

На правах рукописи

Шарафутдинова Ляля Рифовна
ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

14.01.11 - нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Бахтиярова Клара Закиевна

Официальные оппоненты:

Кичерова Оксана Альбертовна, доктор медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, доцент кафедры неврологии с курсом рефлексотерапии ФПК и ППС (г. Тюмень)

Желнин Александр Васильевич, кандидат медицинских наук, ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», заведующий неврологическим отделением (г. Пермь)

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань)

Защита состоится «__» _____ 2015 г. в «__» час. на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26, www.psmu.ru, а с авторефератом на сайтах www.psmu.ru и www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор ...

Мудрова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Рассеянный склероз (РС) – аутоиммунное и нейродегенеративное заболевание нервной системы, развивающееся у людей с генетической предрасположенностью под влиянием факторов внешней среды. РС 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.

Наиболее вероятными факторами, участвующими в запуске иммунопатологических процессов, рассматривают хронические инфекции, проживание на экологически неблагоприятных территориях [Завалишин И.А., Захарова М.Н., 2003; Спириин 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 РС [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]. Учитывая коррегируемость внешних факторов риска, их устранение может предотвратить развитие части случаев РС, что будет способствовать улучшению профилактики этого тяжелого заболевания.

За последние десятилетия в России проведена значительная работа по изучению РС. Унифицированы принципы классификации РС, приняты и валидизированы международные критерии постановки диагноза (критерии МакДональда 2010 г.) [Белова А.Н. и соавт. 2013], в большинстве регионов открыты центры РС, ведутся регистры больных [Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2007]. Проведено Объединенное Российское исследование эпидемиологии РС (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., Бойко А.Н., 2007]. Кроме того, ОРЭР включило раздел, посвященный аналитической эпидемиологии, оценивший наиболее сильные ассоциации РС 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 РС 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 РС 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 РС в различных регионах и этнических группах [Бахтиярова К.З., 2006; Гончарова З.А., 2009; Смагина И.В., 2013]. В Республике Башкортостан (РБ) проведено клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование популяции больных РС [Бахтиярова К.З., 2007 г.], в результате которого были оценены распространенность, заболеваемость, клинические характеристики РС 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 РС является основанием для исследования данной ассоциации.

Актуальность настоящей работы определяется продолжающимся ростом распространенности рассеянного склероза, в РБ 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 исследования. 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. Исследование 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 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.

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. Полученные результаты 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 для разработки профилактических мероприятий по предупреждению рассеянного склероза путем воздействия на модифицируемые факторы риска: профилактика травматизма, коррекция типа питания, своевременное лечение очагов инфекции, увеличение длительности пребывания на солнце, отказ от курения.

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.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Лично автору принадлежит формулировка цели и постановка задач исследования, проведение набора и анкетирования пациентов и лиц контрольной группы, осуществлены клинические обследования для реализации поставленных задач. Автором самостоятельно проведен статистический анализ результатов исследования, а также их внедрение в клиническую практику и учебный процесс.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены полностью в практическую деятельность Республиканского центра рассеянного склероза на базе Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (г. Уфа), а также используются в педагогическом процессе на кафедре неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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 Башкирского государственного медицинского университета Минздрава РФ.

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, обзора литературы, описания материалов 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 источников (69 отечественных и 180 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Материалы и методы исследования.

1.1. Аналитическое эпидемиологическое исследование внешних факторов риска развития РС по методу «случай-контроль». В основу анализа положены данные 102 пар «больной РС – контрольное лицо». 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). Представители контрольной группы соответствовали больным по полу, возрасту (с допустимой разницей не более 3 лет), национальности, месту настоящего проживания. 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. Все респонденты заполнили анкету аналитического эпидемиологического исследования [Гусев Е.И. и соавт., 2003].

Отдельным разделом оценена частота месяцев рождения 1226 больных РС по сравнению с населением республики в целом.

1.2. Анализ влияния курения на течение РС проведен по данным опроса 440 больных РС. Для сравнения клинических характеристик заболевания пациенты были разделены на 2 группы: 1) выкуривающие не менее 10 сигарет в день от 5 и более лет – 159 человек, и 2) никогда не курившие – 281 человек.

1.3. Анализ сочетания онкологической патологии и РС. Изучены все случаи ассоциации РС с онкологическими заболеваниями в РБ. Выявлены 8 женщин, у которых описаны клинические характеристики РС и онкологической патологии.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программных пакетов «Excel», ППП STATISTICA 6.1., IBM SPSS Statistics 21.0. Статистически достоверными различия считались при $p < 0,05$. Результаты показателей представлены в виде среднего арифметического с ошибкой среднего арифметического – $M \pm m$. Оценка межгрупповых различий по качественным порядковым признакам проводилась с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса, при показателях от 5 и менее с двусторонней поправкой Фишера. Для сравнения течения заболевания в группах больных РС клинические характеристики, такие как тяжесть инвалидизации (EDSS), возраст дебюта, длительность заболевания, скорость прогрессирования и др. оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для оценки совместного влияния изученных факторов на риск развития РС проведен множественный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением наиболее значимых предикторов. Стандартизированный показатель заболеваемости раком у больных РС не рассчитан в виду малого количества больных в каждой возрастной группе.

2. Результаты исследований

2.1. Аналитическое исследование внешних факторов риска РС методом «случай-контроль»

Клинико-демографическая 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. 1.

Таблица 1

Демографическая характеристика исследуемых групп

Показатель	Больные РС (n=102)		Контрольная группа (n=102)	
	Абс числа	%	Абс числа	%
Женщины / Мужчины	64 / 38	62,7/37,3	64 / 38	62,7 / 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%
смешанные этносы	25	24,5%	25	24,5%

Сравниваемые группы не отличались по возрасту ($p=0,96$). Соотношение женщин к мужчинам составило 1,7:1.

Контрольная группа состояла из 62 (60,8%) здоровых добровольцев, 18 (17,6%) пациентов с расстройством вегетативной нервной системы, 17 (16,7%) больных с дорсопатией и 5 (4,8%) с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии.

Таблица 2

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±0,1
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%

Внешние факторы риска РС

При оценке мест рождения и проживания респондентов выявлено, что больные РС достоверно чаще проживали в возрасте до 15 лет в городах, тогда как лица контрольной группы – в сельской местности (83 и 19; 68 и 34 соответственно, $p=0,025$). Места жительства после 15 лет в обеих группах не различались.

Возраст отцов на момент рождения больных РС был достоверно старше ($p=0,028$) по сравнению с лицами контрольной группы, возраст матерей не отличался, очередность рождения в группах была сопоставима.

Фенотипические особенности – цвет глаз и цвет волос не различались.

Для определения риска развития РС от воздействия вредных веществ оценивался длительный контакт с бензином, красками, ядохимикатами, кислотами, щелочами, солями

тяжелых металлов. В группе больных выявлен в 3,5 раза более частый, но статистически незначимый контакт с красками ($p=0,17$). Воздействие других вредных агентов было сопоставимо.

Вблизи крупных промышленных предприятий в возрасте до 15 лет проживало 25 (24,5%) больных и 19 (18,6%) лиц контроля ($p=0,39$), после 15 лет – 26 (25,5%) и 27 (26,5%) соответственно ($p=1,00$). Частота проживания вблизи предприятий нефтехимической промышленности отражена в табл. 3.

Таблица 3

Проживание вблизи химических и нефтехимических предприятий

Проживание вблизи	Больные		Группа контроля		ОШ	ДИ	p
	Абс	%	Абс	%			
Нефтеперерабатывающих заводов							
до 15 лет	9	8,8	5	4,9	1,9	0,5-5,8	0,41
старше 15 лет	11	10,8	8	7,8	1,4	0,6-3,7	0,63
Химических заводов							
до 15 лет	15	14,7	8	7,8	2,8	1,0-7,4	0,07
старше 15 лет	9	8,8	11	10,8	0,8	0,3-2,02	0,81
Нефтехимической промышленности суммарно							
до 15 лет	18	17,6	8	7,8	2,5	1,0-6,1	0,04*
старше 15 лет	19	18,6	20	19,6	1,7	0,8-3,8	0,24

Больные в возрасте до 15 лет достоверно чаще проживали вблизи как химических, так и нефтеперерабатывающих предприятий суммарно ($p=0,04$).

Для анализа риска РС от перенесенных заболеваний собраны данные о перенесенных вирусных и бактериальных инфекциях, черепно-мозговых травмах (табл. 4, 5).

Таблица 4

Частота перенесенных вирусных инфекций

Перенесенная вирусная инфекция	Больные РС		Группа контроля		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	0,3	0,03-3,7	1,00

1	2	3	4	5	6	7	8
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	1,0
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
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	0,9	0,3-2,6	1,00

Выявлено 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.

Таблица 5

Частота перенесенных бактериальных инфекций

Бактериальные инфекции	Больные РС		Контрольные лица		ОШ	ДИ	p
	абс	%	абс	%			
1	2	3	4	5	6	7	8
Тонзиллит							
до 7 лет	27	26,5	14	13,7	2,3	1,1-4,6	0,036*
7-15 лет	25	24,5	25	24,5	1,0	0,5-1,9	1
от 15 лет	13	12,7	19	18,6	0,6	0,3-1,4	0,34
Синуситы:							
до 7 лет	3	2,9	2	1,9	1,5	0,3-9,3	
7-15 лет	4	3,9	4	3,9	1,0	0,2-4,1	1
от 15 лет	6	5,8	10	9,8	0,6	0,2-1,6	0,43
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
Пиелонефрит:							
до 7 лет	1	0,95	0	0	3,0	0,3-33,9	
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	0,1-16,2	1

1	2	3	4	5	6	7	8
Пневмония							
до 7 лет	2	1,9	1	0,95	2,0	0,2-22,6	0,5
7-15 лет	1	0,95	1	0,95	1,0	0,1-16,2	1
от 15 лет	5	4,9	10	9,8	0,5	0,2-1,4	0,28
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	1,3	0,5-3,2	0,81
от 15 лет	8	7,8	5	4,9	1,7	0,5-5,2	0,57
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

Больные достоверно чаще переносили тонзиллит в возрасте до 7 лет ($p=0,036$). Различий по частоте других бактериальных инфекций не получено.

При оценке связи риска РС с перенесенной ЧМТ выявлено статистически значимое превышение травм в возрасте от 7 до 15 лет в группе больных – 16 (15,7%) и 5 (4,8%) соответственно ($p=0,02$).

Частота аутоиммунных заболеваний (за исключением РС) и наличие аллергических реакций в группах была сопоставима.

Проведен анализ длительного контакта с домашними животными. Выявлено достоверное преобладание частоты контакта с сельскохозяйственными животными в возрасте от рождения до 7 лет и от 7 до 15 лет в контрольной группе ($p=0,002$; $p=0,003$), которое нивелировалось после 15 лет ($p=0,34$). По частоте контакта с кошками, собаками, птицами межгрупповой разницы не выявлено. Повышенный контакт с сельскохозяйственными животными контрольных лиц мы объясняем статистически более частым их проживанием в возрасте до 15 лет в сельской местности.

Ассоциация РС с хроническим психоэмоциональным стрессом отмечена в ряде популяций [Гусев Е.И, Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011]. В нашей выборке стрессовая ситуация встречалась чаще у больных в возрасте старше 15 лет – 56 (54,9%) и 46 (45,1%) соответственно, но показатели не достигли достоверных значений ($p=0,21$).

При изучении особенностей диеты в возрасте до 15 лет на смешанное питание указало 87 (85,3%) больных и 90 (88,2%) лиц контрольной группы, подробно данные представлены в табл. 6.

Таблица 6

Особенности 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
Растительные жиры	85	83,3	89	87,3	0,7	0,3-1,6	0,55
Животные жиры	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 ($p=0,002$). Сравнительный анализ пищевых рационов в возрасте старше 15 лет разницы в группах не выявил.

Анализировались источники потребляемой воды (табл. 7).

Таблица 7

Источники питьевой воды в возрасте до 15 лет

Источники питьевой воды	Больные		Контроли		ОШ	ДИ	p
	Абс число	%	Абс число	%			
водопровод	90	88,3	74	72,6	2,84	1,35-5,97	0,008*
колодец	8	7,8	23	22,6	0,29	0,12-0,68	0,006*
скважина	4	3,9	3	2,9	1,35	0,29-6,19	1,00
родник	0	0	2	1,9	0,2	0,02-1,95	0,50

Больные достоверно чаще употребляли воду из водопровода ($p=0,008$), а лица контрольной группы – из колодца ($p=0,006$), при этом 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 в возрасте старше 15 лет увеличилась доля, использующих водопроводную воду с 74 до 84 человек (на 10,8%), разница между группами нивелировалась ($p=0,14$).

Для оценки совместного влияния факторов внешней среды на риск РС проведен множественный регрессионный анализ (табл. 8).

Совместное влияние факторов внешней среды

Факторы	В	р	ОШ	Границы 95% ДИ	
				нижняя	верхняя
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		
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 нефтеперерабатывающие 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	1,172	5,994
Возраст отца от 30 лет и старше	0,055	0,048	1,056	1,001	1,115
ЧМТ в возрасте до 7 лет	1,462	0,037	4,316	1,092	17,060
ЧМТ в возрасте от 7 до 15 лет	1,760	0,007	5,812	1,636	20,646
Использование водопроводной воды в возрасте до 15 лет	0,863	0,040	2,369	1,039	5,403
Хим и нефтеперерабатывающие заводы суммарно в зоне проживания в возрасте до 15 лет	1,560	0,005	4,758	1,589	14,246
Константа	-3,590	0,001	0,028		

Наиболее сильные корреляции риска РС были получены с проживанием в городах до 15 лет $p=0,019$, ОШ=2,7, ДИ=1,2-6,0; возрастом отца от 30 лет и старше $p=0,048$, ОШ=4,3, ДИ=1,0-1,1; перенесенной ЧМТ в возрасте 15 лет $p=0,007$, ОШ=5,8, ДИ=1,6-20,7; проживанием вблизи химических и нефтеперерабатывающих предприятий в возрасте до 15 лет $p=0,005$, ОШ=4,8, ДИ=1,6-14,3.

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.

Факторы риска и течение РС.

Зависимость течения заболевания от наличия определенного фактора риска в анамнезе оценена для тех воздействий, которые достоверно влияли на риск РС. Для этого все 102 пациента были разделены на две группы: одна, в которой один из факторов риска присутствовал, и другая – в которой данного воздействия не было (см. табл. 9).

Таблица 9

Течение РС в зависимости от воздействия внешнего фактора риска

Клинические характеристики	С фактором	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)	30,9±1,5	28,0±1,2	1047,0	0,17
длительность заболевания (годы)	11,2±1,6	9,4±1,1	1129,0	0,32
EDSS (баллы)	3,1±0,2	2,9±0,2	1165,5	0,46
скорость прогрессирования (баллы / год)	0,4±0,03	0,5±0,06	1137,0	0,67
типы течения РРС /ВПРС (%)	59% / 41%	65% / 35%	-	0,54
<i>Тонзиллит до 7 лет</i>	n=27	n=75		
возраст дебюта (годы)	27,6±1,7	29,8±1,2	851,5	0,26
длительность заболевания (годы)	11,0±1,9	9,9±1,0	975,5	0,78
EDSS (баллы)	3,0±0,3	2,9±0,2	972,0	0,76
скорость прогрессирования (баллы / год)	0,5±0,09	0,5±0,04	926,0	0,85
типы течения РРС /ВПРС (%)	33% /67%	41% / 59%	-	0,47
<i>Краснуха до 15 лет</i>	n=24	n=78		
возраст дебюта (годы)	28,7±1,9	29,4±1,1	908,5	0,90
длительность заболевания (годы)	9,4±1,2	10,4±1,1	880,5	0,66
EDSS (баллы)	2,7±1,3	3,0±0,18	877,0	0,64
скорость прогрессирования (баллы / год)	0,5±0,09	0,5±0,04	839,5	0,62
типы течения РРС /ВПРС (%)	67% / 33%	60% / 40%	-	0,54

1	2	3	4	5
<i>ЧМТ от 7 до 15 лет</i>	n=16	n=86		
возраст дебюта (годы)	26,6±2,1	29,7±1,1	542,5	0,25
длительность заболевания (годы)	10,9±2,1	10,0±1,0	602,5	0,51
EDSS (баллы)	3,0±0,3	2,9±0,2	634,0	0,72
скорость прогрессирования (баллы / год)	0,5±0,1	0,5±0,04	613,5	0,74
типы течения РРС /ВПРС (%)	56% / 44%	64% / 36%	-	0,54
<i>Мясная диета до 15 лет</i>	n=46	n=56		
возраст дебюта (годы)	29,0±1,5	29,4±9,6	1203,0	0,80
длительность заболевания (годы)	10,7±1,7	9,8±7,5	1188,5	0,59
EDSS (баллы)	2,7±0,2	3,2±1,6	1050,5	0,13
скорость прогрессирования (баллы / год)	0,5±0,07	0,5±0,3	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	0,11
длительность заболевания (годы)	10,6±1,09	8,6±1,3	810,0	0,92
EDSS (баллы)	2,9±0,2	3,1±1,3	799,0	0,55
скорость прогрессирования (баллы / год)	0,5±0,05	0,5±0,06	778,0	0,18
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

Ни один из внешних факторов достоверно не влиял на течение РС в обследуемой группе. У больных, проживавших вблизи нефтехимических производств в возрасте до 15 лет, выявлена тенденция в преобладанию вторично-прогрессирующего течения РС ($p=0,06$).

2.2. 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 (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. 1). 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).

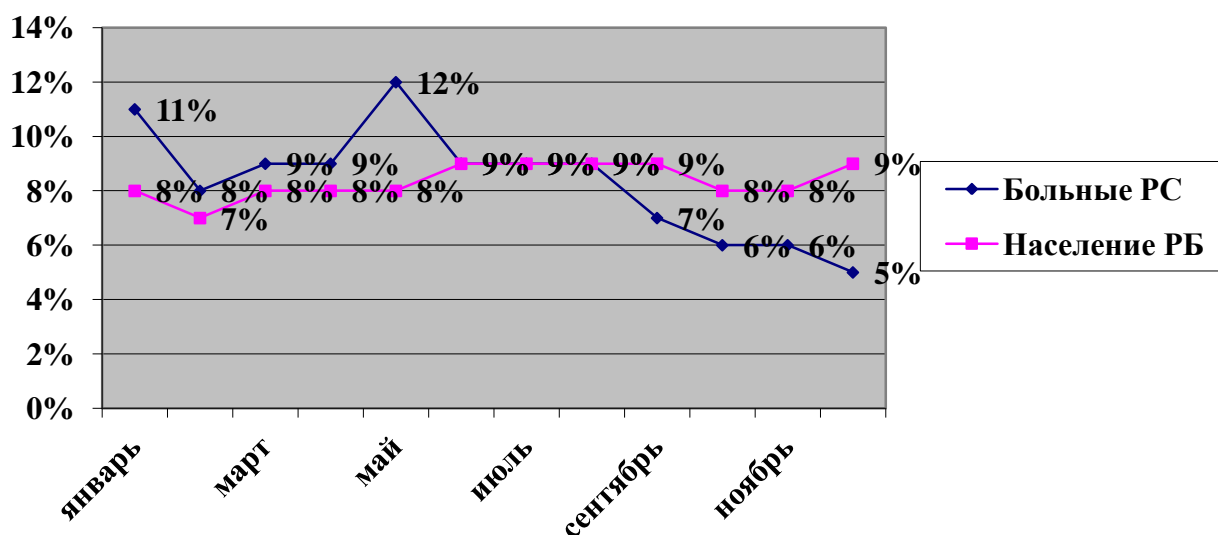


Рис 1. Рождаемость больных РС и населения РБ по месяцам

Влияние сезонности рождений на течение РС оценено при сравнении клинических характеристик заболевания у пациентов, рожденных в мае и в ноябре (табл. 10).

Таблица 10

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)	4,5±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 (абс ч/%) ¹				
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

Примечание: ¹ Вычислено с помощью тестов расхождения между двумя размерами.

По клиническим характеристикам разницы между больными, рожденными в мае и в ноябре, не выявлено. Таким образом, сезонность рождения влияла на риск развития РС и не влияла на течение заболевания в последующем.

2.3. Влияние курения на риск развития и прогрессирования РС

Влияние курения на риск РС оценивался с помощью анализа анкет аналитического эпидемиологического исследования методологией «случай-контроль». В группе больных курили по настоящее время 28 (27,5%) человек, в контрольной группе – 31 (30,4%), $p=0,76$. Без пристрастия к табаку в группах оказалось 66 (64,7%) и 68 (66,7%) человек соответственно ($p=0,88$). Повышения риска развития РС для курильщиков не выявлено, что согласуется с результатами всех российских исследований, проведенных по подобному дизайну [Ишманова С.А., 2003; Докучаева Н.Н., 2006, Смагина Е.В., 2011 и др.].

Влияние курения на прогрессирование заболевания оценено на основании данных 440 больных РС: 159 курильщиков – 131 мужчина и 28 женщин (82,4% и 17,6% соответственно), средний возраст – $40,8 \pm 0,8$ лет и 281 некурящих пациентов – 39 мужчин и 242 женщины (13,4% и 86,6% соответственно), средний возраст – $41,4 \pm 0,6$ лет. Межгрупповых различий по возрасту не получено ($p=0,67$), достоверно отличался половой состав: среди курящих преобладали мужчины ($p=0,000$), в группе некурящих было больше женщин ($p=0,000$). Клинические характеристики сравниваемых групп отражены в табл. 11.

Таблица 11

Клиническая характеристика сравниваемых групп ($M \pm m$)

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

Возраст дебюта и длительность заболевания в обеих группах были сопоставимы ($p=0,33$ и $p=0,07$ соответственно), что 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. Достоверно более высокие уровни инвалидизации ($p=0,0007$) и скорости прогрессирования ($p=0,0002$) получены в группе курящих пациентов. Кроме того, вторично-прогрессирующий РС

преобладал в первой группе ($p=0,006$), тогда как ремитирующий – во второй ($p=0,023$) (см. табл. 11).

Таблица 12

Типы течения РС в сравниваемых группах

Типы течения	Курильщики n=159	Некурящие n=281	p
РРС	68 / 42,8%	164 / 58,4%	0,023*
РПРС	7 / 4,4%	11 / 3,9%	0,998
ВПРС	81 / 50,9%	104 / 37,0%	0,006*
ППРС	3 / 1,9%	2 / 0,7%	0,357

Прогностически более тяжелый полисимптомный дебют достоверно наблюдался в группе курящих больных (22,1% и 9,5% соответственно, $p=0,008$). Остальная симптоматика в группах была сопоставима. По данным литературы для курильщиков характерен поздний дебют заболевания [Sundström P., Nyström L., 2011]. В исследуемой выборке развитие РС старше 45 лет наблюдался у 6 (3,8%) курящих и 12 (4,3%) некурящих. Разницы между показателями не выявлено ($p=0,86$).

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., Nyström L., 2011]. В России такое исследование ранее не проводилось.

2.4. Онкологическая патология у больных РС

Выявлено 8 случаев ассоциации онкологической патологии с РС, все – у женщин. В настоящее время живы 7 пациенток. Жителями городов были 4, сельских жительниц также 4. У 6-х из них рак развился на фоне РС, у 2 онкологическая патология предшествовала РС. Виды онкологической патологии у больных РС в РБ отражены на рисунке 2.

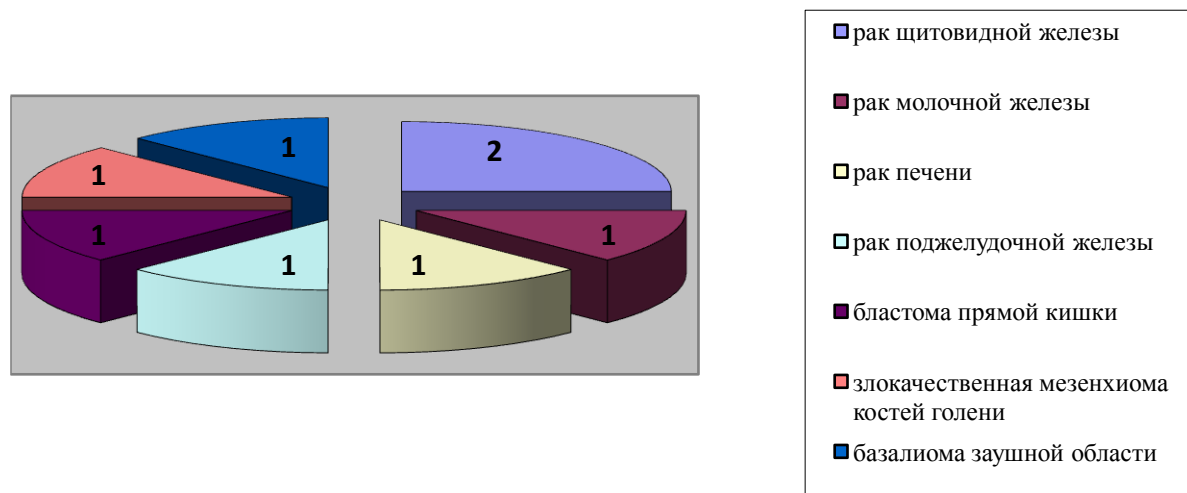


Рис 2. Виды онкологической патологии у больных РС в РБ

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 (табл. 12).

Таблица 13

Клиническая характеристика РС у больных с онкологической патологией и без нее ($M \pm m$)

Клиническая характеристика	С онкологической патологией	Без онкологической патологии	U критерий	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:				
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	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 различий в клиническом течении РС у больных с онкологической патологией и без нее.

В литературе имеются данные о возможном влиянии иммуномодулирующей терапии, в частности интерферонотерапии, на риск развития онкологической патологии у больных рассеянным склерозом [Achiron .A. et al. 2005; Moreira I. et al., 2013]. Среди пациенток с РС в Республике Башкортостан 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 рассеянным склерозом достоверно чаще рождаются весной и реже осенью по сравнению с популяцией Башкортостана в целом, что может подтверждать защитную роль инсоляции в развитии рассеянного склероза. Сезонность рождения не влияет на течение рассеянного склероза в последующем.

4. Курение не усиливает риск развития рассеянного склероза, 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 рассеянного склероза, скорость прогрессирования и степень инвалидизации.

Практические рекомендации

1. С целью ранней диагностики рассеянного склероза 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 рассеянным склерозом рекомендовано использовать при планировании беременности у пациенток, находящихся на учете в центре РС.

4. При курении больных с рассеянным склерозом необходимо проводить планомерную профилактическую 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шарафутдинова Л.Р. Экологические аспекты рассеянного склероза в г. Уфе / Р.В. Магжанов, К.З. Бахтиярова, Л.Р. Шарафутдинова и др. // Сборник материалов V Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Рассеянный склероз: 30 лет спустя». – Новосибирск, 2011. – С. 29-31.

2. Шарафутдинова Л.Р. Влияние курения на течение рассеянного склероза / К.З. Бахтиярова, Л.Р. Шарафутдинова, О.В. Заплахова, Р.В. Магжанов // Нейроиммунология. Том IX, № 3-4, 2011. Материалы XVIII Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз». – Санкт-Петербург, 2011. – С. 31.

3. Шарафутдинова Л.Р. Случаи рака у больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан / Л.Р. Шарафутдинова, Р.В. Магжанов, О.В. Заплахова, К.З. Бахтиярова // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. – Нижний Новгород, 2012. – С. 257-258.

4. Шарафутдинова Л.Р. Опыт лечения препаратом интерферона β -1-A больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан / Л.Р. Шарафутдинова, С.М. Фаррахова, Р.В. Магжанов, К.З. Бахтиярова // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. – Нижний Новгород, 2012. – С. 258.

5. Шарафутдинова Л.Р., Магжанов Р.В., Фаррахова С.М., Бахтиярова К.З. Опыт применения препарата интерферона β -1-b Инфибета в Республике Башкортостан. Сб. мат. VI Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы». Новосибирск, 2013. С. 155-158.

6. Шарафутдинова Л.Р. Длительность периода от симптомов дебюта до установления диагноза достоверного РС и начала лечения ПИТРС у больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан / Л.Р. Шарафутдинова, Э.Р. Гафарова, Е.В. Первушина // Нейроиммунология, 2013. – Том XI, №1-2. – С. 21.

7. **Шарафутдинова Л.Р. Организация помощи больным рассеянным склерозом в Республике Башкортостан / К.З. Бахтиярова, Р.В. Магжанов, Л.Р. Шарафутдинова, В.Ф. Туник // Практическая медицина. Неврология. Рассеянный склероз. – Казань, 2013. – С 18-21. (из списка ВАК)**
8. **Шарафутдинова Л.Р. Курение как фактор риска развития и прогрессирования рассеянного склероза (обзор и собственные данные) / Л.Р. Шарафутдинова, Р.В. Магжанов, А.Р. Рахматуллин, К.З. Бахтиярова // Журнал неврологии и психиатрии – №10, 2013; выпуск 2. С. 18-22. (из списка ВАК)**
9. **Шарафутдинова Л.Р. Сезонность рождений больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан / Р.В. Магжанов, Л.Р. Шарафутдинова, К.З. Бахтиярова // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. – Том 9, № 4. – С 697-699. (из списка ВАК)**
10. **Шарафутдинова Л.Р., Заплахова О.В., Магжанов Р.В., Бахтиярова К.З. Онкологическая патология у больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан. Журнал неврологии и психиатрии – №2, 2014; выпуск 2. – С. 16-19. (из списка ВАК)**
11. **Шарафутдинова Л.Р. Внешние факторы риска рассеянного склероза (в Республике Башкортостан) / Л.Р. Шарафутдинова, Р.Х. Нигматуллин, М.М. Фазлыев, К.З. Бахтиярова // Медицинский вестник МВД – №4, 2014 – С. 71-73. (из списка ВАК)**

Список сокращений

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

ПИТРС – препараты изменяющие течение рассеянного склероза

ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз

РБ – Республика Башкортостан

РРС – ремитирующий рассеянный склероз

РПРС – ремитирующе-прогрессирующий рассеянный склероз

РС – рассеянный склероз

ЧМТ – черепно-мозговая травма

EDSS (Expanded Disability Status Scale) – расширенная шкала инвалидизации