

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Салдан И.П., Смагина И.В., Ельчанинова С.А.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия
656038, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40

Экологические факторы и риск рассеянного склероза в Алтайском крае

Рассеянный склероз (РС) – хроническое дизиммунно-нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, риск возникновения которого зависит от генетических и экологических факторов. В Алтайском крае Российской Федерации наблюдается увеличение распространенности РС с 15,5 в 1984 г. до 56,1 случая на 100 тыс. населения в 2017 г.

Цель исследования – выявить потенциальные экологические факторы риска РС в Алтайском крае.

Пациенты и методы. В одномоментном рандомизированном исследовании с использованием метода аналитической эпидемиологии приняли участие 200 больных РС и 200 добровольцев, не страдающих РС, европеоидов, родившихся и проживающих в Алтайском крае. Проведены анкетирование и анализ персональной медицинской документации, а также оценка связи распространенности РС с особенностями территорий проживания.

Результаты и обсуждение. Распространенность РС оказалась выше в городах по сравнению с селами (в 1,8 раза; $p=0,003$), территориях с месторождениями руд тяжелых металлов (свинца и молибдена), наличием химических и нефтеперерабатывающих предприятий в радиусе 5 км от места проживания. Риск РС не ассоциируется с корью, краснухой, ветряной оспой, эпидемическим паротитом, коклюшем, герпетической инфекцией, хроническими бактериальными инфекциями носоглотки, сахарным диабетом, аллергическим статусом, контактом с бытовыми, сельскохозяйственными, металлическими и лекарственными ядами, органическими растворителями и нефтепродуктами.

Заключение. Выявленные экологические факторы риска могут служить основой для рекомендаций по профилактике РС у лиц с высоким генетическим риском этого заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз; эпидемиология; факторы риска.

Контакты: Инна Вадимовна Смагина; siv7000@yandex.ru

Для ссылки: Салдан ИП, Смагина ИВ, Ельчанинова СА. Экологические факторы и риск рассеянного склероза в Алтайском крае. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):52–58.

Environmental factors and a risk for multiple sclerosis in the Altai Territory

Saldan I.P., Smagina I.V., Elchaninova S.A.

*Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia
40, Lenin Prospect, Barnaul, Altai Territory 656038*

Multiple sclerosis (MS) is a chronic dysimmune neurodegenerative disease of the central nervous system, the risk of which depends on genetic and environmental factors. The Altai Territory of the Russian Federation shows an increase in the prevalence of MS from 15.5 cases per 100,000 population in 1984 to 56.1 in 2017.

Objective: to identify potential environmental risk factors for MS in the Altai Territory.

Patients and methods. A one-stage randomized study using the method of analytical epidemiology covered 200 patients with MS and 200 volunteers without this condition, the representatives of European ethnicity, who were born and lived in the Altai Territory. The investigators surveyed the patients, analyzed their medical records, and assessed the relationship of the prevalence of MS to the characteristics of the territories of residence.

Results and discussion. The prevalence of MS was 1.8 times higher in cities and towns than in villages ($p=0.003$), in areas with heavy metal (lead and molybdenum) ore deposits, chemical and oil refineries located within a 5-km radius from the place of residence. The risk of MS is unassociated with measles, rubella, chicken pox, mumps, whooping cough, herpes infection, chronic nasopharyngeal bacterial infections, diabetes mellitus, allergic status, and contact with household, agricultural, metal, and medicinal poisons, organic solvents, and oil products.

Conclusion. The identified environmental risk factors can serve as a basis for recommendations for the prevention of MS in persons at high genetic risk for this disease.

Keywords: multiple sclerosis; epidemiology; risk factors.

Contact: Inna Vadimovna Smagina; siv7000@yandex.ru

For reference: Saldan IP, Smagina IV, Elchaninova SA. Environmental factors and a risk for multiple sclerosis in the Altai Territory. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):52–58.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-52-58>

Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание центральной нервной системы, в основе которого лежат дизиммунно-нейродегенеративные процессы. Заболевание развивается в основном в молодом возрасте и проявляется рассеянной очаговой неврологической симптоматикой в виде нарушения зрения, двигательных функций (вследствие парезов), координации и равновесия, когнитивным снижением, а также дисфункцией мочевого пузыря и кишечника. РС остается одним из самых неблагоприятных хронических заболеваний нервной системы, при котором раньше или позже, но неизбежно наступает тяжелая инвалидизация больных [1–4]. Этиология РС до настоящего времени неизвестна. Установлено, что весомый вклад в развитие этого мультифакторного заболевания вносят генетическая предрасположенность и экологические причины [5, 6]. Увеличение распространенности РС в последние годы, рост прямых и косвенных затрат на его лечение определяют необходимость поиска путей первичной профилактики и новых подходов к терапии этого заболевания [7, 8].

Решение этих задач тесно связано как с раскрытием механизмов хронизации и прогрессирования РС, так и с установлением особенностей распространенности, клинических проявлений и течения РС в разных регионах и этнических группах [9]. Как известно, регионы России различаются генотипом населения, геологическими и климатическими условиями, основными профилями хозяйственной деятельности. С учетом этих различий изучение эпидемиологических особенностей и местных генетических и средовых факторов риска развития РС необходимо в разных регионах России.

Цель исследования – выявление потенциальных экологических факторов риска РС в Алтайском крае.

Пациенты и методы. Исследование экологических факторов риска РС проводили методом «случай–контроль» с использованием анкеты, разработанной кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского государственного исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова на основе рекомендаций Международной рабочей группы при Норвежской академии наук и письменности [10, 11]. Были сформированы две группы добровольцев, родившихся и проживающих в Алтайском крае: группа из 200 больных РС (основная) и группа из 200 лиц, не страдающих РС (контрольная). Диагностику РС проводили по критериям Макдональда [12]. Основная и контрольная группы были стандартизированы по возрасту (средний возраст 35,0±10,2 и 34,8±12,4 года соответственно; $p>0,05$) и соотношению мужчин и женщин (в обеих группах 27 : 73). Все участники исследования – фенотипически европеоиды, этнически идентифицировали себя как русские. Средняя длительность заболевания РС составила 8,6±6,8 года, инвалидизация по общепринятой расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) – 3,3±1,7 балла. Преобладал ремиттирующий тип течения РС, реже встречались вторично-прогрессирующий и первично-прогрессирующий типы (76; 21 и 3% соответственно). Полученную при анкетировании информацию о перенесенных и имеющихся заболеваниях верифицировали по амбулаторным картам и выпискам из историй болезни. Методом анкетного опроса оценивали также возможную связь РС с антропогенными факторами: химическими, биологическими, электромагнитными и радиоактивными. Химические факторы учитывали как потенци-

ально влияющие при наличии на территории проживания металлургических, нефтеперерабатывающих предприятий, предприятий по производству строительных материалов, железобетонных конструкций, теплоэлектроцентрали, аэропорта. В качестве возможных биологических факторов риска РС рассматривали проживание вблизи животноводческих предприятий, пищевых комбинатов. Для оценки влияния на развитие РС электромагнитного излучения учитывали расположение в местах постоянного проживания спутниковых антенн сотовой связи, линий высоковольтных передач, электростанций. Связь РС с радиоактивным излучением исследовали по наличию в местах постоянного проживания потенциальных источников радиоактивного воздействия (испытательный полигон). Для анализа антропогенных факторов риска РС использовали данные анкеты-опросника, которая включала перечень соответствующих объектов – предприятий, сооружений и т. п. Участники исследования должны были выбрать те объекты, которые находились в радиусе 5 км от места их постоянного проживания.

Статистический анализ данных выполнен в программе Statistica v. 6.0 методами описательной статистики, сравнения числовых данных двух независимых выборок по U-критерию Манна–Уитни, анализа таблиц сопряженности (критерий χ^2 и точный критерий Фишера). Связи между переменными оценивали по коэффициенту корреляции tau-Кендала (τ). Для проверки гипотез о наличии ассоциации внешних факторов с развитием РС рассчитывали величину отношения шансов (ОШ), используя логистический регрессионный анализ. Результаты представлены в виде среднего арифметического (M) с указанием среднеквадратического отклонения (SD) или 95% доверительного интервала (ДИ). Для всех использованных статистических критериев принят критический уровень значимости $p<0,05$.

Результаты. На 1.01. 2018 г. в Алтайском крае зарегистрировано 1322 больных РС, из них мужчин – 438 (33,1%), женщин – 884 (66,9%). Распространенность РС составила 56,1 зарегистрированного случая заболевания на 100 тыс. населения (стандартизированный показатель – 40,55 на 100 тыс.). Установлено, что в городах края этот показатель значимо выше, чем в сельских районах (46,6±9,6 и 25,4±1,2 на 100 тыс. населения соответственно; $p=0,003$). Такое различие может быть обусловлено влиянием экологически неблагоприятных антропогенных факторов на территории городов. Распространенность РС в Алтайском крае неравномерна: имеются районы, в которых она превышает 60 на 100 тыс. населения – Целинный (75,4), Мамонтовский (74,3), Новичинский (60,9), Славгородский (60,7), и районы, в которых этот показатель менее 10 на 100 тыс. населения – Немецкий национальный район (9,8), Быстроистокский (8,1), Чарышский (7,4), Крутихинский (7,2), Бурлинский (6,7), Егорьевский (6,3), Советский (5,6), Хабарский (5,2).

Учитывая широкие колебания распространенности РС в отдельных территориях Алтайского края (12 городов и 60 сельских районов), мы проанализировали связь развития РС с климатическими и географическими особенностями этих регионов.

Не найдено ассоциации распространенности заболевания с природными зонами (лесостепь, степь, предгорье, горы), характером почв (дерново-подзолистая, черноземы), а также с климатом (резко континентальный, континен-

Таблица 1. *Относительный риск развития РС в зависимости от антропогенных факторов на территории проживания, n (%)*

Факторы	Основная группа (n=200)	Группа контроля (n=200)	ОШ, М (ДИ)	p
Химические	98 (49)	62 (31)	1,55 (0,73–3,31)	<0,001
Биологические	22 (11)	26 (13)	0,36 (0,14–0,93)	0,539
Электромагнитные	12 (6)	18 (9)	0,47 (0,31–0,70)	0,258
Радиоактивные	16 (8)	6 (3)	1,21 (0,66–2,21)	0,030

Таблица 2. *Относительный риск развития РС в зависимости от контакта с вредными химическими веществами, воздействия ионизирующего излучения и длительной работы с компьютером, n (%)*

Воздействие	Основная группа (n=200)	Группа контроля (n=200)	ОШ, М (ДИ)	p
Вредные химические вещества:				
не было	170 (85)	158 (79)	1,51 (0,90–2,52)	0,120
было до 15 лет	8 (4)	14 (7)	1,81 (0,74–4,41)	0,193
было после 15 лет	22 (11)	28 (14)	1,32 (0,73–2,39)	0,365
Ионизирующее излучение:				
не было	192 (96)	188 (94)	1,53 (0,61–3,83)	0,362
было до 15 лет	0	0	1,00 (0,02–0,65)	1,00
было после 15 лет	8 (4)	12 (6)	1,53 (0,61–3,83)	0,362
Длительная работа с компьютером:				
не было	178 (89)	168 (84)	1,54 (0,86–2,76)	0,145
было до 15 лет	0	0	1,00 (0,02–50,65)	1,00
было после 15 лет	22 (11)	32 (16)	1,54 (0,86–2,76)	0,145

тальный). Установлена положительная связь распространенности РС с наличием на территории залежей руд, богатых свинцом ($\tau=0,37$, $p=0,045$) и молибденом ($\tau=0,38$, $p=0,047$). Также обнаружена тенденция к положительной связи распространенности заболевания с залежами руд, содержащих цинк ($\tau=0,23$, $p=0,143$), и количеством водоемов ($\tau=0,26$, $p=0,071$).

Выявлена положительная связь распространенности РС с наличием на территории нефтеперерабатывающих и химических предприятий ($\tau=0,33$, $p=0,012$ и $\tau=0,55$, $p<0,01$ соответственно).

Важным представляется то, что в 20 административных единицах Алтайского края установлена наивысшая распространенность РС – от 40,4 до 75,4 на 100 тыс. населения. Именно в этих административных единицах, включающих 9 городов и 11 сельских районов, сосредоточено около 70% всех промышленных предприятий края. Там же находятся три из четырех территорий с документированными месторождениями руд, содержащих соединения молибдена и свинца.

Проведен анализ связи распространенности РС с радиационным воздействием в отдельных населенных пунктах Алтайского края вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне (1949 и 1962 гг.). Территориями, подвергшимися радиационному воздействию, считали районы Алтайского края, указанные в Постановлениях Правительства РФ № 1191 от 04.12.1995 г. и № 156-р от 08.02.2002 г. Не обнаружено связи радиационного воздействия вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне в 1949 и 1962 гг. с варьированием распространенности РС по территориям края ($\tau=0,10$, $p=0,246$).

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что высокая распространенность РС на отдельных территориях Алтайского края ассоциирована с такими их экологическими особенностями, как высокая промышленная нагрузка.

Выяснилось, что проживание вблизи (в радиусе 5 км) потенциальных источников радиоактивного воздействия и промышленных химических предприятий повышает риск развития РС (табл. 1). Следует отметить, что на химические предприятия как на неблагоприятный фактор в плане развития РС указывают и представленные нами данные о взаимосвязи распространенности РС с географическими особенностями административных единиц Алтайского края.

Не найдено связи между развитием РС и длительным воздействием бытовых, лекарственных (медицинских), сельскохозяйственных ядов, а также нефтепродуктов и растворителей. Необходимо отметить, что контакт с этими вредными химическими веществами, по данным опроса, имелся у 15% больных РС и у 21% лиц контрольной группы (табл. 2).

Для анализа влияния физических факторов внешней среды при опросе изучали два воздействия: длительная работа с компьютером (не менее 5 ч в день) и ионизирующее излучение. Не отмечалось статистически достоверных различий в частоте тех или иных вариантов ответов (см. табл. 2).

Проведен анализ влияния бытовых контактов с птицами и животными на частоту развития РС. Как видно из табл. 3, не найдено ассоциации между контактом больных РС с птицами и животными и риском развития заболевания.

В качестве фактора риска развития РС было оценено наличие в анамнезе инфекционных заболеваний, прежде всего вирусных. Не выявлено достоверных различий меж-

Таблица 3. *Относительный риск развития РС в зависимости от контакта с животными и птицами, n (%)*

Животные	Основная группа (n=200)	Группа контроля (n=200)	ОШ, М (ДИ)	p
Собаки	173 (86,5)	181 (90,5)	0,67 (0,36–1,25)	0,212
Кошки	178 (89,0)	172 (86,0)	1,32 (0,73–2,39)	0,365
Собаки и кошки	166 (83,0)	162 (81,0)	1,15 (0,69–1,91)	0,603
Птицы	93 (46,5)	104 (52,0)	0,80 (0,54–1,19)	0,272
Сельскохозяйственные животные	87 (43,5)	93 (46,5)	0,89 (0,60–1,31)	0,547

Таблица 4. *Относительный риск развития РС в зависимости от перенесенных инфекционных заболеваний, n (%)*

Инфекционные заболевания	Основная группа (n=200)	Группа контроля (n=200)	ОШ, М (ДИ)	p
Корь	28 (14)	32 (16)	1,17 (0,68–2,03)	0,576
Краснуха	12 (6)	20 (10)	1,74 (0,83–3,66)	0,144
Ветряная оспа	80 (40)	84 (42)	1,09 (0,73–1,16)	0,684
Эпидемический паротит	22 (11)	20 (10)	0,90 (0,47–1,70)	0,744
Коклюш	6 (3)	6 (3)	1,00 (0,32–3,15)	1,00
Герпес	4 (2)	2 (1)	0,49 (0,09–2,73)	0,420

Таблица 5. *Относительный риск развития РС в зависимости от перенесенной бактериальной инфекции, n (%)*

Бактериальная инфекция	Основная группа (n=200)	Группа контроля (n=200)	ОШ, М (ДИ)	p
Менингит	4 (2)	2 (1)	0,49 (0,09–2,73)	0,420
Пневмония	2 (1)	4 (2)	2,02 (0,37–11,16)	0,420
Цистит	2 (1)	2 (1)	1,00 (0,14–7,17)	1,00
Пиелонефрит	4 (2)	4 (2)	1,00 (0,25–4,06)	1,00
Хронический тонзиллит	22 (11)	32 (16)	1,54 (0,86–2,76)	0,145
Отит	4 (2)	6 (3)	1,52 (0,42–5,45)	0,525
Синусит	10 (5)	4 (2)	0,39 (0,12–1,26)	0,115

Таблица 6. *Относительный риск развития РС в зависимости от наличия в анамнезе вирусного гепатита, n (%)*

Вирусный гепатит	Основная группа (n=200)	Группа контроля (n=200)	ОШ, М (ДИ)	p
Гепатит А	10 (5)	6 (3)	0,59 (0,21–1,65)	0,313
Гепатит В	0	0	1,00 (0,02–50,65)	1,000
Гепатит С	2 (1)	0	0,20 (0,01–4,15)	0,297

ду группой контроля и группой больных РС по частоте в анамнезе таких детских инфекционных заболеваний, как корь, эпидемический паротит, краснуха, коклюш и ветряная оспа (табл. 4).

Также не обнаружено ассоциации РС в Алтайском крае с герпетической инфекцией, которая, как установлено, сопровождается пожизненным персистированием вируса в организме человека [13].

По данным опроса, не выявлено достоверной связи между развитием РС и наличием в анамнезе бактериальных инфекций различной локализации, таких как пневмония, менингит, цистит, пиелонефрит, отит, хронический тонзиллит и синусит (табл. 5).

Не установлено связи между вирусными гепатитами и развитием РС (табл. 6). Вероятно, нельзя отрицать возможность такой связи в других территориях с большей

распространенностью вирусных гепатитов, чем в Алтайском крае.

Обсуждение. Развитие РС как мультифакторного заболевания во многом определяется условиями окружающей среды в сочетании с генетической предрасположенностью [5, 6]. К наиболее вероятным факторам риска РС относят проживание в северных широтах, контакт с рядом токсических веществ, инфекции и др. [5]. Несмотря на многолетнее изучение, значение каждого из этих факторов, механизмы реализации их неблагоприятного влияния до конца не определены. Данные разных исследователей, касающиеся внешних факторов риска РС, весьма противоречивы. В значительной степени это связано как с использованием нестандартизированных методов получения информации, так и с особенностями спектра средовых факторов в генетически гетерогенных популяциях [10, 11]. В связи с этим в последние годы в России проводятся выявление и мониторинг потенциальных внешних факторов риска РС на различных территориях методом аналитической эпидемиологии «случай-контроль» с использованием специальной анкеты, разработанной под эгидой Министерства здравоохранения Российской Федерации на основе рекомендаций Международной рабочей группы по изучению этиологии РС [10, 11].

К настоящему времени получены и систематизированы результаты таких исследований РС в Москве, Томске, Новосибирске, Нижнем Новгороде, Ярославле, Уфе и некоторых других территориях России [5, 14].

По сравнению с этими результатами и методологически сопоставимыми данными зарубежных исследований анкетирование 200 больных РС и 200 добровольцев, родившихся и проживающих в Алтайском крае, а также анализ показателей распространенности и заболеваемости РС в административно-территориальных образованиях края показали не только сходство, но и особенности ассоциации повышенного риска РС с отдельными внешними факторами. Распространенность РС в Алтайском крае составила 56,1 случая заболевания на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель – 40,55 на 100 тыс.). По ранее опубликованным данным, распространенность РС в Алтайском крае в 1984 г. достигала 15,5 на 100 тыс. населения [15], в 2009 г. – 39,9 случая на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель – 36,9 на 100 тыс.) [16]. Таким образом, за последние 34 года в крае распространенность РС возросла примерно в 3,6 раза.

Как и при независимом обследовании ряда популяций в России (Ярославль, Татарстан, Волгоград, Тюмень, Ростов-на-Дону, Московская область, Башкирия) [5, 14], в Алтайском крае получены свидетельства неблагоприятного влияния на риск РС промышленных предприятий, находящихся вблизи населенных пунктов. При этом наиболее вероятной представляется связь РС с предприятиями нефтеперерабатывающей и химической промышленности. На это указывают, с одной стороны, положительная корреляция распространенности РС в административно-территориальных образованиях края с наличием таких предприятий, а с другой – выявленное при анкетировании повышение риска РС при длительном проживании в радиусе 5 км от химических предприятий. Это согласуется с более высокой распространенностью РС в городах Алтайского края, в которых сосредоточены промышленные предприятия, по сравнению с сельскими территориями.

Следует отметить, что с ухудшением экологической ситуации связывают повышение в 60–90-е годы прошлого века заболеваемости РС на острове Сардиния (Италия), в Западной Норвегии, Богемии (Чехия), регионах Саскачеван (Канада) и Ки Вест (США) [14]. Принимая во внимание полученные в Ярославле данные о связи объединенного экологического индекса (загрязнение воды, воздуха, почвы) с показателями распространенности и заболеваемости РС в различных районах города [14], можно полагать, что влияние промышленно-предприятий на экологическую ситуацию обусловлено комплексным воздействием различных веществ. Эти вещества, как представляется, необходимо идентифицировать в последующих специальных исследованиях.

Ориентиром для дальнейших исследований может служить и установленная положительная связь распространенности РС в Алтайском крае с наличием на территории проживания залежей руд, богатых свинцом и молибденом. На актуальность этих исследований указывают факты демиелинизации нервных волокон при хронической интоксикации свинцом, мышьяком, цинком, марганцем [14]. Необходимо подчеркнуть, что в связи с неполнотой данных о микроэлементном составе воды и почвы в отдельных административных образованиях Алтайского края была проанализирована зависимость распространенности РС от содержания ряда микроэлементов только в пяти районах (Алейский, Рубцовский, Поспелихинский, Краснощековский, Шипуновский). При исследовании зависимости эпидемиологических показателей РС от содержания цинка, свинца, хрома, никеля и кадмия в воде и почве, по данным Л.М. Бурлаковой и соавт. [17], не найдено корреляции содержания этих микроэлементов с заболеваемостью и распространенностью РС.

В Алтайском крае не выявлено ассоциации риска развития РС от контакта с бытовыми, лекарственными (медитационными), сельскохозяйственными ядами, а также нефтепродуктами и органическими растворителями. Это не согласуется с немногочисленными данными о связи заболеваемости РС с наличием длительного хронического контакта с красками и органическими растворителями [11]. Такое несогласование может объясняться особенностью профессионального состава обследованной выборки и/или популяции Алтайского края.

С учетом общепринятой гипотезы об участии, триггерной роли различных инфекционных агентов, прежде всего вирусов, в развитии РС [14, 18] была оценена связь перенесенных вирусных и бактериальных инфекций с риском этого заболевания в Алтайском крае. Полученные данные об отсутствии ассоциации детских инфекционных заболеваний, а также герпес-вирусной инфекции, вирусных гепатитов с РС совпадают с результатами ряда других исследований, проведенных в России и за рубежом [11, 14].

Способность некоторых антигенов бактерий, особенно стафилококков и стрептококков, неспецифически стимулировать аутоиммунные реакции легла в основу повышенного интереса к роли бактериальной инфекции в этиологии РС. Имеются сообщения о том, что больные РС в детстве достоверно чаще болели тяжелым хроническим тонзиллитом и/или перенесли тонзиллэктомии [14, 19]. В Алтайском крае не выявлено связи между развитием РС и наличием в анамнезе хронического тонзиллита или синусита, а также бактериальных инфекций других локализаций (пневмония, менингит, цистит, пиелонефрит, отит). Сход-

ные результаты получены рядом отечественных и зарубежных исследователей [14, 19].

Данные анкетирования, проведенного в Алтайском крае, не подтверждают и предположение о том, что инфекционные агенты, вызывающие у домашних животных стерную форму инфекции, попадая в организм человека, могут выступать в роли триггерных факторов РС [18].

Отметим, что гипотеза о роли вируса кори в патогенезе РС была сформулирована в середине прошлого века на основании выявления в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у больных РС повышенного титра противокоревых антител [18]. Полагали, что инфектант может инициировать иммунное воспаление в центральной нервной системе, проявляющееся клинической манифестацией РС через много лет после кори. При этом в веществе мозга больных РС не были обнаружены ни вирус кори, ни коревые антигены [11]. Сомнения в отношении главенствующей роли вируса кори в возникновении РС поддерживаются также следующими фактами: на фоне снижения заболеваемости корью вследствие вакцинации во многих регионах России отмечалось возрастание заболеваемости РС [14]. В связи с этим участие вируса кори в генезе аутоиммунных реакций и процессов демиелинизации при РС, вероятно, требует уточнения.

В целом в настоящее время, несмотря на отсутствие убедительных доказательств роли какого-либо определенного инфекционного агента в этиопатогенезе РС, сохраняется интерес исследователей к выяснению механизмов сопряженности инфекций, иммунного воспаления и демиелинизации в центральной нервной системе. В последние годы все большее внимание специалистов привлекает связь РС с герпес-вирусами, в частности с вирусами простого герпеса, Эпштейна–Барр, герпеса-6А и *varicella zoster*. Обсуждается также роль реактивации герпес-вирусов при экзаксациях болезней. При этом высказывается мнение [13, 14, 19], разделяемое авторами настоящей статьи, о том, что логична оценка роли инфектанта в этиопатогенезе РС с учетом иммуногенетических особенностей больных, страдающих этим заболеванием. Доказан вклад полиморфизмов гена *HLA-DRB1* (*DRB1*15*, *DRB1*13*, реже других) в риск развития РС в различных популяциях [1, 19]. Поэтому актуальна прежде всего оценка сочетания этих полиморфизмов с различными инфекциями.

Нельзя исключить и то, что влияние инфектанта на развитие РС зависит от типа вируса, фенотипических осо-

бенностей бактерий одного и того же вида. Это может, по крайней мере, частично объяснять противоречивость данных эпидемиологических исследований инфекций как факторов риска РС.

Необходимо отметить, что значение внешних факторов риска РС определяется силой и длительностью их воздействия, а также их комбинацией с генетическими факторами. В контексте этой парадигмы очевидно, что данные о влиянии изученных экологических факторов на развитие РС, полученные в Алтайском крае, не могут быть распространены на другие популяции, для которых характерна иная нагрузка этими факторами.

Заключение. Анализ причин колебания распространенности РС на разных территориях Алтайского края позволил установить, что этот показатель положительно связан с месторождениями руд тяжелых металлов (свинца и молибдена), расположением химических и нефтеперерабатывающих предприятий, городской средой. Методом стандартизованного для России анкетирования [10, 11] установлено, что из множества потенциальных факторов риска РС значимыми для Алтайского края являются проживание в радиусе 5 км от потенциальных источников радиоактивного излучения, химических и нефтеперерабатывающих предприятий.

При анализе биотических и антропогенных экологических факторов установлено, что риск развития РС в Алтайском крае в экологических и эпидемиологических условиях до 2018 г. не ассоциируется с вирусными детскими инфекциями, герпетической инфекцией, хроническими бактериальными инфекциями носоглотки, сахарным диабетом, аллергическим статусом, контактом с бытовыми, сельскохозяйственными, металлическими и лекарственными (медицинскими) ядами, органическими растворителями и нефтепродуктами, контактом с домашними животными и птицами.

Результаты исследования позволяют рекомендовать пациентам, имеющим случаи РС среди кровных родственников, а также генетические факторы риска этого заболевания, представленные в наших предыдущих публикациях [20], избегать проживания в городах, в непосредственной близости от химических предприятий и потенциальных источников радиоактивного воздействия. Учитывая возможное изменение длительности и силы исследованных внешних воздействий, необходим их периодический мониторинг как факторов риска возникновения РС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(2): 92–106. [Boiko AN, Gusev EI. Modern algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on individual assessment of the patient's condition. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2): 92–106. (In Russ.)].
2. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):919–939. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.016. Epub 2016 Aug 18.
3. Boyko A, Smirnova N, Petrov S, Gusev E. Epidemiology of MS in Russia, a historical review. *Multiple Sclerosis & Demyelinating Diseases*. 2016;(1):13. doi:10.1186/s40893-016-0016-9.
4. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25–36. doi:10.1038/nrneurol.
5. Бойко АН, Завалишин ИА. Рассеянный склероз. В кн.: Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, Гехт АБ, редакторы. Неврология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 909–21. [Boiko AN, Zavalishin IA. Multiple sclerosis. In : Gusev EI, Kononov AN, Skvortsova VI, Gekht AB, editors. *Nevrologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Neurology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 909–21.]
6. Lauer K. Notes on the Epidemiology of Multiple Sclerosis, with Special Reference to Dietary Habits. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(3):3543–5.
7. Moccia M, Palladino R, Lanzillo R, et al. Healthcare Costs for Treating Relapsing Multiple Sclerosis and the Risk of Progression:

- A Retrospective Italian Cohort Study from 2001 to 2015. *PLoS One*. 2017 Jan 5;12(1):e0169489. doi: 10.1371/journal.pone.0169489. eCollection 2017..
8. Rieckmann P, Boyko A, Centonze D, et al. Achieving patient engagement in multiple sclerosis: A perspective from the multiple sclerosis in the 21-s Century Steering Group. *Multiple Sclerosis & Related Disorders*. 2015;4(3):202-218. doi:10.1016/j.msard.2015.02.005.
9. Малкова НА, Иерусалимский АП. Рассеянный склероз. Новосибирск: НГМУ; 2006. 198 с. [Malkova NA, Ierusalimskii AP. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Novosibirsk: NGMU; 2006. 198 p.]
10. Гусев ЕИ, Бойко АН, Завалишин ИА. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза: методические рекомендации МЗ РФ № 2003/82. Москва; 2003. 80 с. [Gusev EI, Boiko AN, Zavalishin IA. *Epidemiologicheskie issledovaniya rasseyannogo skleroza: metodicheskie rekomendatsii MZ RF № 2003/82* [Epidemiological studies of multiple sclerosis: guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation № 2003/82]. Moscow; 2003. 80 p.]
11. Riise T, Wolfson C. The epidemiologic study of exogenous factors in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*. 1997;49(Suppl. 2):1-84.
12. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
13. Ascherio A. Epstein-Barr virus in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2008 Mar;8(3):331-3. doi: 10.1586/14737175.8.3.331.
14. Гусев ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН. Рассеянный склероз. Москва: Реал Тайм; 2011. 528 с. [Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Real Taim; 2011. 528 p.]
15. Иерусалимский АП, Доронин БМ, Малкова НА и др. Эпидемиология рассеянного склероза в Сибири и на Дальнем Востоке (болезненность, заболеваемость). В кн.: Рассеянный склероз (эпидемиология, новые методы диагностики): материалы научно-практической конференции. Новосибирск: НГМИ; 1985. С. 3-5. [Ierusalimskii AP, Doronin BM, Malkova NA, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Siberia and the far East (morbidity). In: *Rasseyannyi skleroz (epidemiologiya, novye metody diagnostiki): materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Multiple sclerosis (epidemiology, new diagnostic methods): proceedings of the scientific-practical conference]. Novosibirsk: NGMI; 1985. S. 3-5.]
16. Смагина ИВ, Личенко ЮН, Федянин АС, Ельчанинова СА. Эпидемиология рассеянного склероза в Алтайском крае. Неврологический журн. 2010; 15(1):24-7. [Smagina IV, Lichenko YuN, Fedyanin AS, El'chaninova SA. Epidemiology of multiple sclerosis in Altai region. *Nevrologicheskii zhurn*. 2010;15(1):24-7. (In Russ.)].
17. Бурлакова ЛМ, Антонова ОИ, Деев НГ и др. Экоотоксиканты в системе «почвы – растения – животные» (на примере отдельных зон Алтайского края). Барнаул: АГАУ; 2001. 236 с. [Burlakova LM, Antonova OI, Deev NG, et al. *Ekotoksikanty v sisteme «pochvy – rasteniya – zhivotnye» (na primere otdel'nykh zon Altaiskogo kraja)* [Ecotoxicants in the system "soil-plants-animals" (on the example of certain zones of the Altai region)]. Barnaul: AGAU; 2001. 236 p.]
18. Cook SD, Rohowsky-Kochan C, Bansil S. Evidence for multiple sclerosis as an infectious disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995;161:34-42.
19. Martyn CN, Coloquhoun I. Radiological evidence of sinus infection in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 Oct;54(10):925-6.
20. Смагина ИВ, Ельчанинова СА, Золовкина АГ и др. Генетические факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;(5):42-5. [Smagina IV, El'chaninova SA, Zolovkina AG, et al. Genetic risk factors for multiple sclerosis in Altai region population. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;(5):42-5. (In Russ.)].

Поступила 30.05.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.