

Чуприна Г.М.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Аналіз впливу місяця народження на розвиток розсіяного склерозу в аспекті коморбідності

Резюме. Актуальність. Викликають зацікавлення повідомлення про вплив місяця народження (МН) на розвиток і перебіг розсіяного склерозу (РС). **Мета:** проаналізувати анамнестичні дані хворих на РС залежно від МН, сезону й місяця дебюту РС; уточнити зв'язки між МН і розвитком дебюту РС в аспекті коморбідності. **Матеріали та методи.** Обстежено 216 хворих на РС із різними формами перебігу, які були розподілені на 2 групи: без супутніх захворювань (БСЗ, $n = 109$) і з наявністю супутніх захворювань (НСЗ, $n = 107$). Проаналізовано розподіл хворих залежно від МН та сезону й місяця дебюту РС. **Результати.** З'ясовано, що найчастіше хворі на РС народжувались у травні — 56 (25,9 %) хворих загальної вибірки, 31 (29,0 %) — групи НСЗ і 25 (23,0 %) — групи БСЗ. Щодо місяця дебюту РС: в обстежених хворих найчастіше це був квітень (14,7 % хворих групи БСЗ і 21,5 % — групи НСЗ). **Висновки.** Прогностично несприятливим місяцем народження хворих на РС є травень і квітень, а за частотою дебюту РС — квітень.

Ключові слова: місяць народження; розсіяний склероз; коморбідність

Вступ

Згідно із сучасними науковими уявленнями про фактори ризику (ФР) розсіяного склерозу (РС), виникнення РС пов'язане з випадковим поєднанням виключно індивідуальних несприятливих зовнішніх і внутрішніх чинників. Відповідно до сучасних знань, до вагомих зовнішніх ФР слід віднести: регіон місця проживання (зони ризику), особливо в дитячому віці, інфікування вірусними й бактеріальними інфекціями, особливості харчування, рівень урбанізації та стресу, тоді як вагомі внутрішні ФР — наявність комплексу локусів генів HLA, що обумовлюють генетичну неспроможність імунорегуляції, статеві, вікові.

Усе більшу зацікавленість у науковців викликають повідомлення про вплив місяця народження (МН) на розвиток і перебіг РС, а також інших автоімунних захворювань (АІЗ): цукрового діабету 1-го типу, целіакії, автоімунних тиреоїдиту та артритів [3–9], хоча механізми цього впливу потребують подальшого вивчення. Зокрема, ризик РС може бути пов'язаний з МН через вплив інфекційних чинників та сезонної недостатності вітаміну D: зниження рівня ультрафіолетового опромінення в першому триместрі вагітності може бути тим фактором, що

підвищує автоімунну чутливість плода, про що свідчить можливість поєднання кількох АІЗ [5].

Відповідно до даних G.E. Krassas et al. (2007) [10], ритмічний рисунок МН з превалюванням народження в травні — серпні, схожий у хворих на РС та інші АІЗ, може підтверджувати гіпотезу про спільне походження всіх АІЗ, а саме роль сезонної вірусної інфекції, дефіциту вітаміну D і низького рівня сонячного опромінення як початкового тригера АІЗ у перинатальному періоді, з розвитком в подальшому специфічного пошкодження.

Наявність коморбідної патології (КМП) при РС, у тому числі й автоімунної, може створювати додаткові механізми порушення функціонування імунної системи, зриву її біологічних ритмів, формування й підтримання симптомів неврологічного дефіциту, створювати передумови для вибіркової стійкості окремих симптомів, недостатньої ефективності застосування медикаментозних схем лікування РС, сприяти прогресуванню захворювання. Тому позитивний вплив на функціонування гепатобіліарної системи, нирок, підшлункової залози, інтенсивність вегетативних, психоемоційних, цереброваскулярних порушень — вибіркового, цілеспрямованого і разом з тим інтегруючого впливу, здійснити який дають

можливість методи рефлексотерапії (РТ), без сумніву, буде сприяти як покращанню перебігу КМП, так і підвищенню ступеня курабельності специфічних для РС симптомів неврологічного дефіциту [10].

Мета дослідження: проаналізувати анамнестичні дані хворих на РС залежно від МН, сезону й місяця дебюту РС; уточнити зв'язки між МН і розвитком дебюту РС в аспекті коморбідності.

Матеріали та методи

Було обстежено 216 хворих на РС із різними формами перебігу, які проходили комплексне амбулаторне або стаціонарне лікування на клінічній базі кафедри неврології й рефлексотерапії НМАПО імені П.Л. Шупика в період з 2007 по 2016 р. Хворі на РС загальної вибірки були розподілені на 2 групи: без супутніх захворювань (БСЗ, n = 109) і з наявністю супутніх захворювань (НСЗ, n = 107). Було проаналізовано розподіл хворих залежно від МН та від сезону й місяця дебюту РС. Дебют РС визначався за часом появи перших симптомів і датою встановлення діагнозу РС неврологом.

Результати та обговорення

Після проведення аналізу щодо МН хворих на РС з'ясувалось, що найчастіше вони народжувались у травні — 56 (25,9 %) хворих загальної вибірки, 31 (29,0 %) — групи НСЗ і 25 (23,0 %) — групи БСЗ; на другому місці був квітень — 33 (15,3 %) хворих загальної вибірки, 18 (16,5 %) — групи БСЗ і 15 (14,0 %) — групи НСЗ; дещо менша частота МН припадала на листопад — 27 (12,5 %) хворих на РС загальної вибірки, 13 (11,9 %) — групи БСЗ і 14

(13,1 %) — групи НСЗ і грудень — 25 (11,6 %) хворих загальної вибірки, 14 (12,8 %) хворих групи БСЗ і 11 (10,3 %) — групи НСЗ. Народження хворих на РС в інші місяці було рівномірно нечастим (рис. 1).

Було з'ясовано, що найчастіше РС у хворих дебютував навесні — 78 (36,1 %) хворих загальної вибірки, 37 (34,0 %) — групи БСЗ і 41 (38,3 %) — групи НСЗ. Другим за частотою сезоном дебюту була осінь — 56 (25,9 %) хворих загальної вибірки, 30 (27,5 %) — групи БСЗ і 26 (24,3 %) — групи НСЗ. На третьому місці за частотою дебюту РС було літо — 47 (21,8 %) хворих загальної вибірки, 24 (22,0 %) — групи БСЗ і 23 (21,5 %) — групи НСЗ. Найменше випадків дебюту РС було зареєстровано взимку — 35 (16,2 %) хворих загальної вибірки, 18 (16,5 %) — групи БСЗ і 17 (15,9 %) — групи НСЗ.

Щодо місяця дебюту РС: в обстежених хворих найчастіше це були квітень (14,7 % хворих групи БСЗ і 21,5 % — групи НСЗ), жовтень (12,8 % хворих групи БСЗ і 11,2 % — групи НСЗ), березень (11,9 % хворих групи БСЗ і 11,2 % — групи НСЗ), листопад (10,1 % хворих групи БСЗ і 8,4 % — групи НСЗ), в інші місяці РС дебютував рівномірно рідше (рис. 2).

Порівняльний аналіз груп БСЗ і НСЗ стосовно частоти МН і частоти місяця дебюту проводився непараметричним методом якісного аналізу з використанням χ^2 критерію з поправкою Йейтса, він показав, що вірогідно частіше обстежені хворі на РС обох груп народжувались у травні ($p < 0,01$) і в квітні ($p < 0,05$) порівняно з іншими місяцями, з тенденцією до збільшення частоти МН у травні в пацієнтів групи НСЗ порівняно з групою БСЗ. Частота місяця

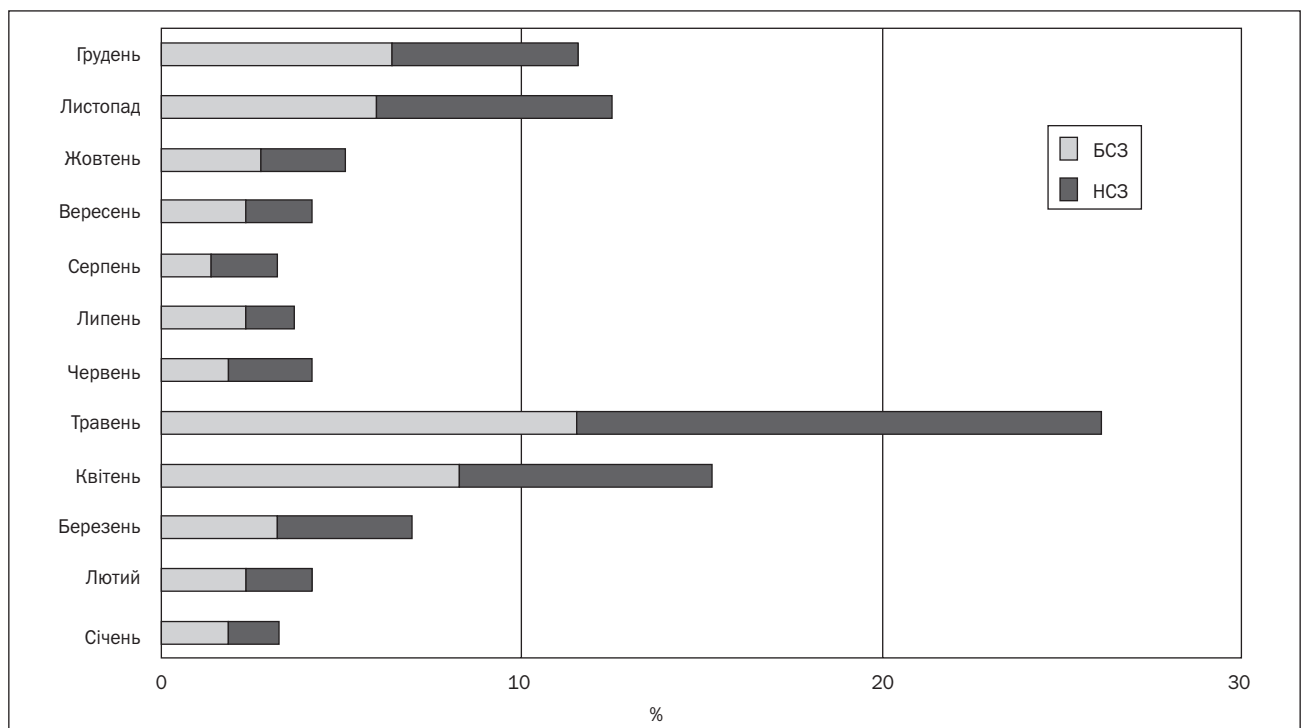


Рисунок 1. Розподіл обстежених хворих на РС згідно з місяцем народження

дебюту РС була вірогідно ($p < 0,05$) вищою в пацієнтів обох груп у квітні.

Отже, домінування у хворих на РС МН травня і квітня корелює з піком дебютів захворювання навесні. Домінування дебютів РС у квітні, березні і жовтні говорить про те, що найчастіше дебют РС у хворих виникає приблизно за місяць до дати їх народження, що обумовлено загальним різким зниженням резистентності в цей період, описаним у попередніх дослідженнях [1].

Проблема ритмічності біологічних процесів уже декілька десятиліть перебуває в центрі уваги вчених [1, 2]. Кожна людина легко помічає ритмічні зміни, що відбуваються в навколишньому середовищі: зміна сезонів, періодів доби, місячних фаз, припливи і відливи в океанах. В організмі людини також є свої ритми, більшість з яких люди навіть не помічають. Наприклад, це піки й спади гормональної активності, циклічні коливання температури тіла, добові коливання секреції травних ферментів, цикли швидкої й повільної активності мозку. Тобто організм має свій біологічний годинник, який є генетично запрограмованим продуктом еволюції, що дозволяє адаптуватися до змін навколишнього середовища. Біологічний годинник синхронізований із природними ритмами, наприклад, день і ніч збігаються з фазами сну й неспання, менструальний цикл у жінок пов'язаний з місячним календарем, навесні та влітку людина відчуває певний душевний підйом, а восени й взимку схильна до депресії.

У людському організмі можна розрізнити велику кількість ритмів, що взаємодіють між собою. Одні з цих ритмів залежать від інших ритмів, а останні, у свою чергу, можуть залежати від зовнішніх або внутрішніх впливів. Однак різні фактори, що діють на той чи інший ритм, діють з різною силою в часі, відповідно, і ритми можуть посилюватися й слабшати.

Наукова проблематика біологічного часу була вперше поставлена понад сто років тому засновником ембріології К. Бером, який тісно пов'язував час із процесами індивідуального розвитку організму на всіх його етапах, починаючи з ембріогенезу. Детальна розробка наукової концепції біологічного часу належить нашому земляку, академіку В.І. Вернадському, що визначав це поняття як «час, якому притаманна нерівномірність, пов'язаний з життєвими явищами, що відбуваються в просторі організму» [1].

Біологічний час є нерівномірним. Живі організми існують одночасно як індивідуальні об'єкти і як ланки складної системи, що й обумовлює багатовекторність біологічного часу: так, існують дані про тривалість індивідуальної хвилини [1, 2, 4], що залежить від часу доби (є найдовшою о 8 годині й найкоротшою о 20 годині, з різницею близько 25 %), віку (у молодих людей порівняно з літніми людьми є довшою на 20 %).

Принципи організації перебігу часу в біологічних системах були сформульовані в 1960 р. на міжнародному симпозиумі з біологічного часу в США Ф. Халбергом і К. Пітендреем [1]. Згідно із сучасними науковими даними, роль провідного пейсмейкера в організації циркадного періодизму належить супрахіазматичним ядрам гіпоталамуса та їх ендокринному посереднику — епіфізу, головна задача яких полягає в узгодженні між собою численних ритмів організму, а також координації їх і чинників зовнішнього середовища. Щодо питання генерації ритму пейсмейкером, то в організмі існує багато органів і систем, які генерують власний циркадний ритм (наприклад, серце, печінка, надниркові залози тощо), для їх ефективноної роботи потрібна система узгодження ритмів [1].

Згідно з уявленнями традиційної китайської медицини (ТКМ), роль такої координуючої системи в організмі відводиться системі нирок, що включає

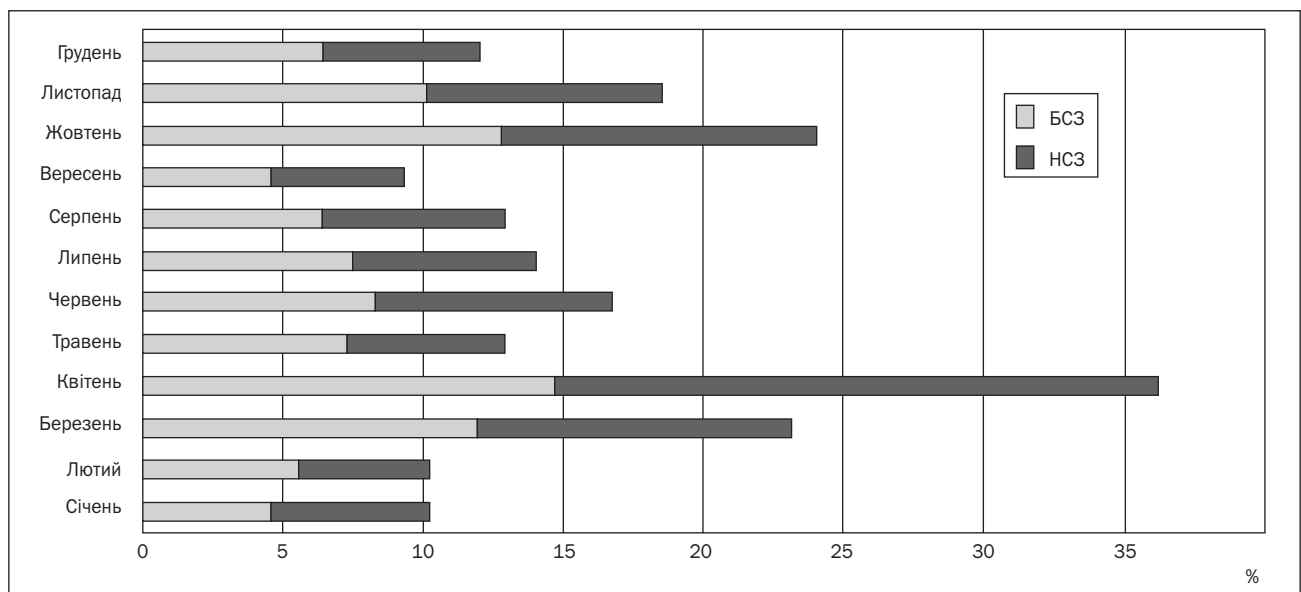


Рисунок 2. Розподіл обстежених хворих на РС згідно з місяцем дебюту

також структурно й функціонально наднирково-гіпоталамо-гіпофізарну систему [2].

Біологічний годинник регулюється внутрішнім, ендogenous джерелом ритмів, на який, безсумнівно, мають вплив екзогенні ритми, такі як зміна дня і ночі (сонячні), фази Місяця (місячні) і т.п. Екзогенні ритми своєю синхронізуючою дією визначають ритм ендogenousного циклу.

Ендogenousні ритми є біологічними годинами, що характеризують рід, а також індивідуума. Екзогенні ритми, що діють на ендogenousні, є синхронізаторами, роль яких полягає в постійному контролі біологічних годин, що дозволяє організму краще адаптуватися до зовнішнього середовища. Синхронізаторами в даному випадку є фізичні чинники навколишнього середовища, макрокосм, у якому знаходиться людина. Отже, ритми мікроскопічного ендogenousного джерела синхронізуються цим макрокосмом.

Слід відзначити, що ритм проявляється постійно в таких змінах, як, наприклад, екзогенні імунні інфекції внаслідок зміни функціонування імунної системи, але крім цих ритмів, існуючих дуже давно, є ритми, що виникли значно пізніше, тобто соціальні: ритм роботи, відпусток, моди, транспорту.

Застосування методів акупунктури, згідно з уявленнями ТКМ і сучасними науковими дослідженнями, проводиться, зокрема, з метою синхронізації порушених біоритмів з урахуванням їх закономірностей, обумовлених взаємодією людського організму з чинниками навколишнього середовища, що лежать в основі утворення ритмів (насамперед впливи сонячного й місячного періодизму).

З огляду на вищезазначене серед компонентів комплексного лікування хворих на РС в умовах неврологічної клініки окреме місце повинні посідати методи рефлексотерапії: вони можуть сприяти синхронізації порушених ритмів імунної системи та центральної нервової системи (ЦНС), підвищуючи рівень нейропластичності, від чого в кінцевому підсумку залежить рівень компенсації мозкових уражень і темпи розвитку дегенеративних змін у структурах головного й спинного мозку, збільшуючи якість життя хворих [2].

Методи РТ є інтегруючим методом лікування, здатним впливати як на центральні, так і на периферійні репаративні механізми ЦНС, як загальні, такі, що потенційно чинять загальну нейротрофічну дію та є засобами енергетичної нейрокорекції, підвищення адаптивного резерву (класична акупунктура, лазерна РТ, електро-РТ), так і локальні, що дозволяють за рахунок стимуляції функціонально неактивних нейронів відновити функції ураженої ділянки ЦНС за умов дії в проекції цієї ділянки (скальпова акупунктура) [10].

Інтегруюча роль методів РТ при РС також полягає і в можливості ефективного впливу як на основні фізичні інвалідизуючі симптоми захворювання (м'язова слабкість, спастичність, порушення координації рухів, сфінктерні розлади), так і на психо-

емоційні розлади (втома, депресія, когнітивні порушення, прояви стресу); як на прояви основного патологічного процесу, так і на покращання перебігу КМП (больові синдроми, порушення сну, остеохондроз, остеоартроз, патологія мозкового кровообігу і внутрішніх органів, АІЗ) за рахунок спільних патомеханізмів коморбідних захворювань і універсальних механізмів відновлення функцій, притаманних РТ-методам [10].

Враховуючи дані дослідження щодо домінування дебютів РС у обстежених хворих приблизно за місяць до дати їх народження, ми рекомендували хворим проходити курси нейропротекторної медикаментозної терапії (у хворих із прогресуючим перебігом РС) і превентивні курси РТ приблизно за два місяці до дати їх народження. Пацієнтам процедури РТ рекомендували проходити за розробленою власною оптимальною схемою:

— спочатку РТ застосовується щодня, курсом 7–10 процедур. Потім упродовж 3–4 тижнів РТ застосовується 2–3 рази на тиждень, далі упродовж 3–4 тижнів — один раз на тиждень;

— як тільки стан пацієнта стабілізується, процедури РТ проводять раз на 2–3 тижні впродовж тривалого часу, щоб запобігти загостренню РС і його прогресуванню;

— курсове РТ-лікування слід проводити 2–4 рази на рік залежно від стану пацієнта.

Найкраще проводити превентивні процедури РТ, спираючись на самопочуття пацієнта: як тільки з'являються перші ознаки погіршення самопочуття, слід провести 1–3 процедури РТ, щоб купірувати подібні симптоми. Хворих на РС слід навчити оцінювати своє самопочуття, щоб визначити, коли їх навантаження буде надмірним.

Критерії для проведення превентивних процедур РТ: сеанси РТ слід проводити тоді, коли хворі на РС перевтомлюються внаслідок тривалого чи надмірного короткотривалого фізичного або психоемоційного навантаження або коли вони астенозовані внаслідок перенесеного гострого інфекційного захворювання і симптоми РС стають більш вираженими на короткий час.

Висновки

Доведено, що прогностично несприятливим місяцем народження хворих на РС є травень ($p < 0,01$) і квітень ($p < 0,05$), а за частотою дебюту РС — квітень ($p < 0,05$). Запропонований підхід до ведення хворих на РС із застосуванням хронобіологічного методу дослідження дозволив удосконалити схему терапії (медикаментозної та немедикаментозної) та оптимізувати лікувальну тактику у хворих на РС із коморбідністю, призначаючи профілактичні курси лікування приблизно за два місяці до дати народження хворих.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. — М.: Триада-Х, 2000. — 488 с.
2. Хронобіологічний підхід до застосування лазеропунктури у хворих з хронічним порушенням мозкового кровообігу / Мачерет Є.Л., Чуприна Г.М., Коркушко О.О., Кулемзіна Т.В. // Буковинський медичний вісник. — 2002. — Т. 6, № 3–4. — С. 60–62.
3. Cendrowski W. Distortion of birth distribution in multiple sclerosis: relation to season, gender and residential province / W. Cendrowski // *Med. and Biolog. Sciences*. — 2012. — Vol. 26, № 3. — P. 39–44.
4. Fiddes B. Confounding in association studies: month of birth and multiple sclerosis [Електронний ресурс] / B. Fiddes, J. Wason, S. Sawcer // *J. Neurol.* — 2014. — Vol. 261, № 10. — P. 1851–1856. — Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4192561/>.
5. Higher relative risk for multiple sclerosis in a pediatric and adolescent diabetic population: analysis from DPV database / S. Bechtold, A. Blaschek, K. Raile [et al.] // *Diabetes care*. — 2014. — Vol. 37, № 1. — P. 96–101.
6. Multiple sclerosis in South America: month of birth in different latitudes does not seem to interfere with the prevalence or progression of the disease [Електронний ресурс] / Y. Dadalti Fragoso, T. Adoni, S.M. Garcia de Almeida [et al.] // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2013. — Vol. 71, № 9-A. — P. 573–579. — Режим доступу: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v71n9A/0004-282X-anp-71-09-573.pdf>.
7. Season of birth as a risk factor for multiple sclerosis in Brazil / J. Becker, D. Callegaro, M.A. Lana-Peixoto [et al.] // *Journ. of the Neurol. Sci.* — 2013. — Vol. 329. — P. 6–10.
8. Seasonality of birth of patients with juvenile idiopathic arthritis / Y. Berkun, H. Lewy, S. Padeh [et al.] // *Clin. and Experiment. Rheumatol.* — 2014. — P. 2–5.
9. Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differ from that in the general population / G.E. Krassas, K. Tziomalos, N. Pontikides [et al.] // *Eur. Journ. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 156. — P. 631–636.
10. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis [Електронний ресурс] / V. Yadav, C. Bever, J. Bowen [et al.] // *Neurology*. — 2014. — 82 (12). — P. 1083–1092. — Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962995/pdf/NEUROLOGY545665.pdf>.

Отримано 05.09.2017 ■

Чуприна Г.Н.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Анализ влияния месяца рождения на развитие рассеянного склероза в аспекте коморбидности

Резюме. Актуальность. Заинтересованность вызывают сообщения о влиянии месяца рождения (МР) на развитие и течение рассеянного склероза (РС). **Цель.** Проанализировать анамнестические данные больных РС в зависимости от МР, сезона и месяца дебюта РС; уточнить связи между МР и развитием дебюта РС в аспекте коморбидности. **Материалы и методы.** Обследовано 216 больных РС с различными формами течения, которые были разделены на 2 группы: без сопутствующих заболеваний (БСЗ, n = 109) и с наличием сопутствующих заболеваний (НСЗ, n = 107). Проанализировано распределение больных в зависимости

от МР и от сезона и месяца дебюта РС. **Результаты.** Установлено, что чаще всего больные РС рождались в мае — 56 (25,9%) больных общей выборки, 31 (29,0%) — группы НСЗ и 25 (23,0%) — группы БСЗ. Касательно месяца дебюта РС: у обследованных больных чаще всего это был апрель (14,7% больных группы БСЗ и 21,5% — группы НСЗ). **Выводы.** Прогностически неблагоприятным месяцем рождения больных РС являются май и апрель, а по частоте дебюта РС — апрель.

Ключевые слова: месяц рождения; рассеянный склероз; коморбидность

G.M. Chupryna

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The analysis on the influence of month of birth on the development of multiple sclerosis in terms of comorbidity

Abstract. Background. The interest is caused by reports about the month of birth (MB) impact on the development and course of multiple sclerosis (MS). The purpose is to analyze the anamnestic data of MS patients, depending on the MB, season and month of MS onset; to clarify the relationship between MB and the development of MS in terms of comorbidity. **Materials and methods.** 216 MS patients with various forms of course were examined and were divided into 2 groups: without concomitant diseases (n = 109) and with concomitant diseases (n = 107). The distribution of patients is analyzed depending on MB, the season

and month of MS onset. **Results.** It was found that most often MS patients were born in May — 56 (25.9 %) persons in the general group, 31 (29.0 %) — in the group with concomitant diseases and 25 (23.0 %) — in the group without concomitant diseases. As for the month of MS onset: most often, it was April (14.7 % of the patients of the group without concomitant diseases and 21.5 % of the group with concomitant diseases). **Conclusions.** The months prognostically unfavorable for the birth of MS patients are May and April, and in terms of the incidence of MS debut — April.

Keywords: month of birth; multiple sclerosis; comorbidity