

4. Неврология / под ред. М. Самуэльса; пер с англ. М.: Практика, 1997. 640 с.

5. Николенко В. Н., Фомкина О. А., Неклюдов Ю. А., Алексеев Ю. Д. Морфобиомеханические закономерности строения средней мозговой артерии взрослых людей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 1. С. 9–14.

6. Гребень Н. Ф. Психологические тесты для психологов, педагогов, специалистов по работе с персоналом. Минск: Букмастер, 2012. 480 с.

7. Александровский Ю. А. Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение. М., 2004. 242 с.

Translit

1. Markin S. P. Vosstanovitel'noe lechenie bol'nyh, perenessih insul't. M., 2009. 126 s.

2. Kadykov A. S., Shahparonova N. V. Sosudistye zabolevaniya golovnogogo mozga: spravochnik. M.: Miklosh, 2006. 191 s.

3. Insul't: klin. ruk-vo / M. G. Hennerici, Zh. Boguslavski, R. L. Sakko; per s angl.; pod obshh. red. chl.-kor. RAMN V. I. Skvorcovoj. 2-e izd. M.: MEDpress-inform, 2008. 224 s.

4. Nevrologija / pod red. M. Samujel'sa; per s angl. M.: Praktika, 1997. 640 s.

5. Nikolenko V. N., Fomkina O. A., Nekljudov Ju. A., Aleks eev Ju. D. Morfobiomehanicheskie zakonomernosti stroenija srednej mozgovoj arterii vzroslyh ljudej // Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. 2012. T. 8, № 1. S. 9–14.

6. Greben' N. F. Psihologicheskie testy dlja psihologov, pedagogov, specialistov po rabote s personalom. Minsk: Bukmaster, 2012. 480 s.

7. Aleksandrovskij Ju. A. Psihicheskie rasstrojstva v obshhemeditsinskoj praktike i ih lechenie. M., 2004. 242 s.

УДК 616.831./832–092: [613.165.6:612.015.6:577.161.22]:616053 [3873] [332.05] (470.57) Оригинальная статья

СЕЗОННОСТЬ РОЖДЕНИЙ БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Р. В. Магжанов — Башкирский ГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики, профессор, доктор медицинских наук; **Л. Р. Шарафутдинова** — Башкирский ГМУ Минздрава России, аспирант кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики; **К. З. Бахтиярова** — Башкирский ГМУ Минздрава России, профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики, доктор медицинских наук.

SEASONAL PATTERN TO MULTIPLE SCLEROSIS IN NEWBORNS IN BASHKORTOSTAN

R. V. Magzhanov — Bashkiria State Medical University, Head of Department of Neurology with Courses of Neurosurgery and Medical Genetics, Professor, Doctor of Medical Science; **L. R. Sharafutdinova** — Bashkiria State Medical University, Department of Neurology with Courses of Neurosurgery and Medical Genetics, Post-graduate; **K. Z. Bakhtiyarova** — Bashkiria State Medical University, Department of Neurology with Courses of Neurosurgery and Medical Genetics, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 3.09.2012 г.

Дата принятия в печать — 25.11.2013 г.

Магжанов Р. В., Шарафутдинова Л. Р., Бахтиярова К. З. Сезонность рождений больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 4. С. 697–699.

Цель: изучение сезонности рождений больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан (РБ) в сравнении с населением РБ. **Материал и методы.** Проанализированы месяцы рождения 1224 больных рассеянным склерозом (РС), состоящих на учете в Республиканском центре РС (г. Уфа). Данные пациентов сопоставлены с результатами рождаемости населения РБ в течение года. **Результаты.** Наибольшее число больных родились в мае (12%), а наименьшее – в ноябре (5,6%), декабре (4,4%), что достоверно отличается от частоты рождения в различные месяцы года жителей РБ ($p < 0,05$). **Заключение.** Подтверждены данные зарубежных исследователей о влиянии такого фактора внешней среды, как инсоляция во время внутриутробного развития, на развитие в дальнейшем рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, сезонность рождений, витамин D3.

Magzhanov R.V., Sharafutdinova L.R., Bakhtiyarova K.Z. Seasonal pattern to multiple sclerosis in newborns in bashkortostan // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 4. P. 697–699.

Research objective is to investigate the seasonal pattern to multiple sclerosis (MS) in newborns in the Republic of Bashkortostan (RB) depending on months of year in comparison with the RB population. **Materials.** Months of the birth of 1224 patients with MS republican have been analyzed in the center of the Republic of Bashkortostan (Ufa). The data of patients were compared to the data of birth rate in the RB within a year. **Results.** The majority of patients was born in May (12%), and the minimal amount of patients was determined in November (5.6%) and December (4.4%) that authentically differs from the rate of birth in various months of the year in the RB ($p < 0.05$). **Conclusion.** Data provided by foreign researchers concerning influence of such environmental factor as insolation on pre-natal development were confirmed in the work.

Key words: multiple sclerosis, birth seasonal pattern, vitamin D3.

Введение. Рассеянный склероз (РС) — мультифакториальное заболевание, связанное с генетической предрасположенностью и влиянием внешних воздействий, которые вызывают иммунологические сдвиги, приводящие к повреждению миелина в ЦНС. В качестве факторов риска рассматривают хрониче-

ские инфекции носоглотки, контакты с нефтепродуктами, проживание на экологически неблагоприятных территориях, особенно вблизи нефтеперерабатывающих и металлургических предприятий [1]. Сохраняющиеся трудности в понимании этиологии и патогенеза заболевания затрудняют эффективное лечение и реабилитацию больных РС.

Известно, что РС чаще встречается у людей, живущих дальше от экватора. На территориях с меньшим количеством солнечного света риск развития

Ответственный автор — Бахтиярова Клара Закиевна
Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.
Тел.: 89174043541
E-mail: bsmu-neuro@yandex.ru

РС высокий, что объясняется снижением выработки эндогенного и потребления экзогенного витамина D [1]. В 1974 г. P. Goldberg высказал предположение о недостатке ультрафиолетового (УФ) излучения, необходимого для эндогенного фотосинтеза витамина D₃, как о факторе риска развития РС [2]. Во время препубертатного развития центральной нервной системы (ЦНС) генетически предрасположенные индивидуумы могут нуждаться в большем количестве витамина D₃ для биосинтеза нормального миелина [3].

Цель: изучение сезонности рождений больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан (РБ) по месяцам года в сравнении с населением РБ.

Материал и методы. Исследование проводилось в Центре рассеянного склероза (РЦРС) Республики Башкортостан. Все пациенты подписали согласие на обработку персональных данных. Получено одобрение Экспертного комитета по биомедицинской этике ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» на проведение данного исследования. Изучены амбулаторные карты 1224 больных РС, состоящих на учете в РЦРС в 2008–2011 гг. Больным выставлен диагноз «РС» по критериям Мак-Дональда — 2005, всем проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и общие клинические исследования. Данные пациентов сопоставлены с результатами рождаемости населения РБ в течение года (2011) [4]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica версии 6.0 (StatSoft Inc., США). Качественные признаки были описаны абсолютными и относительными частотами (проценты). Оценка межгрупповых различий по качественным порядковым признакам проводилась с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса, с использованием таблиц сопряженности 2×2 . Для изучения взаимосвязи между двумя признаками применялся корреляционный анализ Спирмена. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Наибольшее число больных родились в мае (12%), а наименьшее — в ноябре (5,6%), декабре (4,4%) по сравнению с данными рождаемости населения РБ в течение года (2011) (критерий χ^2 с поправкой Йетса=16,4; $p < 0,01$ и критерий χ^2 с поправкой Йетса=20,5; $p < 0,01$) (таблица). Выявлена корреляция между численностью рождений в различные месяцы года у больных РС ($R = -0,762$; $p = 0,004$), у населения подобная зависимость не наблюдается ($R = 0,265$; $p = 0,403$).

Обсуждение. Полученные данные позволяют предполагать влияние факторов внешней среды, в частности количества солнечных дней в периоде внутриутробного развития, на возникновение в дальнейшем РС.

Когортные исследования месяцев рождения больных РС по сравнению с общим населением проведены в Швеции, Дании, Канаде и Великобритании [5, 6]. Метаанализ, включивший данные 151978 больных РС Европы и Канады, показал превышение риска РС для рожденных в апреле ($R = 1,05$, $p = 0,05$) и снижение его для рожденных в октябре ($R = 0,95$, $p = 0,04$) и ноябре ($R = 0,92$, $p = 0,05$) [7]. То есть повышенный риск РС выявлен у людей, получивших меньшее количество солнечных лучей в период внутриутробного развития. Эти данные сопоставимы с нашими результатами.

Эпидемиологическое исследование по сопоставлению распространенности РС в 6 регионах Австралии, уровня ультрафиолетового излучения (УФИ) в

Рождаемость больных РС и населения РБ по месяцам

Месяц	Больные РС (человек)	%	Население РБ (человек)	%
Январь	136	11	4068	8
Февраль	100	8	4049	8
Март	112	9	5160	9
Апрель	117	9	4285	8
Май	144*	12	4333	8
Июнь	111	9	4634	9
Июль	115	9	4630	9
Август	106	9	4604	9
Сентябрь	84	7	4349	8
Октябрь	77*	6	4090	8
Ноябрь	69*	6	4482	8
Декабрь	55*	5	4459	8
Итого	1226	100	53143	100

Примечание: * — $p < 0,05$.

крупных городах этих регионов и частоты возникновения меланомы показало, что негативная корреляция между уровнем УФИ и распространенностью РС значительно выше, чем положительная связь между уровнем УФИ и частотой возникновения злокачественной меланомы. Большее время пребывания на солнце в детском и раннем подростковом возрасте (6–15 лет) связано с меньшим риском заболевания РС. Кожный фенотип и низкое содержание мелатонина в коже ассоциировались с ранним началом РС [8].

На модели экспериментального аллергического энцефаломиелита показано, что введение витамина D снижает степень демиелинизации, а диета с высоким его содержанием оказывает миелинопротективное действие [9]. Обнаружено, что более чем у половины пациентов с длительностью РС, не превышающей 2 года, и даже при клинически изолированном синдроме имеются остепения и остеопороз. Одной из причин этого может служить феномен Ухтоффа, когда при нагревании, в том числе и на открытом солнце, возникает временное усиление симптомов, связанное с повышенной чувствительностью демиелинизированных волокон к нагреванию в результате нарушения электролитного баланса в них [10]. Помимо этого, показано, что низкий уровень витамина D ассоциирован с повышенным риском обострений — при содержании его в крови менее 50 нмоль/л риск их значительно возрастает. В связи с этим рекомендуется обязательное включение препаратов витамина D в лечение больных РС [11]. Влияние ультрафиолетового (УФ) облучения реализуется через дигидроксиолекальциферол — биологически активную форму витамина D₃, который не только принимает «классическое» участие в поддержании кальциевого обмена, но и обладает иммуномодулирующими свойствами [3]. Высокий уровень витамина D₃ в сыворотке крови уменьшает риск развития РС, а низкий, напротив, увеличивает [12].

Молекулярный механизм действия D-гормона заключается во взаимодействии в тканях со специфическими рецепторами, получившими название «витамин D-рецепторы» (VDR), которые обнаружены не только в классических органах — мишенях

для витамина D (кишечник, почки и скелет), но и в мозге, сердце, поджелудочной железе, а также в активированных Т- и В-лимфоцитах, коже и гонадах. Кроме того, D-гормон вызывает отчетливый иммуносупрессивный эффект, уменьшая пролиферацию активированных Т-лимфоцитов и клеток памяти, подавляя продукцию антител В-клетками и пассивный трансфер в центральную нервную систему (ЦНС) Th-1 клеток [13]. D-гормон способен ингибировать активацию Т-клеток (в том числе и в головном мозге) *in vivo* и *in vitro* и тормозить секрецию интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, фактора некроза опухоли (ФНО) и интерферон- γ в макрофагальных клетках, участвующих в патогенезе хронического аутоиммунного воспаления [14]. Кроме того, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ контролирует выделение нейротрофических факторов и экспрессию NO (оксида азота) — синтазы, оказывающих влияние на процессы биосинтеза миелина. Важной является также способность D-гормона значительно снижать экспрессию *HLA-DR* и *CD4*-антигена на антигенпредставляющих клетках (например, на макрофагах) в ЦНС [13].

Заключение. Закономерности развития РС, обнаруженные нами, сопоставимы с данными международных исследований, полученных на контингентах больных, проживающих в Северном полушарии в других географических и климатических условиях [5–7]. Подобное эпидемиологическое исследование проведено в РБ впервые, получены новые научные данные о частоте развития РС в зависимости от сезонности рождений больных с РС в РБ. Результаты нашего исследования также свидетельствуют о преобладании рождаемости больных рассеянным склерозом весной, в мае, и наименьшей рождаемости осенью по сравнению с месяцами рождения населения Республики Башкортостан. Это позволяет предполагать влияние такого фактора внешней среды, как уровень инсоляции в период внутриутробного развития и младенчества, на развитие в дальнейшем РС.

Конфликт интересов. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Описания объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского) нет.

Библиографический список

1. Рассеянный склероз / под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. М.: Реал Тайм, 2011. 528 с.
2. Goldberg P. Multiple Sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence. Part 1: Sunlight, dietary factors and epidemiology // Intern. J. Environmental Studies. 1974. Vol. 6. P. 19–27.
3. Lemure J.M. Immunomodulatory actions of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 // Steroid Biochem. Mol. Biol. 1995. Vol. 24. P. 599–602.
4. Оперативные итоги естественного движения населения Республики Башкортостан: стат. обзор, январь 2012 г. Уфа: Башкортостанстат, 2012. 10 с.
5. A timing of birth effect on multiple sclerosis clinical phenotypes / A.D. Sadovnic, P. Duquette, B. Herrera [et al.] // Neurology. 2007. Vol. 69 (1). P. 60–62.
6. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study / C. J. Willer, D.A. Dymont, A. D. Sadovnick [et al.] // BMJ. 2005, Jan. 15. № 330 (7483). P. 120.
7. Dobson R., Giovannoni G., Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude // J. Neurosurg Psychiatry. 2013, Apr. Vol. 4 (4). P. 427–432.
8. Past exposure to sun skin phenotype and risk of multiple sclerosis: case-control study / I.A. Van der Mei, A.L. Ponsonby, T. Dwyer [et al.] // BMJ. 2003. Vol. 9 (7410). P. 316–327.

9. Dietary vitamin D3 supplements reduce demyelination in the cuprizone model / S. Wergeland, O. Torkildsen, K. M. Myhr [et al.] // PLoS One. 2011. Vol. 6 (10). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

10. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? // Brain. 2010, Jul. Vol. 133 (7). P. 1869–1888.

11. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher exacerbation risk in multiple sclerosis / T.F. Runia, W.C. J. Hop, Y.B. De Rijke [et al.] //ECTRIMS. 2010. № 10 (10). P. 248.

12. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis / K.L. Munger, L.I. Levin, B.W. Hollis [et al.] // JAMA. 2006, Dec. 20. Vol. 296 (23). P. 2832–2838.

13. Хачанова Н.В., Шварц Г.Я., Демина Т.Л. Рассеянный склероз, остеопороз и витамин D // Неврологический журнал. 2006. № 4. С. 42–48.

14. Mahon B.D., Gordon S. A., Cruz J. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation // Neuroimmunol. 2003. Vol. 134 (1-2). P. 128–132.

Translit

1. Rassejannyj skleroz / pod red. E. I. Guseva, I. A. Zavalishina, A. N. Bojko. M.: Real Tajm, 2011. 528 s.

2. Goldberg P. Multiple Sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence. Part 1: Sunlight, dietary factors and epidemiology // Intern. J. Environmental Studies. 1974. Vol. 6. P. 19–27.

3. Lemure J.M. Immunomodulatory actions of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 // Steroid Biochem. Mol. Biol. 1995. Vol. 24. P. 599–602.

4. Operativnyye itogi estestvennogo dvizhenija naselenija Respubliki Bashkortostan: stat. obzor, janvar' 2012g. Ufa: Bashkortostanstat, 2012. 10 s.

5. A timing of birth effect on multiple sclerosis clinical phenotypes / A. D. Sadovnic, P. Duquette, B. Herrera [et al.] // Neurology. 2007. Vol. 69 (1). P. 60–62.

6. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study / C. J. Willer, D.A. Dymont, A. D. Sadovnick [et al.] // BMJ. 2005, Jan. 15. № 330 (7483). P. 120.

7. Dobson R., Giovannoni G., Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude // J. Neurosurg Psychiatry. 2013, Apr. Vol. 4 (4). P. 427–432.

8. Past exposure to sun skin phenotype and risk of multiple sclerosis: case-control study / I.A. Van der Mei, A.L. Ponsonby, T. Dwyer [et al.] // BMJ. 2003. Vol. 9 (7410). P. 316–327.

9. Dietary vitamin D3 supplements reduce demyelination in the cuprizone model / S. Wergeland, O. Torkildsen, K. M. Myhr [et al.] // PLoS One. 2011. Vol. 6 (10). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

10. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? // Brain. 2010, Jul. Vol. 133 (7). P. 1869–1888.

11. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher exacerbation risk in multiple sclerosis / T.F. Runia, W.C. J. Hop, Y.B. De Rijke [et al.] //ECTRIMS. 2010. № 10 (10). P. 248.

12. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis / K.L. Munger, L.I. Levin, B.W. Hollis [et al.] // JAMA. 2006, Dec. 20. Vol. 296 (23). P. 2832–2838.

13. Hachanova N.V., Shvarc G. Ja., Demina T.L. Rassejannyj skleroz, osteoporoz i vitamin D // Nevrologicheskij zhurnal. 2006. № 4. S. 42–48.

14. Mahon B.D., Gordon S. A., Cruz J. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation // Neuroimmunol. 2003. Vol. 134 (1-2). P. 128–132.