

РОЛЬ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИЗУЧЕНИИ
ЭТИОЛОГИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Институт нейроэпидемиологии, клиника Дармштадта, Германия

Рассеянный склероз (РС) является наиболее частой нетравматической причиной инвалидизации лиц молодого и среднего возраста, что определяет внимание к нему органов здравоохранения и социального обеспечения любого общества. Несмотря на большие надежды, возлагаемые на новые методы лечения, излечение больных РС в обозримом будущем весьма проблематично. Последнее создает острую необходимость интенсивных исследований в областях, способствующих раскрытию этиологии заболевания. В рамках этих исследований важную роль играет аналитическая эпидемиология, ориентированная на причину заболевания.

Предполагается, что в механизмах развития заболевания одновременно играют различные, возможно, многочисленные, неизвестные до сих пор экзогенные факторы с определенной полигенетической предрасположенностью [1—3]. Наряду с часто упоминаемыми вирусами как потенциальными возбудителями РС нельзя забывать о возможном воздействии на организм больного внешних токсических, иммуностимулирующих или иммуномодулирующих факторов, предрасполагающей роли нарушения метаболизма в нервной или иммунной системах.

Ориентированная на причину эпидемиология имеет в своем арсенале различные методы исследования, которые можно распределить по степени достоверности [3, 4]. На самой низкой ступени в плане разработки определенных гипотез стоит «экологическое» корреляционное исследование. В его основе лежит сравнение уровня заболеваемости или смертности на конкретной территории в определенном временном интервале с конкретными внешними факторами. Существенными недостатками этого метода являются отсутствие учета индивидуальных факторов риска и достаточная возможность ошибки из-за скрытой третьей переменной. Классический тип исследования РС, ориентированного на индивидуальные факторы риска, — контрольное исследование случая, при котором обрабатываются данные пациента и здорового контрольного пробанда, представленные в стандартизированной форме с учетом потенциальных факторов риска в возрастные периоды, предшествовавшие дебюту заболевания. При сборе этих данных используются, как правило, специально разработанные опросники. Применение интервенцион-

ного исследования, обладающего, по крайней мере теоретически, по сравнению с когортным исследованием наибольшей степенью достоверности, при РС необосновано. Когортное исследование в связи с организационной сложностью его проведения применяется редко и в своем «историческом» варианте. При этом сопоставляются определенные факторы риска в большой группе обследованных с частотой заболевания.

Экологические корреляционные исследования при РС *a priori* имеют сравнительное преимущество в связи с географической неоднородностью частоты встречаемости заболевания. Отличающиеся друг от друга рисунки заболевания встречаются с систематическим градиентом не только в глобальном масштабе в форме склона, покатости по географической широте, но также и внутри отдельных субрегионов. Здесь следует упомянуть так называемый «фенно-скандистский очаг» [3, 5], северно-южный уклон в Америке [3] или северо-восточно-южно-западный градиент преваляирования заболевания и смертности во Франции [6]. В Швейцарии как характерный признак с постоянным градиентом отмечалось увеличение частоты встречаемости заболевания в Средней земле и Юре по сравнению с южными кантонами Альп [7].

При рассмотрении экзогенных факторов влияния наиболее стабильное соотношение прослеживалось между географическими факторами влияния на частоту заболевания и климатическими факторами [8]. Чаше отмечалось сочетание низких среднегодовых температур, обилия зимних осадков с частотой развития заболевания. В экспериментальных исследованиях описано влияние этих климатических особенностей на иммунную систему [9, 10]. Роль пускового механизма в возникновении РС могут играть возбудители заболеваний верхних дыхательных путей [11, 12]. Уместно упомянуть о корона-вирусах, нередко являющихся причиной указанных заболеваний. Эти вирусы обнаруживались в паренхиме ЦНС больных РС чаще, чем у здоровых [13]. И, наконец, у больных РС более часто регистрировались двойные специфические Е-лимфоциты, перекрестно реагирующие на вирусы этого класса и основной белок миелина.

Имеются также вирусологические свидетельства о возможной роли вируса Эпштейна—Барра (EBV) в этиологии РС [15—17]. EBV обладает

ЛИТЕРАТУРА

эпитопом, секвестрально гомологичным с центрально расположенным доминантным эпитопом основного белка миелина [18]. Гипотеза об этиологической роли EBV при РС получила подтверждение и в эпидемиологических исследованиях [19—23].

Обсуждается значение и других вирусов в этиологии РС [3]. Основанием для этого является анализ частоты инфекционных заболеваний, перенесенных больными РС до клинических проявлений болезни.

Выявлена зависимость частоты РС от характера питания. Особое внимание в этом отношении уделяется животным жирам и белкам, в количестве, рассчитанном на душу населения [3, 8, 24]. Однако с помощью эпидемиологических методов достаточно сложно проанализировать индивидуальную роль отдельных компонентов этого комплекса. Ранние исследования не позволили выявить повышенный индивидуальный риск развития РС при употреблении упомянутых выше продуктов (компонентов). Это могло быть связано с неадекватным выбором исследуемых периодов жизни. При целенаправленном изучении детского возраста, удалось показать повышенный уровень риска при употреблении в пищу преимущественно продуктов животного происхождения по сравнению с питанием, в котором доминируют продукты растительного происхождения [25].

Выявлена также взаимосвязь между частотой РС и ингредиентами животной пищи или способами ее приготовления, имеющими определенные исторические истоки и являющимися географически стабильными, например консервированием путем копчения или нитритного соления продуктов [8, 23, 26, 27].

Целый ряд факторов, возможно играющих роль в возникновении РС, остается до сих пор недостаточно изученным. В этой связи можно упомянуть тривиальное употребление табачных изделий и алкоголя [28], возможную роль сплавов тяжелых металлов, выступающих в качестве гаптенных с иммуностимулирующим влиянием (например, сплав ртути в амальгаме, используемый при пломбировании зубов) [29]. На примере роли возможного протективного влияния грудного молока было подчеркнуто, что детальное квантификация может повысить возможность доказательств и прояснить внутренние взаимосвязи [30].

Итак, на основании аналитико-эпидемиологических данных появляется возможность выявить потенциальные внешние факторы риска при РС и их соотношения. Несмотря на то что в настоящее время данные соотношения представляются в качестве посылок для профилактических мероприятий среди населения, они еще недостаточно точны и полновесны. Тем не менее их можно использовать в дальнейших исследованиях в этом направлении.

1. Weinschenker B.G. // *Neurol. Clin.* — 1996. — Vol. 14. — P. 291—308.
2. Sadovnick A.D. // *Ann Neurol.* — 1994. — Vol. 36. — P. 194—203.
3. Lauer K. Epidemiologie der multiplen Sklerose. In: Henkes H, Kölmel HW (Hrsg.) Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Handbuch und Atlas, VI-7.1. Landsberg: EcoMed, 1993—1997. — P. 1—86.
4. Abramson J.H. // *J. Clin. Epidemiol.* — 1989. — Vol. 42. — P. 819—820.
5. Kurtzke J.F. // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1993. — Vol. 6. — P. 382—427.
6. Kurtzke J.F., Delasnerie-Laupretre N. // *Acta Neurol. Scand.* — 1996. — Vol. 93. — P. 110—117.
7. Georgi F., Hall P., Müller H.R. // *Bibl. Psychiatr. Neurol.* — 1961. — Vol. 114. — P. 1—123.
8. Lauer K. // *Acta Neurol. Scand.* — 1995. — Vol. 91. — P. 77—88.
9. Blecha F., Kelley K.W. // *J. Animal. Sci.* — 1981. — Vol. 53. — P. 439—447.
10. Scheepens C.J.M., Hessing M.J.C., Hensen E.J., Hendricks P.A.J. // *Vet. Quart.* — 1994. — Vol. 16. — P. 137—143.
11. Graham N.M.H. // *Epidemiol. Rev.* — 1990. — Vol. 12. — P. 149—178.
12. Shimizu M., Shimizu Y., Kodama Y. // *Inf. Immunity.* — 1978. — Vol. 21. — P. 747—752.
13. Stewart J.N., Mounir S., Talbot P.J. // *Virology.* — 1992. — Vol. 191. — P. 502—505.
14. Talbot P.J., Paquette J.S., Ciurli C., Antel J.P., Ouellet F. // *Ann. Neurol.* — 1996. — Vol. 39. — P. 233—240.
15. Bray P.F., Luka J., Bray P.F., Culp K.W., Schlicht J.P. // *Neurology.* — 1992. — Vol. 42. — P. 1798—1804.
16. Munch, Hvas J., Christensen T., Møller-Larsen A., Haahr S. // *Acta neurol. scand.* — 1997. — Vol. 95. — P. 59—64.
17. Haahr S., Munch M., Christensen T., Møller-Larsen A., Hvas J. // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 923.
18. Wucherpfennig K., Strominger J.L. // *Cell.* — 1995. — Vol. 80. — P. 695—705.
19. Haahr S., Koch-Henriksen N., Müller-Larsen A., Eriksen L.S., Andersen H.M.K. // *Multiple Sclerosis* — 1995. — Vol. 1. — P. 73—77.
20. Lindberg C., Andersen O., Vahlne A., Dalton M., Runmarker B. // *Neuroepidemiology.* — 1991. — Vol. 10. — P. 62—65.
21. Operskalski E.A., Visscher B.R., Malmgren R.M., Detels R. // *Neurology.* — 1989. — Vol. 39. — P. 825—829.
22. Martyn C.N., Cruddas M., Compston D.A.S. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 1993. — Vol. 56. — P. 167—168.
23. Lauer K., Wahl A. // *Eur. J. Neurol.* — 1997. — Vol. 4. — P. 16.
24. Espatza M.L., Sasaki S., Kasteeloot H. // *Am. J. Epidemiol.* — 1995. — Vol. 142. — P. 733—737.
25. Gusev E., Boiko A., Lauer K., Riise T., Deomina T. // *Acta Neurol. Scand.* — 1996. — Vol. 94. — P. 386—394.
26. Lauer K. // *J. Clin. Epidemiol.* — 1991. — Vol. 44. — P. 261—264.
27. Sepic J., Mesaros E., Materljan E., Sepic-Grahovac D. // *Neuroepidemiology.* — 1993. — Vol. 12. — P. 234—240.
28. Villard-Mackintosh L., Vessey M.P. // *Contraception.* — 1993. — Vol. 47. — P. 161—168.
29. Al-Balaghi S., Müller E., Müller G., Abedi-Vahgerdi M. // *Eur. J. Immunol.* — 1996. — Vol. 26. — P. 1519—1526.
30. Pisacane A., Impagliazzo N., Russo M., Valiani R., Mandarini A., Florio C., Vivo P. // *Brit. Med. J.* — 1994. — Vol. 308. — P. 1411—1412.

Поступила 18.02.99.