



ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ВОЗДЕЙСТВИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ КАК ОДИН ИЗ НИХ

И. Бострум¹, Т. Ризе^{2,3}, К. Бьёрневик^{2,3}, К.-М. Мур^{2,3},
М. Паглиатти^{2,4}, К. Вольфзон⁵, А.-М. Ландблом^{1,6}

¹Университет Линчёпинга, Швеция, SE-581 83, г. Линчёпинг

²Университет Бергена, Норвегия, 5020, г. Берген, Калфарвейен, 31

³Норвежский центр изучения рассеянного склероза, Университетская больница Хаукеланда, Норвегия, 5020, г. Берген, 7804

⁴Университет Феррары, Италия, 44121, г. Феррара, Виа Людовико Ариосто, 35

⁵Центр здоровья Университета Мак-Гилла, Канада, QC H4A 3J1, Монреаль, Первис Холл, 1020

⁶Университет Упсалы, Швеция, г. Упсала, 752 36

Результаты, полученные в предыдущих исследованиях, посвященных взаимосвязи между воздействием органических растворителей и риском развития рассеянного склероза, не всегда согласуются друг с другом.

Изучена взаимосвязь между воздействием органических растворителей и риском развития рассеянного склероза, а также возможные взаимоотношения между воздействием органических растворителей и курением, инфекционным мононуклеозом и количеством витамина D в организме.

Данное исследование является частью международного исследования «случай – контроль», посвященного влиянию внешних факторов на развитие рассеянного склероза. В исследовании приняли участие две популяционные выборки в Швеции и Норвегии, первая из которых состояла из 1197 пациентов, страдающих рассеянным склерозом («случай»), а вторая включала 2361 здорового человека («контроль»), случайным образом подобранных из баз данных населения и соответствующих «случаям» по полу и возрасту. Мы определяли, какому воздействию органических растворителей участники подвергались в прошлом; болели ли они когда-либо инфекционным мононуклеозом; насколько активный образ жизни они вели и проводили ли время на свежем воздухе (витамин D), а также их отношение к курению. Взаимосвязь между заболеванием и воздействием оценивалась по ОШ с 95%-ным доверительным интервалом (95%-ный ДИ) с помощью логистической регрессии.

Было установлено, что воздействие органических растворителей связано с повышенным риском развития МС, ОШ 1,51 (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 1,19–1,90, $p = 0,001$); скорректированное ОШ составило 1,36 (95%-ный ДИ: 1,05–1,75, $p = 0,020$). Скорректированные ОШ для различных комбинаций факторов, включающих воздействие растворителей и другие факторы риска, такие, как курение, инфекционный мононуклеоз и недостаток витамина D, выявили повышенный риск рассеянного склероза. Повышенный риск этого заболевания, связанный с воздействием органических растворителей, не был выявлен для лиц, заявивших о ранее перенесенном инфекционном мононуклеозе, ОШ 1,03 (95%-ный ДИ: 0,48–2,19).

Повышенный риск, как кажется, наблюдается только для случаев сочетания курения с низким статусом витамина D.

Ключевые слова: рассеянный склероз, факторы риска, органические растворители, курение, инфекционный мононуклеоз, витамин D.

Существует несколько внешних факторов, которые увеличивают риск развития рассеянного склероза (РС): вирус Эпштейна – Барр (ЭБВ), курение [1], низкий уровень витамина D [2] и воздей-

ствии солнечного света, ожирение [3]. Воздействие органических растворителей тоже изучалось учеными с точки зрения возможности вызывать РС, но результаты подобных исследований были в опреде-

© Бострум И., Ризе Т., Бьёрневик К., Мур К.-М., Паглиатти М., Вольфзон К., Ландблом А.-М., 2019

Бострум Ингер – кандидат медицинских наук, научный сотрудник подразделения неврологии отдела клинической и экспериментальной медицины (e-mail: inger.bostrom@liu.se).

Ризе Тронд – профессор отдела общего здравоохранения и первичного медицинского обслуживания (e-mail: trond.riise@uib.no).

Бьёрневик Кьетил – кандидат медицинских наук, профессор отдела общего здравоохранения и первичного медицинского обслуживания (e-mail: kjetil.bjornevik@uib.no).

Мур Кьелл-Мортен – профессор отдела клинической медицины (e-mail: kjell-morten.myhr@uib.no).

Паглиатти Маура – доцент отдела биомедицинских и специализированных хирургических исследований, секция клинической неврологии (e-mail: maura.pugliatti@unife.it).

Вольфзон Кристина – профессор отдела эпидемиологии, биостатистики и профессиональной гигиены (e-mail: christina.wolfson@mcgill.ca).

Ландтблом Анна-Мария – профессор отделения неврологии (e-mail: anne-marie.landtblom@neuro.uu.se).

ленной степени противоречивы. Вероятно, для некоторых факторов риска существует определенный временной интервал, при котором организм уязвим для воздействия. Например, для вируса Эпштейна – Барр интервалом является период после детского возраста, а для ожирения – подростковый возраст [4].

Исследования, посвященные воздействию растворителей, начали проводиться очень давно, с наблюдений Амадуччи над сапожниками во Флоренции. В конечном итоге был выполнен ряд исследований «случай – контроль», и в большом числе подобных работ отношение шансов было равно примерно 2. U. Flodin et al. [5] и A.M. Landtblom et al. [6] в своих исследованиях «случай – контроль» выявили повышенный риск развития РС для мужчин вследствие производственного воздействия растворителей, особенно в совокупности со сваркой.

Метаанализ тринадцати небольших исследований, проведенный в 1996 г., выявил взаимосвязь между органическими растворителями и РС в 10 из них, причем риск РС был в два раза выше для людей, подвергающихся воздействию органических растворителей. A.M. Landtblom et al. [7] также попытались выяснить, существуют ли какие-либо клинические или радиологические различия между пациентами с РС, подвергавшимися воздействию органических растворителей, и пациентами, у которых не было контактов с подобными веществами. Они обнаружили, что между двумя группами не было никаких клинических различий, но среди тех пациентов, кто подвергался воздействию органических растворителей, с помощью МРТ было выявлено значительно большее число лиц с гипointенсивностью подкорковых ядер, чем среди тех, кто не контактировал с ними, хотя подобные явления в подкорковых ядрах наблюдались и среди интактных пациентов.

A.M. Landtblom et al. [8] сравнили пациентов с РС, подвергавшихся воздействию органических растворителей, и тех, кто не подвергался подобному воздействию, с целью выяснить, присутствуют ли различия в их метаболизме, связанном с органическими растворителями. Они изучили наличие пациентов со слабым метаболизмом GSTM1 и CYP2D6 в двух группах, но не обнаружили никаких различий между ними [9]. Исследование, проведенное с помощью значительной базы данных о производственном воздействии на мужчин в период с 1970 по 1980 г., не выявило никаких взаимосвязей между РС и воздействием органических растворителей на рабочем месте [10]. Недавнее исследование, проведенное по методу «случай – контроль» также не выявило зависимости РС от воздействия органических растворителей [11].

Исследование, проведенное С. Barragan-Martinez et al. [12] в 2012 г., было посвящено взаимосвязи между органическими растворителями и аутоиммунными заболеваниями. Они обнаружили взаимосвязь между воздействием органических веществ и первичным системным васкулитом, системным

склерозом и рассеянным склерозом. Они изучили 15 исследований РС и воздействия различных органических растворителей. Половина этих исследований была также включена в обзор, проведенный A.M. Landtblom et al. в 1996 г. С. Barragan-Martinez et al. обнаружили незначительный, но значимо повышенный риск развития РС после воздействия органических растворителей, отношение шансов было равно 1,53 (95%-ный ДИ: 1,03–2,29).

Так как многие анестезирующие средства связаны с органическими растворителями, и трихлорэтилен в прошлом использовался как анестезирующее средство [13], ученые пытались определить, существует ли взаимосвязь между экспозицией анестезирующих средств и повышенным риском РС. В 1988 г. Noseworthy сообщил о двух пациентах, отравившихся трихлорэтиленом, которым первоначально был ошибочно поставлен диагноз РС вследствие похожих симптомов. У обоих пациентов результаты МРТ были вполне удовлетворительны, и клиническая картина не в полной мере указывала на РС [14]. Обширное исследование, объектом которого были моряки, подверженные воздействию три- и тетрахлорэтилена в питьевой воде в период с 1975 по 1985 г., не выявило никакой взаимосвязи с РС. Уровни трихлорэтилена были ниже, чем обнаруженные уровни воздействия в промышленности в тот же самый период, кроме того, период воздействия был довольно коротким [15].

С одной стороны, A.M. Landtblom et al. [16] отметили тенденцию более высокой кумулятивной заболеваемости РС среди медсестер-анестезисток по сравнению с учителями, но данные были значимы в период 1990–2000 гг., и обнаруженный незначительный риск был почти в два раза выше среди медсестер-анестезисток, чем среди других медсестер. С другой стороны, E. Stenager et al. [17] не смогли обнаружить повышенный риск РС для медсестер-анестезисток по сравнению с ожидаемой заболеваемостью в сопоставимой группе населения. Это не удалось и A.K. Hedstrom et al. [18] в более позднем исследовании, в котором они также рассматривали медсестер как отдельную группу, подвергшуюся воздействию в период до 1985 г.

В недавно опубликованной статье A.K. Hedstrom et al. [19] был описан значительно повышенный риск РС, вызванный воздействием органических растворителей, ОШ 1,5 (95%-ный ДИ 1,2–1,8). Они также проанализировали ОШ для различных комбинаций генетических факторов риска (DRB1*15 и HLA-A*02), курения и воздействия органических растворителей. ОШ, равное 30,3, было обнаружено для пациентов с HLA-DRB1*15 и недостатком HLA-A*02, подвергавшихся воздействию органических растворителей, и к тому же курящих. Однако следует заметить, что число случаев и контролей было очень незначительным – 40 относительно 5.

Цель исследования – проанализировать риск РС после воздействия органических растворителей

и возможное взаимодействие между воздействием растворителей и курением, воздействием растворителей и ЭБВ, воздействием растворителей и витамином D.

Материалы и методы. *План исследования.* Исследование является частью Международного исследования «случай – контроль», посвященного влиянию внешних факторов на развитие рассеянного склероза. Целью данного международного исследования является изучение влияния экспозиции факторов риска, внешних воздействий и образа жизни в раннем детском возрасте на заболеваемость РС и выявление возможных различий в уровнях риска для разных популяционных групп с помощью традиционных методик. Оно проводится на определенных географических территориях в Европе (Норвегия, Италия, Сербия и Швеция) и в Канаде. Структура и методы исследования изложены в работе S. Magalhaes et al. [20].

Объект исследования и территория. Данное исследование было осуществлено с помощью участников из Швеции и Норвегии в возрасте 18 лет и старше. «Случаи» были отобраны из баз данных по пациентам с РС. Для каждого «случая» методом случайной выборки из баз данных населения были подобраны четыре «контроля», соответствующие ему по полу и возрасту в каждом регионе исследования. Доля лиц, согласившихся принять участие в исследовании, составила 68 и 70 % в группе «случаи» для Швеции и Норвегии соответственно. Доля лиц, давших согласие на участие в группе «контроли», была сходна в Швеции и Норвегии (37 и 36 %).

Воздействие. Информация о воздействии была собрана с помощью созданного нами оригинального опросника. Он включал 10 вопросов о возможной производственной экспозиции: машинное масло, смазочно-охлаждающая жидкость, формовочное масло, гидравлическое масло, турбинное масло, асфальт, буровой раствор, сырая нефть, анестезирующие газы и органические растворители (например, растворители, трихлорэтилен, бензин-растворитель, толуол, стирол, ксилол и подобные вещества). Предложенные варианты ответов были «Нет», «Не знаю» и «Да». Опрашиваемые сообщали, в каком возрасте они впервые подвергались воздействию, в течение какого периода времени и вследствие выполнения какого рода работ возникло данное воздействие.

Статус курильщика был оценен по следующим категориям: «Был опытный» и «Никогда не курил», возраст начала курения, общий стаж курения в годах и количество сигарет, выкуриваемых ежедневно в разных возрастных группах между 11 и 30 годами.

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр, оценивалась по наличию инфекционного мононуклеоза (ИМ) в анамнезе. Опрашиваемые отвечали «Да», «Нет» и «Не помню». Они также указывали возраст, в котором обнаруживалось заболевание.

Для определения статуса витамина D использовались вопросы о времени, проведенном вне помеще-

ния: опрашиваемые, разделенные на разные возрастные группы, отвечали «Мало (1)», «Средне (2)», «Очень много (3)», «Почти все время (4)».

Статистический анализ. Взаимосвязь между заболеванием и воздействием оценивалась по ОШ с 95%-ным доверительным интервалом (95%-ный ДИ) с помощью логистической регрессии.

Всем «контролям» был случайным образом назначен индексный возраст, основанный на распределении возраста возникновения заболевания в группе «случаи».

Контакт с растворителями или определенные поведенческие тенденции, которые возникли после того, как был диагностирован РС, или в возрасте старше индексного, не рассматривались как экспозиция факторов риска. Период экспозиции для растворителей, курения и ИМ должен был начаться до того момента, когда пациенту был поставлен диагноз РС. Все анализы были скорректированы на возраст и пол.

Чтобы учесть время, активно проведенное вне помещения в течение всего подросткового периода, были использованы возрастные интервалы «16–18», так как в предыдущих исследованиях, посвященных РС, было показано, что именно в этом периоде риск возникновения РС наиболее велик. Были добавлены значения оригинальных переменных (от 1 до 4), и новые переменные выглядели следующим образом: «В помещении» (от 1 до 2) и «Вне помещения» (от 3 до 4).

Результаты и их обсуждение. Всего в исследовании проанализированы ответы 3558 человек, из них 1197 – «случаи» и 2361 – «контроль».

На вопросы о профессиональной деятельности, связанной с органическими растворителями, ответили 3457 участников (97,2 %). Ответ «Да» выбрали 408 человек, ответ «Нет» – 2926, ответ «Не знаю» – 123 человека, а 101 участник пропустили этот вопрос. Среди тех участников, что сообщили о контакте с органическими растворителями на своем рабочем месте, было больше мужчин, чем женщин.

Всего на вопрос о курении ответил 3461 человек (97,3 %), «Да» – 1879, «Нет» – 1582, 97 участников пропустили этот вопрос.

3447 участников опроса (96,9 %) ответили на вопрос о ИМ: «Да» – 403, «Нет» – 2872, «Не помню» – 172; 111 опрошенных не ответили на вопрос. 3463 участников активно проводили время вне помещения (97,3 %).

Как показали данные, собранные в Швеции и Норвегии, воздействие органических растворителей было связано с РС. ОШ для риска РС составило 1,51 (95%-ный ДИ: 1,19–1,90, $p = 0,001$, в пересчете с учетом ИМ, курения и времени, проведенного в помещении (фиктивная переменная для оценки низкого уровня витамина D), ОШ было равно 1,36 (95%-ный ДИ: 1,05–1,75, $p = 0,020$). Для мужчин ОШ равнялось 1,42 (95%-ный ДИ: 1,00–2,02, $p = 0,050$), для женщин – 1,24 (95%-ный ДИ: 0,85–1,82, $p = 0,267$).

Таблица 1

Скорректированное отношение шансов для риска РС для различного сочетания воздействия органических растворителей, курения, инфекционного мононуклеоза (ИМ) и витамина D

Параметр	Случаи, абс. (%)	Контроли, абс. (%)	ОШ (95%-ный ДИ)	<i>p</i>
Обе страны				
Нет – растворители, Нет – курение	356 (33,5)	1041 (48,7)	1,00 (референтный уровень)	
Да – растворители, Нет – курение	38 (3,6)	98 (4,6)	1,12 (0,75–1,67)	0,582
Нет – растворители, Да – курение	560 (52,6)	896 (41,9)	1,91 (1,63–2,25)	0,000
Да – растворители, Да – курение	110 (10,3)	103 (4,8)	3,21 (2,36–4,36)	0,000
Нет – растворители, Нет – ИМ	725 (72,1)	1689 (83,7)	1,00 (референтный уровень)	
Да – растворители, Нет – ИМ	116 (11,5)	172 (8,5)	1,49 (1,15–1,94)	0,003
Нет – растворители, Да – ИМ	149 (14,8)	142 (6,0)	2,35 (1,83–3,02)	0,000
Да – растворители, Да – ИМ	16 (1,6)	16 (0,7)	2,17 (1,08–4,39)	0,030
Нет – растворители, высокий уровень витамина D	432 (39,5)	987 (46,0)	1,00 (референтный уровень)	
Да – растворители, высокий уровень витамина D	72 (6,6)	140 (6,5)	1,12 (0,82–1,53)	0,486
Нет – растворители, низкий уровень витамина D	511 (46,7)	955 (44,5)	1,26 (1,07–1,47)	0,005
Да – растворители, низкий уровень витамина D	79 (7,2)	62 (2,9)	2,87 (2,02–4,10)	0,000

Таблица 2

Взаимосвязь между курением, инфекционным мононуклеозом, уровнем витамина D и риском рассеянного склероза в разрезе страт каждой экспозиции

Данные	ОШ (95%-ный ДИ) для РС для участников, контактировавших с органическими растворителями					
	Некурящие	Курящие	Не было ИМ	Перенесенный ИМ	Вне помещения (высокий витамин D)	В помещении (низкий витамин D)
<i>p</i>	1,17	1,62	1,48	1,03	1,11	2,31
	0,453	0,002	0,004	0,945	0,526	0,000

Расчет ОШ, связанного с различными сочетаниями воздействия растворителей и курения, воздействия растворителей и ИМ, воздействия растворителей и времени проведенного вне помещения (витамин D), выявил повышенный риск РС. Для сочетания воздействия растворителей и курения, воздействия растворителей и низкого уровня витамина D были рассчитаны ОШ 3,2 (95%-ный ДИ 2,36–4,36, $p = 0,000$) и ОШ 2,87 (95%-ный ДИ 2,02–4,10, $p = 0,000$) соответственно (табл. 1).

Табл. 2 показывает последствия взаимодействия между факторами риска с учетом оценки эффекта, произведенного каждой из трех переменных экспозиции (курение, инфекционный мононуклеоз (ИМ), уровень витамина D) на экспозицию органическими растворителями. Оценка сочетания с курением и низким уровнем витамина D выявила значимо повышенный риск. Значимо повышенный риск был выявлен также для тех участников опроса, кто заявил об отсутствии ИМ в своем анамнезе.

В нашем анализе было 154 случая взаимодействия с органическими растворителями; 100 участников дали пояснения, в рамках какой профессиональной деятельности это произошло. Чаще всего подобный контакт возникал в процессе окраски автомобилей, в работе механиков, во время лабораторных исследований, в типографиях, в работе парикмахеров и художников.

Вызывает интерес возможность рассмотреть механизмы, которые, вероятно, связаны с эффектами, производимыми воздействием органических растворителей на риск РС. В качестве фактора, вызывающего повышенный риск, предполагается влияние на гемэнцефалический барьер, что, возможно, приводит к проникновению иммунокомпетентных клеток в центральную нервную систему. Вследствие того, что воздействие органических растворителей выглядит особенно губительным для курящих людей, следует внимательно изучить локальное воспаление, вызванное пристрастием к курению как обязательную переменную, еще более увеличивающую риск РС.

В скандинавских странах контакт с органическими растворителями в наши дни возникает довольно редко вследствие более строгих гигиенических требований. Наше исследование в большей степени касается ретро-периода, а его участники, в основном, люди старшего возраста. Однако в других странах мира экспозиция органическими растворителями до сих пор является серьезной проблемой здравоохранения. Кроме того, наше исследование может помочь лучше понять механизмы патогенеза РС.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Negative interaction between smoking and EBV in the risk of multiple sclerosis: The EnvIMS study / K. Bjørnevik, T. Riise, I. Bostrom, I. Casetta, M. Cortese, E. Granieri, T. Holmøy, M.T. Kampman [et al.] // *Mult. Scler.* – 2017. – Vol. 23, № 7. – P. 1018–1024. DOI: 10.1177/1352458516671028
2. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study / K. Bjørnevik, T. Riise, I. Casetta, J. Drulovic, E. Granieri, T. Holmøy, M.T. Kampman, A.M. Landtblom [et al.] // *Mult. Scler.* – 2014. – Vol. 20, № 8. – P. 1042–1049. DOI: 10.1177/1352458513513968
3. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: The EnvIMS study / K. Wesnes, T. Riise, I. Casetta, J. Drulovic, E. Granieri, T. Holmøy, M.T. Kampman, A.M. Landtblom [et al.] // *Mult. Scler.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 388–395. DOI: 10.1177/1352458514546785
4. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis // *Nature.* – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 25–36. DOI: 10.1038/nrneuro.2016.187
5. Multiple sclerosis, solvents and pets / U. Flodin, B. Soderfeldt, H. Noorlind-Brage, M. Fredriksson, O. Axelson // *Arch Neurol.* – 1988. – Vol. 45, № 6. – P. 620–623. DOI: 10.1001/archneur.1988.00520300038015
6. Multiple sclerosis and exposure to solvent, ionizing radiation and animals / A.M. Landtblom, U. Flodin, M. Karlsson, S. Palhagen, O. Axelson, B. Soderfeldt // *Scand. J. Work. Environ. Health.* – 1993. – Vol. 19, № 6. – P. 399–404.
7. Organic solvents and multiple sclerosis: a synthesis of the current evidence / A.M. Landtblom, U. Flodin, B. Soderfeldt, C. Wolfson, O. Axelson // *Epidemiology.* – 1996. – Vol. 7, № 4. – P. 429–433.
8. Hypointensity in T2-weighted images of the basal ganglia in solvent-exposed patients with multiple sclerosis: clinical, MRI and CSF characteristics / A.M. Landtblom, K.A. Thuomas, L. Sjoqvist, U. Flodin, F.H. Nyland, B. Soderfeldt // *Neurol. Sci.* – 2003. – Vol. 24, № 1. – P. 2–9. DOI: 10.1007/s100720300014
9. Multiple sclerosis and exposure to organic solvents, investigated by genetic polymorphisms of the GSTM1 and CYP2D6 enzyme systems / A.-M. Landtblom, M. Wastenson, A. Ahmadi, P. Soderkvist // *Neurol. Sci.* – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 248–251. DOI: 10.1007/s10072-003-0148-5
10. Mortensen J.T., Bronnum-Hansen H., Rasmussen K. Multiple sclerosis and organic solvents // *Epidemiology.* – 1998. – Vol. 9, № 2. – P. 168–171.
11. Heavy metals, organic solvents and multiple sclerosis: an exploratory look at gene-environment interactions / M.D. Napier, C. Poole, G.A. Statten, A. Ashley-Koch, R.A. Marrie, D.M. Williamson // *Arch. Environ. Occup. Health.* – 2016. – Vol. 71, № 1. – P. 26–34. DOI: 10.1080/19338244.2014.937381
12. Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis / C. Barragan-Martinez, C.A. Speck-Hernandez, G. Montoya-Ortiz, R.D. Mantilla, J.-M. Anaya, A. Rojas-Villarraga // *PLoS ONE.* – Vol. 7, № 12. – P. e51506. DOI: 10.1371/journal.pone.0051506
13. Flodin U., Landtblom A.-M., Axelson O. Multiple sclerosis in nurse anaesthetics // *Occup. Environ. Med.* – 2003. – Vol. 60, № 1. – P. 66–68. DOI: 10.1136/oem.60.1.66
14. Noseworthy J.H. Trichlorethylene poisoning mimicking multiple sclerosis // *Le journal Canadien des sciences neurologiques.* – 1988. – Vol. 15, № 1. – P. 87–88.
15. Evaluation of mortality among marines and navy personnel exposed to contaminated drinking water at USMC base Camp Lejeune: a retrospective cohort study [Электронный ресурс] / F.J. Bove, P.Z. Ruckart, M. Maslia, T.C. Larson // *Environmental Health.* – 2014. – URL: <http://www.ehjournal.net/content/13/1/10> (дата обращения: 03.05.2019) DOI: 10.1186/1476-069X-13-10
16. The risk for multiple sclerosis in female nurse anaesthetists: a register based study / A.M. Landtblom, M. Tondel, P. Hjalmarsson, U. Flodin, O. Axelson // *Occup. Environ. Med.* – 2006. – Vol. 63. – P. 387–389. DOI: 10.1136/oem.2005.024604
17. Stenager E., Bronnum-Hansen H., Koch-Henriksen N. Risk of multiple sclerosis in nurse anaesthetists // *Multiple sclerosis.* – 2003. – Vol. 9, № 4. – P. 427–428. DOI: 10.1191/1352458503ms941xx
18. Exposure to anaesthetic agents does not affect multiple sclerosis risk / A.K. Hedstrom, J. Hillert, T. Olsson, L. Alfredsson // *European Journal of Neurology.* – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 735–739. DOI: 10.1111/ene.12098
19. Organic solvents and MS susceptibility, Interaction with MS risk HLA genes / A.K. Hedstrom, O. Hossjer, M. Katsoulis, I. Kockum, T. Olsson, L. Alfredsson // *Neurology.* – 2018. – Vol. 91, № 5. – P. e455–e462. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005906
20. The EnvIMS study: Design and methodology of an international case-control study of environmental risk factors in multiple sclerosis / S. Magalhaes, M. Pugliatti, I. Casetta, J. Drulovic, E. Granieri, T. Holmøy, M.T. Kampman, A.M. Landtblom [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2015. – Vol. 44, № 3. – P. 173–181. DOI: 10.1159/000381779

Внешние факторы риска рассеянного склероза и воздействие органических растворителей как один из них / И. Бострум, Т. Ризе, К. Бьёрневик, К.-М. Мур, М. Паглиатти, С. Вольфзон, А.-М. Ландблом // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 60–66. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.07

ENVIRONMENTAL FACTORS IN MULTIPLE SCLEROSIS, FOCUSING EXPOSURE TO ORGANIC SOLVENTS

I. Boström¹, T. Riise^{2,3}, K. Bjørnevik^{2,3}, K.-M. Myhr^{2,3},
M. Pugliatti^{2,4}, C. Wolfson⁵, A.-M. Landtblom^{1,6}

¹University of Linköping, Linköping, SE-581 83, Sweden

²University of Bergen, 31, Kalfarveien, 5020, Bergen, Norway

³The Norwegian Multiple Sclerosis Competence Center, Haukeland University Hospital, 5020, Bergen, 7804, Norway

⁴University of Ferrara, Via Ludovico Ariosto 35, 44121 Ferrara, Italy

⁵Research Institute of the McGill University Health Centre, Purvis Hall, 1020 Pine Avenue West Montreal, QC, Canada

⁶Uppsala University, 751 85 Uppsala, Sweden

Results obtained in previous studies on the relationship between exposure to organic solvents and risk of multiple sclerosis are not entirely consistent.

The aim of this study was to investigate the relationship between exposure to organic solvents and risk of multiple sclerosis and possible interactions between exposure to solvents and smoking; exposure to solvents and infectious mononucleosis; exposure to solvents and D-vitamin.

The case-control study on Environmental Factors In Multiple Sclerosis (EnvIMS) was used. We examined two samples, the first one made up of 1.197 MS patients, and the second one, 2.361 healthy controls from Sweden and Norway; both groups were matching in terms of their sex and age. We examined their exposure to organic solvents prior to the study; we also examined whether they had suffered from infectious mononucleosis, their outdoor activity (D-vitamin) and smoking status. The relationships between exposure to solvents and other risk factors were estimated as odds ratios (ORs) with 95 % confidence interval (95 % CI) using logistic regression.

Exposure to organic solvents was found to be associated with an increased MS risk, OR 1.51 (95 % confidence interval (CI): 1.19–1.90; $p = 0.001$), adjusted OR was 1.36 (95 % CI: 1.05–1.75; $p = 0.020$). Adjusted ORs for different combinations including exposure to solvents and other risk factors such as smoking, infectious mononucleosis and D-vitamin showed an increased risk of MS. Among those who reported infectious mononucleosis there was no increased risk associated with exposure to solvents, OR 1.03 (95 % CI: 0.48–2.19).

The increased risk seems to be present only in individuals with unfavorable smoking status and low D-vitamin status.

Keywords: multiple sclerosis, risk factors, organic solvent, smoking, infectious mononucleosis, D-vitamin.

References

1. Bjørnevik K., Riise T., Bostrom I., Casetta I., Cortese M., Granieri E., Holmøy T., Kampman M.T. [et al.]. Negative interaction between smoking and EBV in the risk of multiple sclerosis: The EnvIMS study. *Mult. Scler.*, 2017, vol. 23, no. 7, pp. 1018–1024. DOI: 10.1177/1352458516671028
2. Bjørnevik K., Riise T., Casetta I., Drulovic J., Granieri E., Holmøy T., Kampman M.T., Landtblom A.M. [et al.]. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Mult. Scler.*, 2014, vol. 20, no. 8, pp. 1042–1049. DOI: 10.1177/1352458513513968
3. Wesnes K., Riise T., Casetta I., Drulovic J., Granieri E., Holmøy T., Kampman M.T., Landtblom A.M. [et al.]. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Mult. Scler.*, 2015, vol. 21, no. 4, pp. 388–395. DOI: 10.1177/1352458514546785
4. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature*, 2017, vol. 13, no. 1, pp. 25–36. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.187

© Boström I., Riise T., Bjørnevik K., Myhr K.-M., Pugliatti M., Wolfson C., Landtblom A.-M., 2019

Inger Boström – PhD, Post doc, Division of Neurology, Department of Clinical and Experimental Medicine (e-mail: inger.bostrom@liu.se).

Trond Riise – Prof, Department of Global Public Health and Primary Care (e-mail: trond.riise@uib.no).

Kjetil Bjørnevik – PhD, Department of Global Public Health and Primary Care (e-mail: kjetil.bjornevik@uib.no).

Kjell-Morten Myhr – Prof, The Kristian Gerhard Jebsen Centre for MS-research, Department of Clinical Medicine (e-mail: kjell-morten.myhr@uib.no).

Maura Pugliatti – Ass Prof, Department of Biomedical and Specialty Surgical Science, Section of Clinical Neurology (e-mail: maura.pugliatti@unife.it).

Christina Wolfson – Prof, Department of Epidemiology and Biostatistics and Occupational Health (e-mail: christina.wolfson@mcgill.ca).

Anne-Marie Landtblom – Prof, Department of Neuroscience/Neurology (e-mail: anne-marie.landtblom@neuro.uu.se).

5. Flodin U., Soderfeldt B., Noorlind-Brage H., Fredriksson M., Axelson O. Multiple sclerosis, solvents and pets. *Arch Neurol.*, 1988, vol. 45, no. 6, pp. 620–623. DOI: 10.1001/archneur.1988.00520300038015
6. Landtblom A.M., Flodin U., Karlsson M., Palhagen S., Axelson O., Soderfeldt B. Multiple sclerosis and exposure to solvent, ionizing radiation and animals. *Scand J. Work Environ Health*, 1993, vol. 19, no. 6, pp. 399–404.
7. Landtblom A.-M., Flodin U., Soderfeldt B., Wolfson C., Axelson O. Organic solvents and multiple sclerosis: a synthesis of the current evidence. *Epidemiology*, 1996, vol. 7, no. 4, pp. 429–433.
8. Landtblom A.M., Thuomas K.A., Sjoqvist L., Flodin U., Nyland F.H., Soderfeldt B. Hypointensity in T2-weighted images of the basal ganglia in solvent-exposed patients with multiple sclerosis: clinical, MRI and CSF characteristics. *Neurol. Sci.*, 2003, vol. 24, no. 1, pp. 2–9. DOI: 10.1007/s100720300014
9. Landtblom A.-M., Wastenson M., Ahmadi A., Soderkvist P. Multiple sclerosis and exposure to organic solvents, investigated by genetic polymorphisms of the GSTM1 and CYP2D6 enzyme systems. *Neurol. Sci.*, 2003, vol. 24, no. 4, pp. 248–251. DOI: 10.1007/s10072-003-0148-5
10. Mortensen J.T., Bronnum-Hansen H., Rasmussen K. Multiple sclerosis and organic solvents. *Epidemiology*, 1998, vol. 9, no. 2, pp. 168–171.
11. Napier M.D., Poole C., Statten G.A., Ashley-Koch A., Marrie R.A., Williamson D.M. Heavy metals, organic solvents and multiple sclerosis: an exploratory look at gene-environment interactions. *Arch. Environ. Occup. Health*, 2016, vol. 71, no. 1, pp. 26–34. DOI: 10.1080/19338244.2014.937381
12. Barragan-Martinez C., Speck-Hernandez C.A., Montoya-Ortiz G., Mantilla R.D., Anaya J.-M., Rojas-Villarraga A. Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, vol. 7, no. 12, pp. e51506. DOI: 10.1371/journal.pone.0051506
13. Flodin U., Landtblom A.-M., Axelson O. Multiple sclerosis in nurse anesthetics. *Occup. Environ. Med.*, 2003, vol. 60, no. 1, pp. 66–68. DOI: 10.1136/oem.60.1.66
14. Noseworthy J.H. Trichlorethylene poisoning mimicking multiple sclerosis. *Le journal Canadien des sciences neurologiques*, 1988, vol. 15, no. 1, pp. 87–88.
15. Bove F.J., Ruckart P.Z., Maslia M., Larson T.C. Evaluation of mortality among marines and navy personnel exposed to contaminated drinking water at USMC base Camp Lejeune: a retrospective cohort study. *Environmental Health*, 2014, vol. 13, 10 p. Available at: <http://www.ehjournal.net/content/13/1/10> (03.05.2019) DOI: 10.1186/1476-069X-13-10
16. Landtblom A.-M., Tondel M., Hjalmarsson P., Flodin U., Axelson O. The risk for multiple sclerosis in female nurse anaesthetists: a register based study. *Occup. Environ. Med.*, 2006, vol. 63, pp. 387–389. DOI: 10.1136/oem.2005.024604
17. Stenager E., Bronnum-Hansen H., Koch-Henriksen N. Risk of multiple sclerosis in nurse anaesthetists. *Multiple sclerosis*, 2003, vol. 9, no. 4, pp. 427–428. DOI: 10.1191/1352458503ms941xx
18. Hedstrom A.K., Hillert J., Olsson T., Alfredsson L. Exposure to anaesthetic agents does not affect multiple sclerosis risk. *European Journal of Neurology*, 2013, vol. 20, no. 5, pp. 735–739. DOI: 10.1111/ene.12098
19. Hedstrom A.K., Hossjer O., Katsoulis M., Kockum I., Olsson T., Alfredsson L. Organic solvents and MS susceptibility, Interaction with MS risk HLA genes. *Neurology*, 2018, vol. 91, no. 5, pp. e455–e462. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005906
20. Magalhaes S., Pugliatti M., Casetta I., Drulovic J., Granieri E., Holmøy T., Kampman M.T., Landtblom A.M. [et al.]. The EnvIMS study: Design and methodology of an international case-control study of environmental risk factors in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 2015, vol. 44, no. 3, pp. 173–181. DOI: 10.1159/000381779

Boström I., Riise T., Björnevik K., Myhr K.-M., Pugliatti M., Wolfson C., Landtblom A.-M. Environmental factors in multiple sclerosis, focusing exposure to organic solvents. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 60–66. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.07.eng

Получена: 17.06.2019

Принята: 26.07.2019

Опубликована: 30.09.2019