15 лет от 15 лет до болезни во время болезни

была в семье _____

была на работе _____

16). Питание

а) в рационе семьи преобладало

до 15 лет от 15 лет до болезни во время болезни

мясо _____

растительная пища _____

смешанное питание _____

рыба _____

молочные продукты _____

домашнее мясо _____

б) приготовление пищи чаще на

до 15 лет от 15 лет до болезни во время болезни

растительном масле _____

животном масле _____

в) употребление копчений

	до 15 лет	от 15 лет до болезни	во время болезни
очень редко	_____	_____	_____
по праздникам	_____	_____	_____
еженедельно	_____	_____	_____
ежедневно	_____	_____	_____

г) употребление молока и молочных продуктов

	до 15 лет	от 15 лет до болезни	во время болезни
очень редко	_____	_____	_____
по праздникам	_____	_____	_____
еженедельно	_____	_____	_____
ежедневно	_____	_____	_____

д) употребление яиц

	до 15 лет	от 15 лет до болезни	во время болезни
очень редко	_____	_____	_____
по праздникам	_____	_____	_____
еженедельно	_____	_____	_____
ежедневно	_____	_____	_____

е) кофе, какао, шоколад

	до 15 лет	от 15 лет до болезни	во время болезни
очень редко	_____	_____	_____
по праздникам	_____	_____	_____
еженедельно	_____	_____	_____
ежедневно	_____	_____	_____

Источник питьевой воды

	до 15 лет	от 15 лет до болезни	во время болезни
водопровод	_____	_____	_____
колодец	_____	_____	_____

скважина _____

другие _____

употребление некипяченой воды

17). Частое и длительное использование медикаментов (если да, то
каких) _____

18). Посещали ли детский сад да _____ нет _____

19). Отдыхали ли в пионерском лагере да _____ нет _____

20). Служили ли в армии да _____ нет _____

ДИАГНОЗ

НОМЕР АНКЕТЫ _____

ДАТА _____

ВРЕМЯ ЗАПОЛНЕНИЯ С _____ ДО _____