

Т.В. Матвеева, М.Ф. Исмагилов, С.А. Ишманова

НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗАБОЛЕВАНИЕ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ

Казанский государственный медицинский университет

Реферат. Изучены факторы, влияющие на развитие рассеянного склероза. Подтверждена связь заболевания с проживанием вблизи от металлургических предприятий, с преобладанием в питании мясных продуктов, а также с черепно-мозговой травмой. Впервые обнаружена ассоциация РС с инфекционными заболеваниями глаз, абсцессами мягких тканей, кариесом зубов, контактом с птицами и возрастом отца старше 31 года к моменту рождения больного. Факторами, определяющими неблагоприятное течение рассеянного склероза являются черепно-мозговая травма без потери сознания, контакт с сельскохозяйственными животными, преобладание мясных блюд в рационе до 15-летнего возраста и дебют заболевания с мозжечковой симптоматики.

Т.В. Матвеева, М.Ф. Исмагилов, С.А. Ишманова

ТАРКАУ СКЛЕРОЗ ЧИРЕНӨ ТЭЭСИР ИТУЧЕ КАЙБЕР ФАКТОРЛАР

Таркау склерозның үсешенә тәэсир итә торган факторлар әйрәнелгән. Әлеге авыруның металлургия предприятиеләре тирәсендә яшәүгә, итгән әзерләнгән азык-төлек куллануга, шулай ук баш сөяге-ми имгәнүгә бәйле булуы ачыкланган. Таркау склерозның күзләренә йогышлы авыруы, йомшак тукымалар абсцессалары, теш кариесы, кошлар белән бәйләнеш һәм авыру туган вакытта аның әтисенең 31 яшьтән олырак булуы ассоциациясе беренче мәртәбә ачыкланган. Аңны югалтуга китергән баш сөяге-ми жәрәхәтләнүе, авыл хужалыгы хайваннары белән эш итү, рационда 15 яшькә кадәр ит ашамлыкларына өстенлек бирү, кечкенә ми симптомкасы авыруы башлануы таркау склерозның көчәя баруын билгеләүче факторлар булып торалар.

T.V. Matveeva, M.F. Ismagilov, S.A. Ishmanova

SOME FACTORS, ENFLUENCING MULTIPLE SCLEROSIS (MS)

Some factors, influencing multiple sclerosis development, have been studied. Connection of the disease with living close to metallurgical plants has been confirmed, as well as with prevailing meat products in food and with craniocerebral trauma. For the first time association of multiple sclerosis with infectious eye diseases has been revealed, as well as with soft tissue abscesses, critical dental caries, with contact with birds and with age of a father (senior than 31 y.o.) at the moment of a patient birth. The factors, determining unfavourable course of MS are: craniocerebral trauma without loss of consciousness, contact with agricultural animals, prevailing meat products in nutrition of persons at the age of until 15 y.o. and disease beginning with cerebellar symptomatology.

Рассеянный склероз (РС) характеризуется полиморфизмом клинических форм, разнообразием течения и различными сроками инвалидизации [1, 16]. В результате многочисленных исследований выделены факторы риска по РС, в качестве которых рассматриваются неблагоприятные экологические условия, стрессы, характер питания и др. [1, 9]. Факторы, оказывающие влияние на особенности клинических проявлений заболевания, практически не исследованы. В то же время известно, что РС может иметь ремиттирующее, первично и вторично прогрессирующее, благоприятное и неблагоприятное течение [1, 15]. Выделены также разные формы заболевания [7, 8].

Наиболее неблагоприятный прогноз РС связывают с наличием в геноме больных DR3 или DR1 гаплотипа [11, 13]. Ряд авторов отмечают злокачественность течения РС при семейных вариантах заболевания [10]. В геноме этой группы больных чаще встречается DR4 локус [14]. Генетические исследования в московской популяции выявили связь более мягкого течения РС с присутствием аллеля ФНО α 7 [1]. Ремиттирующее течение заболевания часто ассоциируется с DR3 аллелем [11], однако другие исследования отвергают эту связь [14].

Фактором, влияющим на прогноз РС, признан пол больных. Замечено, что заболевание у женщин характеризуется более ранним началом и менее злокачественным течением по сравнению с таковым у мужчин [12, 16]. Другие авторы считают, что пол влияет на течение РС только на протяжении первых 5 лет [1]. Возраст начала болезни может являться фактором, определяющим течение РС: при дебюте его у лиц старше 40 лет прогноз более благоприятен, при начале процесса до 20 лет отличается злокачественностью [1].

Сравнительные исследования на Дальнем Востоке и Западной Сибири в однородных

Этнических группах показали более быструю инвалидизацию, преобладание злокачественного течения и вовлечение в патологический процесс большего числа функциональных систем у жителей Дальнего Востока. Авторы объясняют это явление более неблагоприятными климатическими и геохимическими условиями в данном регионе по сравнению с соседним [6]. Этот вывод не имел подтверждения в исследованиях, проведенных в Пермской области, где, несмотря на значительную концентрацию вредных (химических, промышленных и военных) предприятий с выбросом большого количества токсических веществ, преобладало благоприятное течение РС [3].

Целью нашего исследования являлся поиск факторов, определяющих особенности клиники РС.

Обследованы больные РС с достоверным диагнозом по критериям Позера, подтвержденным данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) и результатами исследований вызванных потенциалов. Контрольную группу составили здоровые добровольцы, рандомизированные по полу, возрасту, национальности и месту проживания в возрасте старше 15 лет. Эпидемиологические данные получены путем опроса 104 пар "больные—контроль" по анкете, разработанной на кафедре неврологии и нейрохирургии РГМА на основе карты, рекомендованной Европейской группой по изучению РС и валидизированной для Республики Татарстан (Z. Levic Хорватия и N.Koch-Henriksen Дания, 1997). Анкета включала ряд разделов, дающих представление о демографических, социальных, экологических показателях, наследственности, особенностях иммунитета и питания, наличии стрессов, травм и др.

При оценке клинического материала использовались методология изучения РС, разработанная кафедрой нервных болезней КГМА [8], шкала инвалидизации EDSS, FS. Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft EXCEL, STATISTICA. Рассчитывали показатель соотношения (ПС) и его интервал 95%-й достоверности (ИД). Достоверность ПС (р) оценивалась по показателю χ^2 с коррекцией по Yates или Фишеру. Для анализа возможного влияния кофакторов был использован метод логистической регрессии.

74% обследованных были женского пола. Средний возраст больных оказался в пределах $30,0 \pm 7,4$ года. Средняя продолжительность заболевания составила $4,4 \pm 3,9$ года. Соотношение лиц татарской и русской национальности среди обследованных было примерно равным (соответственно 49% и 51%). Средний балл инвалидизации по шкале EDSS составил $3,7 \pm 1,7$. Максимум изменений у больных определялся в пирамидной ($2,99 \pm 1,2$) и мозжечковой системах ($2,23 \pm 1,03$). Менее выраженными были симптомы поражения ствола мозга ($1,53 \pm 1,03$ балла) и сенсорной системы ($1,53 \pm 1,31$). Тазовые нарушения в виде императивных позывов и недержания отмечались редко ($0,85 \pm 0,5$). Среди обследованных пациентов когнитивные нарушения наблюдались в единичных случаях ($0,36 \pm 0,2$). У большинства больных (87,5%) встречалась типичная цереброспинальная форма заболевания, у 8,7% — спинальная и у 3,8% — стволовая.

В 79,8% наблюдений выявлен благоприятный тип течения РС. Неблагоприятный тип имел место у 7,7% обследованных, у которых в течение непродолжительного времени заболевание прогрессировало до глубокой инвалидности. У 12,5% больных тип течения РС, бывший в начале благоприятным, в результате прогрессирования болезни сменился на неблагоприятный. Волнообразное или ремиттирующее течение РС было наиболее частым у 66,3% опрошенных. В 13,5% наблюдений зафиксирован прогрессивный характер течения. У 20,2% больных имело место вторично прогрессивное или вторично прогрессирующее течение РС.

43,3% респондентов находились в фазе обострения заболевания, 32,7% — в ремиссии. У значительного числа больных (24%) определить фазу РС не представлялось возможным.

Анализ ряда факторов риска развития РС в этнических группах русских и татар, проживающих в Республике Татарстан, выявил достоверную связь заболевания с местом проживания в непосредственной близости от металлургических предприятий с длительным стрессом, черепно-мозговой травмой и преобладанием в пище мясных продуктов и домашнего мяса (рис.1).

Впервые зафиксирована ассоциация РС с перенесенными до 15-летнего возраста инфекционными заболеваниями глаз и частыми

абсцессами мягких тканей, кариесом зубов, длительным контактом с птицами, возрастом отца старше 31 года при рождении ребенка, в дальнейшем заболевающего РС (рис. 2).

вредных веществ (органические растворители, краски, ядохимикаты, кислоты, щелочи, эпоксидные смолы), экологическими условиями (проживание в непосредственной близости от

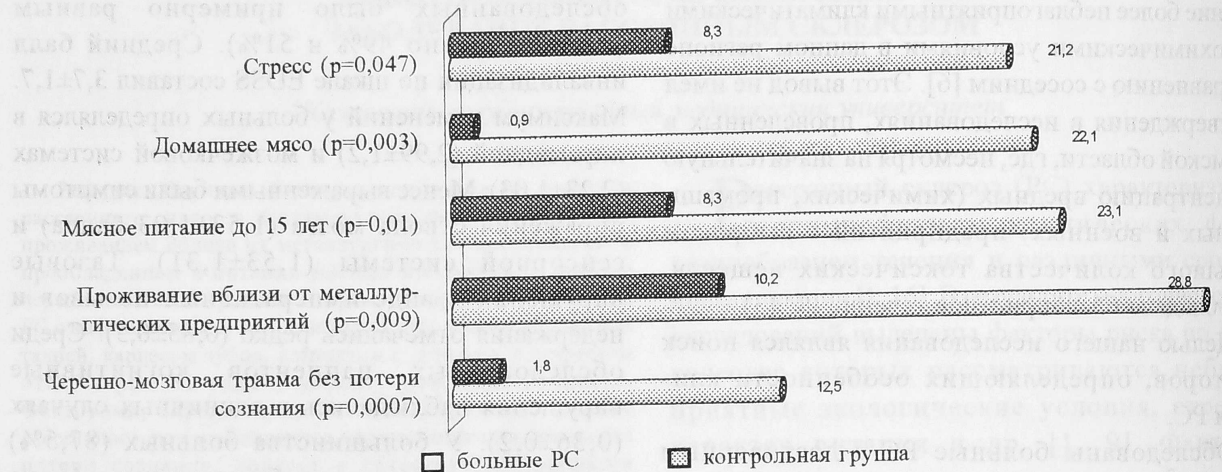


Рис. 1. Известные факторы риска развития РС (в %).



Рис. 2. Впервые выявленные факторы риска развития РС (в %).

Выделены протективные факторы развития РС: получение дополнительных вакцинаций от гриппа и гепатита В (ПС 0,2; ИД 0,1—0,86; p=0,028), преимущественно смешанное питание (ПС 7,6; ИД 2,9—20,9; p=0,00005) и использовании в пищу растительного масла (ПС 2,4; ИД 1,4—4,2; p=0,00000). При дальнейшем изучении оказалось, что протективные факторы не влияют на дальнейшее течение заболевания и не связаны с более благоприятным типом и характером течения РС.

Особый интерес представляло выделение факторов, определяющих благоприятность и неблагоприятность течения РС. Неблагоприятный тип течения ассоциировался с воздействием

нефтеперерабатывающих предприятий), стрессовыми факторами, преобладанием в питании мясных продуктов, длительным контактом с сельскохозяйственными животными в возрасте до 15 лет и дебютом заболевания с мозжечковых нарушений (табл. 1, рис. 3). Связь прогноза РС с контактом с животными позволяет предполагать участие в этиологии заболевания гипотетических экзогенных факторов, в качестве которых могут быть рассмотрены возбудители различных болезней у животных (табл. 1).

Анализ зависимости инициальных симптомов РС от определенных внешних факторов показал, что дебют болезни с пирамидных симптомов

достоверно связан с мясным питанием (ПС 2,9; ИД 1,1—7,6; $p=0,02$) и наличием стрессовых ситуаций (ПС 5,8; ИД 1,2—29,0; $p=0,016$). Ретробульбарный неврит чаще встречался при контакте больных с сельскохозяйственными животными (ПС 4,3; ИД 1,6—11,7; $p=0,002$). Обнаруженная корреляция побуждает искать причины того, почему экзогенные факторы могут выступать в качестве определяющих для поражения того или иного отдела нервной системы?

ИД 1,4—13,9; $p=0,00000$), тонзиллитах (ПС 4,9; ИД 1,5—16,1; $p=0,008$) и тонзиллэктомиях (ПС 5,4; ИД 1,6—17,5; $p=0,00009$). Контакт с ядохимикатами и эпоксидными смолами имел место одинаково часто при ремиттирующем и прогредиентном характерах течения заболевания. Цереброспинальная форма заболевания оказалась связана с теми же факторами, которые вызывали развитие РС. Обнаруженная ассоциация спинальной формы с хроническими заболеваниями

Таблица 1

Влияние экзогенных вредностей на течение РС

Факторы	Благоприятный тип		Неблагоприятный тип		Показатель соотношения	Интервал достоверности	p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%			
Органические растворители	8	9,9	5	21,7	4,0	1,2-14,	=0,02
Краски	2	2,5	7	31,4	7,4	2,3-24,9	=0,00000
Ядохимикаты	6	7,5	4	17,4	11,2	1,9-65,3	=0,0004
Кислоты	4	44,9	5	21,7	5,7	1,5-21,8	=0,008
Щелочи	3	3,7	4	17,4	4,3	1,1-17,6	=0,03
Эпоксидные смолы	5	6,2	4	17,4	22,5	2,4-212,7	=0,002
Нефте-перерабатывающие предприятия в радиусе 5 км	4	4,9	6	26,1	9,2	2,3-35,9	=0,0002

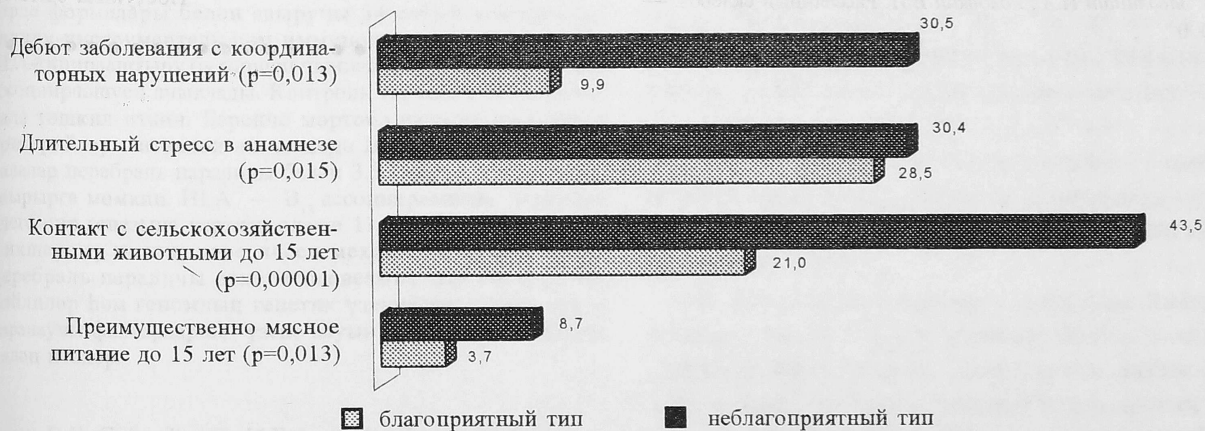


Рис. 3. Факторы неблагоприятного течения РС (в %).

Особенностью прогредиентного характера течения являлась его ассоциация не только с экзогенными вредностями, указанными выше, но и с присутствием в роду больных хронических заболеваний кишечника (ПС 4,0; ИД 1,2—13,7; $p=0,008$) и частых абсцессов мягких тканей до 15 лет (ПС 7,3; ИД 2,1—25,3; $p=0,005$). Реверсия характера течения также происходила при неблагоприятных экологических условиях, наличии хронических заболеваний легких у родственников (ПС 12,8; ИД 3,8—43,5; $p=0,00001$), перенесенных заболеваниях глаз (ПС 4,4;

легких у родственников больных при сравнении оказалась недостоверной ($p>0,05$), что свидетельствовало о влиянии на эту зависимость иных факторов.

Таким образом, у больных РС, проживающих в Республике Татарстан, выявлены факторы, ассоциированные с риском возникновения заболевания, общие с таковыми для других регионов мира: неблагоприятные экологические условия, стрессовые ситуации, черепно-мозговые травмы и особенности питания. Общность этих факторов для многих регионов мира

свидетельствует об их значимости в возникновении РС и требует специального изучения. В то же время обнаружен ряд ранее неизученных факторов: это перенесенные в возрасте до 15 лет абсцессы мягких тканей и инфекционные заболевания глаз, кариес, контакт с птицами и возраст отца старше 31 года к моменту рождения больного. Выделение их достойно внимания, так как они могут отражать влияние генетических особенностей респондентов, проживающих на данной территории.

Выделены факторы, определяющие неблагоприятность течения заболевания, — экологические условия, стресс, преобладание в питании мясных продуктов, контакт с сельскохозяйственными животными до 15 лет и дебют заболевания с мозжечковых нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. — М., 1997.
2. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Демина Т.Л. // Журн. неврол. и психиатр. — 1999. — 5. — С. 32—40.
3. Желнин А.В. К эпидемиологии РС в Пермской области: Матер. VIII Всероссийск. съезда неврол. — Казань, 2001.
4. Завалишин И.А., Головкин В.И. Рассеянный склероз. — М., 2000.
5. Ибатуллин М.М., Матвеева Т.В., Ануфриев А.Ю. Алгоритм МРТ-диагностики РС: Матер. VIII всероссийск. съезда неврол. — Казань, 2001.
6. Иерусалимский А.П., Малкова Н.А. Эпидемиологические исследования и их роль в изучении РС: Рассеянный склероз. Под ред. Завалишина И.А. — М., 2000. — С. 510—537.
7. Марков Д.А., Леонович А.Л. Рассеянный склероз. — М., 1976.
8. Матвеева Т.В. Методология изучения и лечения РС. // Метод. реком. — Казань, 1987.
9. Смирнова Н.Ф., Гранчиери Э., Казетта И., Татарнинова М.Ю., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Сравнительный анализ влияния внешних воздействий на риск развития РС в русской и итальянской популяциях: Матер. VIII всероссийск. съезда неврол. — Казань, 2001. — С. 93—95.
10. Grasso M.G., Cutrupi F., Bernardi S. et al. // Neuroepidemiology — 1992. — Vol. 11. — P. 85—89.
11. Hillert J., Olerup O. // Sweden Neurology. — 1993. — Vol. 43. — P. 163—168.
12. Lowis G.W. // Sci. Total. Env. — 1990. — Vol. 90. — P. 163—190.
13. Olerup O., Hillert J., Fredrikson S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — Vol. 86. — P. 7113—7117.
14. Phadke J.G. // Brain. — 1990. — Vol. 113. — P. 1597—1628.
15. Runmarker B., Martinsson T., Wahlstrom J., Andersson O. // J. Neurol. — 1994. — Vol. 241. — P. 385—390.
16. Sadovnick A.D., Ebers G.C. // Can. J. Neurol. Sci. — 1993. — Vol. 20. — P. 17—29.

Поступила 02.12.02.