

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Proshchenko Olga Mykolayivna / Прощенко Ольга Миколаївна

Bogomolets National Medical University / Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Ukraine, 01001, Kyiv, 13 Shevchenko Blvd. / Адреса: Україна, 01001, м. Київ, б-р Шевченка 13

Tel.: +380967177797 / Тел.: +380967177797

E-mail: proshchenko777@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article. / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 16.03.2023 / Стаття надійшла 16.03.2023 року
Accepted 24.08.2023 / Стаття прийнята до друку 24.08.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-264-271

UDC 616.832-004.21

Somilo O. V., Kalbus O. I.

SEASONAL CHARACTERISTICS OF RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS COURSE

Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

412@dmu.edu.ua

This study aimed to determine the seasonal features of the debut and clinical course of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

This study examined 105 patients with RRMS aged 18 to 49 years. A clinical and neurological examination was conducted, which included the collection of complaints, anamnesis of the disease (including clarification of the month of disease onset and last exacerbation, as well as the use of disease-modifying therapy), information about the patient's life, and a neurological examination with an EDSS score.

The study showed that most patients surveyed (23.8%) had their RRMS debut in March. The most common months for the first symptoms of the disease were March (23.8%), February (16.2%) and May (12.4%), indicating a tendency for the disease to debut in spring (41.0% overall). The frequency of exacerbations in the last year was 48.6% (95% CI 39.0 - 58.1) among all subjects. Most exacerbations were observed in spring (34.3%), with a peak in April (12.4%). Patients taking disease-modifying therapy had the lowest exacerbation rate of 8.5% (95% CI 0.53 - 16.49), while among those not taking such therapy, it was 81.0% (95% CI 70.95 - 91.12), exceeding ($p < 0.001$) the exacerbation rate in patients taking disease-modifying therapy by 72.5% (95% CI 55.3 - 83.5). There was also a statistically significant association between the month of diagnosis and the number of exacerbations in the last year ($r = 0.21$; $p = 0.032$).

According to the results obtained, most often, multiple sclerosis (MS) among patients in the general sample began to develop in the spring. At the same time, the diagnosis was made more often in autumn. It was found that a significantly higher frequency of exacerbations was observed in the spring months. Taking disease-modifying therapy substantially reduces the risk of exacerbations.

Key words: multiple sclerosis, seasonality, debut, exacerbation, course.

Connection of the publication with planned research works.

The study was performed within the framework of the research work "Clinical and pathogenetic and prognostic markers of nervous system disorders and optimization of diagnostic and therapeutic algorithms", state registration number 0122U201970.

Introduction.

Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) is one of the most mysterious and complicated neurological diseases of our time regarding management. Its chronic nature, adverse impact on patients' quality of life, and uncertainty about the aetiology and mechanisms of progression make RRMS a serious medical and scientific problem [1].

Understanding the characteristics of multiple sclerosis is important for timely diagnosis and selection of the optimal treatment approach. Understanding the poly-

morphism of disease manifestations can help develop more accurate diagnostic methods and more effective treatment strategies [1, 2].

It is worth noting that seasonality has proven to be an important factor in many chronic diseases, from cardiovascular to mental health. This is especially true for autoimmune diseases, where changes in the immune system may be associated with environmental changes [2, 3].

Recent studies have pointed to a correlation between the worsening of RRMS symptoms and seasonal factors such as UV radiation, vitamin D, and exposure to other meteorological and geographical changes [4-8]. Depending on the season, it may indicate the need for individualised treatment and diagnosis, but requires more in-depth study.

The aim of the study.

To determine the seasonal features of the debut and clinical course of RRMS.

Object and research methods.

The study included 105 patients with RRMS aged 18 to 49, including 74 women (70.5%) and 31 men (29.5%). The ratio of women to men in the study sample was 2.4:1.

Clinical and neurological examination included the collection of complaints, medical history (including clarification of the month of disease onset and the last exacerbation), lifestyle, and neurological examination with an assessment of the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Disease-modifying therapy (DMT) was assessed.

The study was conducted following the principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (amended in October 2013). Written informed consent was obtained from all patients who participated in the study.

The study results were processed using a personal computer with Microsoft Excel (Microsoft Office 2016 Professional Plus, Open License 67528927), STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., serial number AGAR909E415822FA) and MedCalc Statistical Software trial version 20.305 (MedCalc Software, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).

If the distribution law was normal, parametric characteristics and analysis methods were used. Non-parametric characteristics and criteria were used for data whose distribution differed from the normal one.

A correlation analysis was conducted with the calculation of Spearman's rank correlation coefficients (r_s) and the odds ratio (OR) calculation. The critical value of the level of statistical significance (p) for all types of analysis was taken as $<5\%$ ($p < 0.05$).

Results of the study and their discussion.

All patients were divided into 2 groups depending on the EDSS score. Group 1 included patients with an EDSS score ≤ 3.5 ; group 2 included patients with $3.5 < \text{EDSS} \leq 6.5$ (table 1).

The debut of the disease (table 2) in most examined patients – 25 people (23.8%) was recorded in March.

Also, in February, May, August and September, there was a situation when the number of people with the first symptoms of the disease exceeded the median value of patients with a debut within a month (fig. 1).

The first ranking months among the months of the first symptoms of the disease in all examined patients were March (23.8%), February (16.2%) and May (12.4%), which indicates mainly the spring debut of the disease – 41.0% in total.

A similar pattern was observed in the study groups, with almost a quarter of patients (23.3% and 25.0% in groups 1 and 2, respectively) having initial symptoms in March (table 2).

The proportion of patients in group 1 with the onset of the disease in February, May and September was somewhat higher; in group 2 with the onset of the disease in March, April, June and November.

In general, by seasons, with a similar distribution structure with the predominance of the first

Table 1 – Age and gender characteristics of the examined patients with RRMS

Characteristics	All those surveyed	Group 1	Group 2	<i>p</i>
General number, <i>n</i> (%)	105 (100,0)	73 (69,5)	32 (30,5)	-
<i>Gender, n (%)</i>				
Women	74 (70,5)	49 (67,1)	25 (78,1)	0,255
Men	31 (29,5)	24 (32,9)	7 (21,9)	
<i>Age distribution, n (%)</i>				
up to 25 years old	15 (14,3)	10 (13,7)	5 (15,6)	0,267
from 25 to 30 years old	25 (23,8)	21 (28,8)	4 (12,4)	
from 30 to 35 years old	30 (28,6)	20 (27,4)	10 (31,3)	
from 35 to 40 years old	21 (20,0)	15 (20,5)	6 (18,8)	
40 years and older	14 (13,3)	7 (9,6)	7 (21,9)	
<i>Age characteristics, M (SD)</i>				
Average age, years	31,9 (6,95)	31,5 (6,7)	32,9 (7,53)	0,225
<i>Taking disease-modifying therapy</i>				
Did not receive	58 (55,2)			<0,001
Received	47 (44,8)			

Notes: *p* – differences between groups by Pearson's χ^2 for qualitative characteristics, by Student's *t* test for quantitative characteristics.

Table 2 – Distribution of the first symptoms by months of the year in the examined patients with RRMS by study groups and by receiving DMT, n (%)

Month of first symptoms <i>n</i> (%)	Group 1 <i>n</i> =73	Group 2 <i>n</i> =32	DMT- <i>n</i> =58	DMT+ <i>n</i> =47	All those surveyed <i>n</i> =105
January	4 (5,5%)	2 (6,3%)	5 (8,6%)	1 (2,1%)	6 (5,7%)
February	13 (17,8%)	4 (12,5%)	10 (17,2%)	7 (14,9%)	17 (16,2%)
March	17 (23,3%)	8 (25,0%)	14 (24,1%)	11 (23,4%)	25 (23,8%)
April	2 (2,7%)	3 (9,4%)	5 (8,6%)	0 (0%)	5 (4,8%)
May	10 (13,7%)	3 (9,4%)	4 (6,9%)	9 (19,1%)	13 (12,4%)
June	3 (4,1%)	2 (6,3%)	4 (6,9%)	1 (2,1%)	5 (4,8%)
July	3 (4,1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6,4%)	3 (2,9%)
August	7 (9,6%)	3 (9,4%)	4 (6,9%)	6 (12,8%)	10 (9,5%)
September	7 (9,6%)	2 (6,3%)	6 (10,3%)	3 (6,4%)	9 (8,6%)
October	4 (5,5%)	2 (6,3%)	3 (5,2%)	3 (6,4%)	6 (5,7%)
November	3 (4,1%)	3 (9,4%)	3 (5,2%)	3 (6,4%)	6 (5,7%)
December	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	73 (69,5%)	32 (30,5%)	58 (55,2%)	47 (44,8%)	105 (100%)
<i>p</i>	0,836		0,109		-

Note: *p* – differences between groups by Pearson's χ^2 .

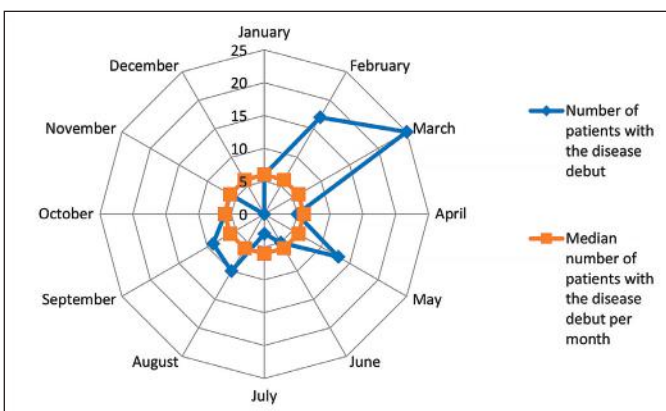


Figure 1 – Number of people who developed the first symptoms in certain months of the year among the surveyed patients with RRMS (absolute number).

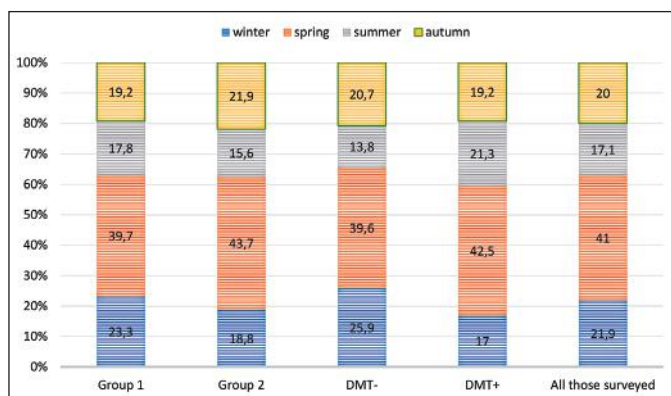


Figure 2 – Distribution of examined patients with RRMS by seasons of MS debut (in % per 100 examined).

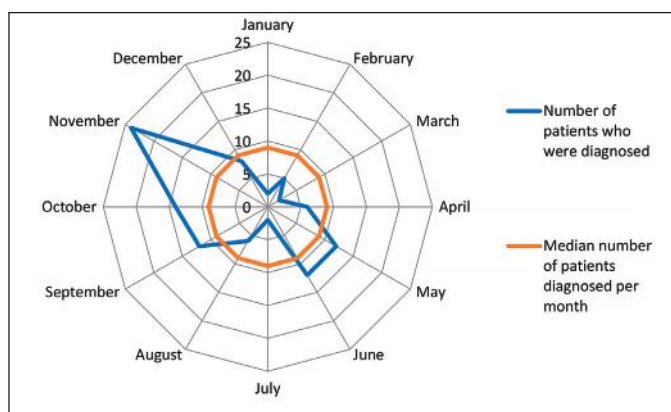


Figure 3 – The number of people diagnosed in certain months of the year among the surveyed patients with RRMS (absolute number).

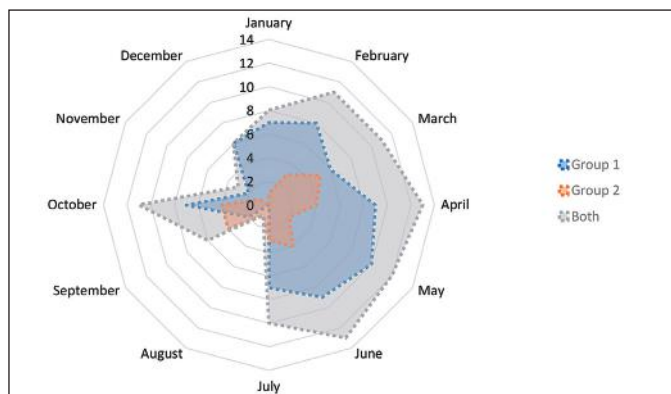


Figure 4 – Number of patients with RRMS who had an exacerbation during the last year of follow-up by month of the year in the study groups (absolute number).

symptoms of the disease in the spring months (fig. 2), a higher proportion of autumn and spring debut of the disease was observed in patients of group 2 (21.9% and 43.7% in group 2, respectively, versus 19.2% and

Table 3 – Distribution by the number of exacerbations in patients with RRMS during the last year of follow-up by study groups and by DMT, n (%)

Number of exacerbations n (%)	All patients n=105	Group 1 n=73	Group 2 n=32	p	DMT- n=58	DMT+ n=47	p
Without exacerbations	54 (51,4)	47 (64,4)	7 (21,9)		11 (19,0)	43 (91,5)	
1 exacerbation	41 (39)	25 (34,2)	16 (50)	<0,001	37 (63,8)	4 (8,5)	<0,001
2 exacerbations	10 (9,5)	1 (1,4)	9 (28,1)		10 (17,2)	0 (0)	

Note: p – differences between groups by Pearson's χ^2 .

39.7%), winter and summer – in patients of group 1 ($p=0.932$).

Regarding the period of diagnosis (fig. 3), the highest number of patients falls in autumn months, when it exceeds the median number of patients diagnosed monthly.

The same number of patients as in September was diagnosed in May and June.

There were no differences between the study and DMT groups in the diagnosis distribution by month of the year ($p>0.05$).

There was an association between the month of diagnosis and the number of exacerbations in the last year ($r_s=0.21$; $p=0.032$). No other statistical evidence of an association between the period of disease debut and a more aggressive course of multiple sclerosis was found in the sample of patients studied.

Regarding the frequency of exacerbations, in general, among all subjects during the last year of follow-up, it was 48.6% (95% CI 39.0 – 58.1)% per 100 subjects. In group 1, the frequency of exacerbations was 35.6% (95% CI 24.6 – 46.6)%. In group 2 – 78.1% (95% CI 63.8 – 92.45)%, which was higher ($p<0.001$) than in group 1 by 42.5% (95% CI 20.8 – 59.1)%.

The lowest rate of exacerbations during the year was observed among patients taking disease-modifying therapy – 8.5% (95% CI 0.53 – 16.49)%, while in patients without DMT, the rate was the highest – 81.0% (95% CI 70.95 – 91.12)% and exceeded ($p<0.001$) the rate among patients taking DMT by 72.5% (95% CI 55.3 – 83.5)%.

The odds of having an exacerbation during the year in RRMS in patients of group 2 with EDSS $\geq$ 3.5 points compared with patients of group 1 (EDSS<3.5 points) were 6.5 times higher (95% CI 2.5 – 17.0; $p<0.001$). The odds of having an exacerbation during the year in RRMS in patients who did not take disease-modifying therapy were 45.9 times higher than in patients taking DMT (95% CI 13.6 – 155.1; $p<0.001$).

The proportion of patients who did not have exacerbations during the year was 54 (51.4%) among all subjects and the highest among patients taking DMT – 43 (91.5%). Two exacerbations per year were observed in 9 (28.1%) patients of group 2 and in 10 (17.2%) patients who did not take DMT (table 3).

As for the seasonality of exacerbations (fig. 4), among all those surveyed, there is a peak in October in autumn and in April in spring.

During February – June, there is a relatively high frequency of exacerbations, which allows us to conclude that there is a predominantly spring seasonality of exacerbations in the study sample of patients with RRMS. It is confirmed by the analysis of the distribution of exacerbations by month (fig. 4).

There were no differences in the distribution of exacerbations by month of exacerbation ($p=0.339$) between the 1st and 2nd study groups. The largest propor-

tion of exacerbations in group 1 was observed in April – 9 (12.3%), May – 10 (13.7%) and June – 9 (12.3%); in group 2: in March – 5 (15.6%), April – 4 (12.5%), September – 4 (12.5%) and October – 4 (12.5%).

Among patients who did not take DMT, the highest proportion of exacerbations was observed in June – 9 (15.5%) and February – 8 (13.8%); among those who took DMT: in April – 7 (14.9%), May – 9 (19.1%) and July – 7 (14.9%); without statistically significant differences in the distribution of exacerbations by month ($p=0.096$).

The number of exacerbations in the last 12 months correlated with the season of the last exacerbation ($r=0.24$; $p=0.016$). At the same time, out of 10 patients who had 2 exacerbations during the year, 4 (40.0%) had them in autumn; out of 41 patients who had one exacerbation during the year, 13 (31.7%) had them in winter, but these differences did not reach a statistically significant level ($p=0.233$).

Conclusions.

1. Most often, MS among patients in the total sample debuted in spring and winter, namely in March (23.8%), February (16.2%) and May (12.4%).

2. The largest proportion of patients in the total sample was diagnosed in autumn, namely in November – 24 (22.9%) and October – 14 (13.3%).

3. The highest proportion of exacerbations in the total sample was recorded in spring (34.3%), namely in April (12.4%).

4. The lowest level of exacerbation frequency during the year was observed among patients taking disease-modifying therapy – 8.5% (95% CI 0.53 – 16.49)%.

Prospects for further research.

It is promising to study the seasonal characteristics of the course of MS, considering genetic factors.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-264-271

УДК 616.832-004.21

Соміло О. В., Кальбус О. І.

СЕЗОННІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРЕБІГУ РЕЦИДИВУЮЧЕ-РЕМІТУЮЧОГО РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

412@dnu.edu.ua

Метою даного дослідження було визначення сезонних особливостей дебюту та клінічного перебігу рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу (РРС).

У цьому дослідженні було обстежено 105 пацієнтів із РРС, віком від 18 до 49 років. Проведено клініко-неврологічне обстеження, яке включало в себе збір скарг, анамнез захворювання (включаючи уточнення місяця дебюту захворювання та останнього загострення, а також прийому хворобомодифікуючої терапії), інформацію про життя пацієнта, а також неврологічне обстеження з оцінкою за шкалою EDSS.

Дослідження показало, що у більшості обстежених пацієнтів (23,8%) дебют РРС відбувся у березні місяці. Найбільш поширеними місяцями для перших симптомів захворювання були березень (23,8%), лютий (16,2%) та травень (12,4%), що свідчить про тенденцію до весняного дебюту захворювання (загалом 41,0%). Частота загострень за останній рік становила 48,6% (95% ДІ 39,0 - 58,1) серед усіх обстежених. Найбільше загострень спостерігалось весною (34,3%), з піковим значенням у квітні (12,4%). У пацієнтів, які приймали хворобомодифікуючу терапію, частота загострень була найнижчою - 8,5% (95% ДІ 0,53 - 16,49), в той час як серед тих, хто не приймав таку терапію, вона становила 81,0% (95% ДІ 70,95 - 91,12), перевищуючи ($p<0,001$) частоту загострень у пацієнтів, які приймали хворобомодифікуючу терапію на 72,5% (95% ДІ 55,3 - 83,5). Також було виявлено статистично значущий зв'язок між місяцем встановлення діагнозу та кількістю загострень за останній рік ($r=0,21$; $p=0,032$).

Згідно отриманих результатів, найчастіше розсіяний склероз (РС) серед пацієнтів загальної вибірки починав розвиватися навесні, тоді як діагноз встановлювався більш часто восени. Виявлено, що в весняні місяці спостерігалася достовірно вища частота загострень. Приймання хворобомодифікуючої терапії значно знижує ризик розвитку загострень.

Ключові слова: розсіяний склероз, сезонність, дебют, загострення, перебіг.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи «Клініко-патогенетичні й прогностичні маркери порушень нервової системи та оптимізація діагностичних і лікувальних алгоритмів», № держреєстрації: 0122U201970.

Вступ.

Рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз (РРС) є однією з найбільш загадкових і складних у плані менеджменту неврологічних захворювань сучасності. Його хронічний характер, несприятливий вплив на якість життя пацієнтів та невизначеність

щодо етіології та механізмів прогресування перетворюють РРС на серйозну медичну та наукову проблему [1].

Розуміння особливостей перебігу розсіяного склерозу має важливе значення для своєчасної діагностики та вибору оптимального підходу до лікування. Розуміння поліморфності проявів захворювання може допомогти в розробці більш точних методів діагностики та більш ефективних стратегій лікування [1, 2].

Слід відзначити, що сезонність виявилася важливим чинником у багатьох хронічних захворюваннях, від серцево-судинних до психічних. Особливо це

Таблиця 1 – Віко-статеві характеристики обстежених хворих на РРРС

Характеристики	Усі обстежені	Група 1	Група 2	p
Загальна кількість, n (%)	105 (100,0)	73 (69,5)	32 (30,5)	-
<i>Стать, n (%)</i>				
Жінки	74 (70,5)	49 (67,1)	25 (78,1)	0,255
Чоловіки	31 (29,5)	24 (32,9)	7 (21,9)	
<i>Розподіл за віком, n (%)</i>				
до 25 років	15 (14,3)	10 (13,7)	5 (15,6)	0,267
від 25 до 30 років	25 (23,8)	21 (28,8)	4 (12,4)	
від 30 до 35 років	30 (28,6)	20 (27,4)	10 (31,3)	
від 35 до 40 років	21 (20,0)	15 (20,5)	6 (18,8)	
40 років і старше	14 (13,3)	7 (9,6)	7 (21,9)	
<i>Вікові характеристики, M (SD)</i>				
Середній вік, років	31,9 (6,95)	31,5 (6,7)	32,9 (7,53)	0,225
<i>Прийом хворобо-модифікуючої терапії</i>				
Не отримували	58 (55,2)			<0,001
Отримували	47 (44,8)			

Примітки: p – розбіжності між групами за χ^2 Пірсона для якісних ознак, за t критерієм Ст'юдента для кількісних.

Таблиця 2 – Розподіл появи перших симптомів по місяцях року у обстежених хворих на РРРС за групами дослідження та за отриманням ХМТ, n (%)

Місяць перших симптомів n (%)	Група 1 n=73	Група 2 n=32	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	Усі обстежені n=105
Січень	4 (5,5%)	2 (6,3%)	5 (8,6%)	1 (2,1%)	6 (5,7%)
Лютий	13 (17,8%)	4 (12,5%)	10 (17,2%)	7 (14,9%)	17 (16,2%)
Березень	17 (23,3%)	8 (25,0%)	14 (24,1%)	11 (23,4%)	25 (23,8%)
Квітень	2 (2,7%)	3 (9,4%)	5 (8,6%)	0 (0%)	5 (4,8%)
Травень	10 (13,7%)	3 (9,4%)	4 (6,9%)	9 (19,1%)	13 (12,4%)
Червень	3 (4,1%)	2 (6,3%)	4 (6,9%)	1 (2,1%)	5 (4,8%)
Липень	3 (4,1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6,4%)	3 (2,9%)
Серпень	7 (9,6%)	3 (9,4%)	4 (6,9%)	6 (12,8%)	10 (9,5%)
Вересень	7 (9,6%)	2 (6,3%)	6 (10,3%)	3 (6,4%)	9 (8,6%)
Жовтень	4 (5,5%)	2 (6,3%)	3 (5,2%)	3 (6,4%)	6 (5,7%)
Листопад	3 (4,1%)	3 (9,4%)	3 (5,2%)	3 (6,4%)	6 (5,7%)
Грудень	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Всього	73 (69,5%)	32 (30,5%)	58 (55,2%)	47 (44,8%)	105 (100%)
p	0,836		0,109		-

Примітка: p – розбіжності між групами за χ^2 Пірсона.

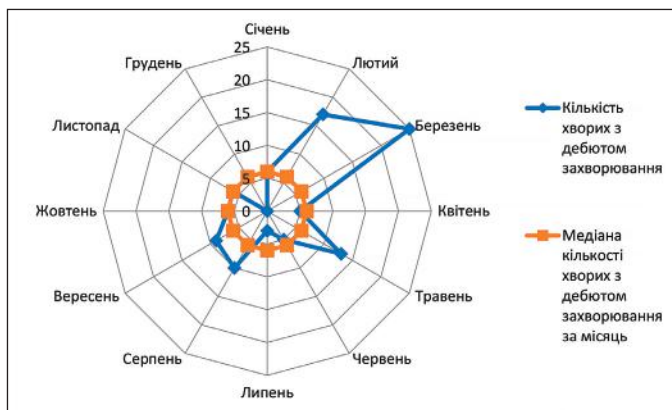


Рисунок 1 – Кількість осіб, у яких проявилися перші симптоми у певні місяці року, серед обстежених хворих на РРРС (абсолютна кількість).

стосується автоімунних захворювань, де зміни в імунній системі можуть бути пов'язані зі змінами навколишнього середовища [2, 3].

Недавні дослідження вказують на взаємозв'язок між погіршенням симптомів РРРС та сезонними факторами, такими як ультрафіолетове випромінювання, вітаміни D та вплив інших метеорологічних та географічних змін [4-8]. Це може вказувати на необхідність індивідуалізованого лікування та діагностики в залежності від сезону, проте потребує більш глибокого вивчення.

Мета дослідження.

Визначити сезонні особливості дебюту та клінічного перебігу РРРС.

Об'єкт і методи дослідження.

В дослідження було включено 105 хворих на РРРС віком від 18 до 49 років, серед яких було 74 жінки (70,5%) та 31 чоловіків (29,5%). Співвідношення жінок до чоловіків у дослідженій вибірці становило 2,4:1.

Клініко-неврологічне обстеження включало збір скарг, анамнезу захворювання (в т.ч., уточнення місяця дебюту захворювання й останнього загострення) та життя, неврологічне обстеження з оцінкою за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS). Проводилася оцінка прийому хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ).

Дослідження проводилося згідно з принципами Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів» (змінена в жовтні 2013 року). Письмова інформована згода була отримана від усіх хворих, які брали участь у дослідженні.

Обробка результатів дослідження проводилася за допомогою персонального комп'ютера з використанням програмних продуктів Microsoft Excel (Microsoft Office 2016 Professional Plus, Open License 67528927), STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та MedCalc Statistical Software trial version 20.305 (MedCalc Software, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).

При нормальному законі розподілу застосовували параметричні характеристики і методи аналізу. Для даних, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували непараметричні характеристики і критерії.

Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s), розрахунок відношення шансів (ВШ). Критичне значення рівня статистичної значимості (p) для всіх видів аналізу приймалося <5% ($p<0.05$).

Результати дослідження та їх обговорення.

Всіх хворих було розділено на 2 групи залежно від балу EDSS. До групи 1 увійшли пацієнти з балом EDSS $\leq 3,5$; до 2ї групи увійшли пацієнти, що мали $3,5 < \text{EDSS} \leq 6,5$ балів (табл. 1).

Дебют захворювання (табл. 2) у переважаючій частині обстежених – 25 осіб (23,8%) був зафіксований у березні місяці.

Також у лютому, травні, серпні та вересні спостерігалася ситуація, коли кількість осіб, у яких проявилися перші симптоми захворювання, пе-

ревали медіанне значення хворих з дебютом за місяць (рис. 1).

Перші рангові місця серед місяців за проявом перших симптомів захворювання в усіх обстежених хворих займали березень (23,8%), лютий (16,2%) та травень (12,4%), що свідчить переважно про весняний дебют захворювання – загалом 41,0%.

У групах дослідження простежувалася подібна закономірність, у майже чверті хворих (23,3% та 25,0% у 1-й та 2-й групах відповідно) початкові симптоми захворювання були зафіксовані у березні (табл. 2).

Дещо вищою була частка хворих у 1-й групі з дебютом захворювання у лютому, травні і вересні; у 2-й групі з дебютом захворювання у березні, квітні, червні та листопаді.

Загалом по сезонах, при подібній структурі розподілу з переважанням появи перших симптомів захворювання у весняні місяці (рис. 2), більша частка осіннього і весняного дебюту захворювання спостерігалася у хворих 2-ї групи (21,9% та 43,7% у 2 групі відповідно проти 19,2% та 39,7%), зимового та літнього – у хворих 1-ї групи ($p=0,932$).

Щодо періоду встановлення діагнозу (рис. 3), то найбільша кількість хворих припадає на осінні місяці, коли спостерігається її переважання над медіанною кількістю хворих з встановленим діагнозом за місяць.

Такий же кількості пацієнтів, як і у вересні, було поставлено діагноз і в травні та червні.

Розбіжностей між групами дослідження і групами отримання ХМТ за розподілом встановлення діагнозу по місяцях року не було виявлено ($p>0,05$).

Було виявлено наявність асоціативного зв'язку між місяцем встановлення діагнозу та кількістю загострень за останній рік ($r_s=0,21$; $p=0,032$). Інших статистичних підтверджень асоціації періоду дебюту захворювання з більш агресивним перебігом розсіяного склерозу у вибірці досліджених хворих не було знайдено.

Щодо частоти загострень, то загалом серед усіх обстежених за останній рік спостереження вона склала 48,6% (95% ДІ 39,0 – 58,1%) на 100 обстежених. В 1-й групі частота загострень склала 35,6% (95% ДІ 24,6 – 46,6)%, у 2-й – 78,1% (95% ДІ 63,8 – 92,45)%, що було вище ($p<0,001$) показника 1-ї групи на 42,5% (95% ДІ 20,8 – 59,1%).

Найменший рівень частоти загострень протягом року спостерігався серед хворих, що приймали хворобо-модифікуючу терапію – 8,5% (95% ДІ 0,53 – 16,49)%, тоді як у хворих без ХМТ показник був найбільшим – 81,0% (95% ДІ 70,95 – 91,12)% та перевищував ($p<0,001$) показник серед хворих, що приймали ХМТ на 72,5% (95% ДІ 55,3 – 83,5)%.

Шанси мати загострення протягом року при РРРС у хворих 2 групи з EDSS $\geq$ 3,5 балів порівняно з пацієнтами 1 групи (EDSS $<$ 3,5 балів) були вищими в 6,5 разів (95% ДІ 2,5 – 17,0; $p<0,001$). Шанси

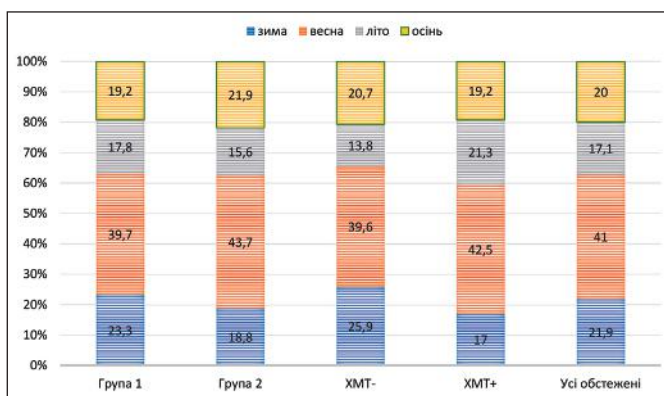


Рисунок 2 – Розподіл обстежених хворих на РРРС по сезонах дебюту РС (у % на 100 обстежених).

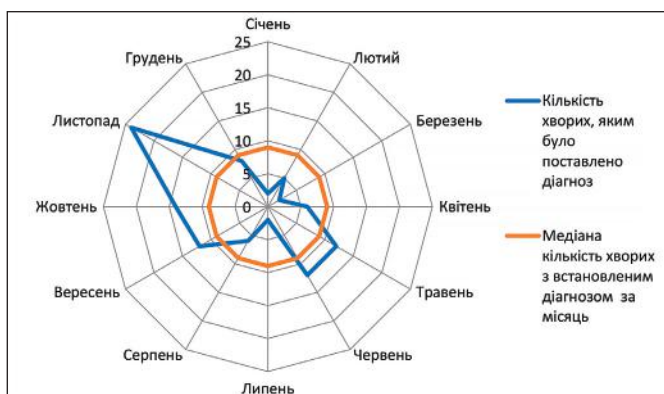


Рисунок 3 – Кількість осіб, яким було поставлено діагноз у певні місяці року серед обстежених хворих на РРРС (абсолютна кількість).

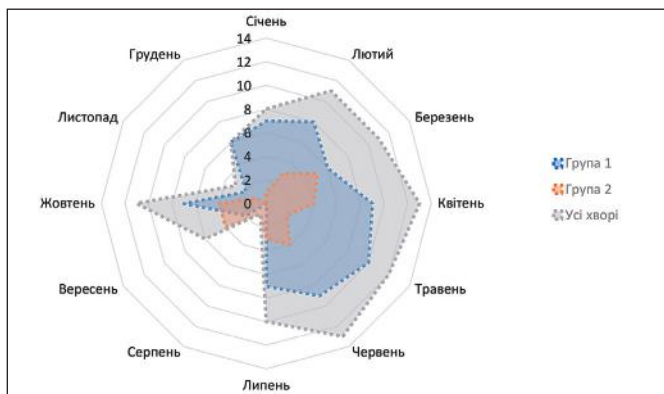


Рисунок 4 – Кількість хворих на РРРС у яких було загострення протягом останнього року спостереження за місяцями року у групах дослідження (абсолютна кількість).

мати загострення протягом року при РРРС у хворих, що не приймали хворобо-модифікуючу терапію були вищими порівняно з пацієнтами, що приймали ХМТ в 45,9 разів (95% ДІ 13,6 – 155,1; $p<0,001$).

Таблиця 3 – Розподіл за кількістю загострення у хворих на РРРС протягом останнього року спостереження за групами дослідження та за отриманням ХМТ, n (%)

Кількість загострень n (%)	Усі хворі n=105	Група 1 n=73	Група 2 n=32	p	ХМТ- n=58	ХМТ+ n=47	p
Без загострень	54 (51,4)	47 (64,4)	7 (21,9)	<0,001	11 (19,0)	43 (91,5)	<0,001
1 загострення	41 (39)	25 (34,2)	16 (50)		37 (63,8)	4 (8,5)	
2 загострення	10 (9,5)	1 (1,4)	9 (28,1)		10 (17,2)	0 (0)	

Примітка: p – розбіжності між групами за χ^2 Пірсона.

Частка хворих, що не мали загострень протягом року складала 54 (51,4%) серед усіх обстежених, і була найбільшою серед хворих, що приймали ХМТ – 43 особи (91,5%). Два загострення на рік спостерігалося у 9 (28,1%) хворих 2-ї групи та у 10-ти (17,2%), що не приймали ХМТ (табл. 3).

Щодо сезонності загострень (рис. 4), то серед усіх обстежених визначається пік у жовтні місяці восени та у квітні навесні.

Протягом лютого – червня спостерігається достатньо висока частота загострень, що дозволяє зробити нам висновки, що у досліджуваній вибірці хворих на РРРС спостерігається переважно весняна сезонність загострень. Це підтверджується аналізом розподілу загострень за місяцями (рис. 4).

Між 1-ю та 2-ю групами спостереження не визначалося розбіжностей щодо розподілу за місяцем виникнення загострення ($p=0,339$). Найбільша частка загострень у 1-й групі спостерігалася у квітні – 9 (12,3%), травні – 10 (13,7%) та червні – 9 (12,3%); у 2-й групі: у березні – 5 (15,6%), квітні – 4 (12,5%), вересні – 4 (12,5%) та жовтні – 4 (12,5%).

Серед хворих, що не приймали ХМТ найбільша частка загострень спостерігалася у червні – 9 (15,5%) та лютому – 8 (13,8%); що приймали ХМТ: у квітні – 7 (14,9%), травні – 9 (19,1%) та липні – 7 (14,9%); без

статистично значущих розбіжностей у розподілі загострень за місяцями ($p=0,096$).

Кількість загострень за останні 12 місяців корелювала із сезоном останнього загострення ($r_s=0,24$; $p=0,016$). При цьому із 10 хворих, що мали 2 загострення протягом року, у 4-х (40,0%) вони були восени; з 41 хворого, що мали одне загострення протягом року, у 13 (31,7%) воно було взимку, однак ці розбіжності не набули статистично значущого рівня ($p=0,233$).

Висновки.

Найчастіше РС серед хворих загальної вибірки дебютував навесні та взимку, а саме у березні (23,8%), лютому (16,2%) та травні (12,4%).

Найбільшій частці хворих загальної вибірки діагноз було встановлено восени, а саме – у листопаді – 24 (22,9%) та жовтні – 14 (13,3%).

Найбільша частка загострень у хворих загальної вибірки реєструвалося весною (34,3%), а саме у квітні (12,4%).

Найменший рівень частоти загострень протягом року спостерігався серед хворих, що приймали хворобо-модифікуючу терапію – 8,5% (95% ДІ 0,53 – 16,49)%.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективним є вивчення сезонних характеристик перебігу РС з урахуванням генетичного факторів.

References / Література

1. Somilo OV, Kalbus OI, Makarov SO, Sorokin AV, Shastun NP. Prognosis of disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. World of Medicine and Biology. 2023;19(84):147. DOI: [10.26724/2079-8334-2023-2-84-147-152](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-2-84-147-152).
2. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: A population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. The Lancet. 2023;401(10391):1878-90. DOI: [10.1016/s0140-6736\(23\)00457-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00457-9).
3. Ebi KL, Capon A, Berry P, Broderick C, de Dear R, Havenith G, et al. Hot weather and heat extremes: Health risks. The Lancet. 2021;398(10301):698-708. DOI: [10.1016/s0140-6736\(21\)01208-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01208-3).
4. Sebastian P, Cherbuin N, Barcellos LF, Roalstad S, Casper C, Hart J, et al. Association between time spent outdoors and risk of multiple sclerosis. Neurology. 2022;98(3):e267-e278. DOI: [10.1212/wnl.00000000000013045](https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000013045).
5. Nabizadeh F, Valizadeh P, Yazdani Tabrizi M, Moayyed K, Ghomashi N, Mirmosayyeb O. Seasonal and monthly variation in multiple sclerosis relapses: a systematic review and meta-analysis. Acta Neurol Belg. 2022;122(6):1447-1456. DOI: [10.1007/s13760-022-02103-y](https://doi.org/10.1007/s13760-022-02103-y).
6. Yousfi N, Mrabet S, Ben Saad H, Chamari K. Investigating the potential link between lunar cycle and multiple sclerosis relapses: a call for further studies. Libyan J Med. 2023;18(1):2238354. DOI: [10.1080/19932820.2023.2238354](https://doi.org/10.1080/19932820.2023.2238354).
7. Jeanjean M, Bind M-A, Roux J, Ongagna J-C, de Sèze J, Bard D, et al. Ozone, NO2 and PM10 are associated with the occurrence of multiple sclerosis relapses. Evidence from seasonal multi-pollutant analyses. Environmental Research. 2018;163:43-52. DOI: [10.1016/j.envres.2018.01.040](https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.040).
8. Feige J, Moser T, Bieler L, Schwenker K, Hauer L, Sellner J. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. Nutrients. 2020;12(3):783. DOI: [10.3390/nu12030783](https://doi.org/10.3390/nu12030783).

СЕЗОННІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРЕБІГУ РЕЦИДИВУЮЧЕ-РЕМІТУЮЧОГО РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Соміло О. В., Кальбус О. І.

Резюме. Мета: визначити сезонні особливості дебюту та клінічного перебігу РРРС.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 105 хворих на РРРС віком від 18 до 49 років. Проведено клініко-неврологічне обстеження, що включало збір скарг, анамнезу захворювання (в т.ч., уточнення місяцю дебюту захворювання й останнього загострення, прийому ХМТ) та життя, неврологічне обстеження з оцінкою за шкалою EDSS. Всіх хворих було розділено на 2 групи залежно від балу EDSS. До групи 1 увійшли пацієнти з балом EDSS $\leq 3,5$; до 2ї групи увійшли пацієнти що мали $3,5 < \text{EDSS} \leq 6,5$ балів

Результати. Дебют захворювання у переважної частки обстежених – 25 осіб (23,8%) був зафіксований у березні місяці. Перші рангові місця серед місяців за проявом перших симптомів захворювання в усіх обстежених хворих займали березень (23,8%), лютий (16,2%) та травень (12,4%), що свідчить переважно про весняний дебют захворювання – загалом 41,0%.

Загалом по сезонах, при подібній структурі розподілу з переважанням появи перших симптомів захворювання у весняні місяці, більша частка осіннього і весняного дебюту захворювання спостерігалася у хворих 2-ї групи (21,9% та 43,7% у 2 групі відповідно проти 19,2% та 39,7%), зимового та літнього – у хворих 1-ї групи ($p=0,932$).

Частоти загострень серед усіх обстежених за останній рік спостереження склали 48,6% (95% ДІ 39,0 – 58,1%) на 100 обстежених. Найбільша частка загострень у хворих загальної вибірки реєструвалося весною (34,3%), а саме у квітні (12,4%). Найменший рівень частоти загострень протягом року спостерігався серед хворих, що приймали хворобо-модифікуючу терапію – 8,5% (95% ДІ 0,53 – 16,49)%, тоді як у хворих без ХМТ показник

був найбільшим – 81,0% (95% ДІ 70,95 – 91,12)% та перевищував ($p < 0,001$) показник серед хворих, що приймали ХМТ на 72,5% (95% ДІ 55,3 – 83,5)%. Було виявлено наявність асоціативного зв'язку між місяцем встановлення діагнозу та кількістю загострень за останній рік ($r_s = 0,21$; $p = 0,032$).

Висновки. Найчастіше РС серед хворих загальної вибірки дебютував навесні, а діагноз встановлювався частіше восени. В весняні місяці частота загострення була достовірно вищою. Приймання хворобо-модифікуючого лікування знижує шанси розвитку загострень.

Ключові слова: розсіяний склероз, сезонність, дебют, загострення, перебіг.

SEASONAL CHARACTERISTICS OF RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS COURSE

Somilo O. V., Kalbus O. I.

Abstract. *Objective.* To study the seasonal features of the onset and clinical course of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS).

Materials and Methods. We examined 105 patients with RRMS aged 18 to 49 years. Clinical neurologic examinations were conducted, including the collection of patient complaints, disease history (including specifying the month of disease onset and the latest exacerbation, and the use of disease-modifying therapy), and neurological examinations using the Expanded Disability Status Scale (EDSS). All patients were divided into two groups based on their EDSS score. Group 1 included patients with an EDSS score ≤ 3.5 , and Group 2 included patients with an EDSS score between 3.5 and 6.5.

Results. The onset of the disease in the majority of examined patients – 25 individuals (23.8%) – occurred in the month of March. The top-ranking months for the initial appearance of symptoms in all examined patients were March (23.8%), February (16.2%), and May (12.4%), indicating a predominance of spring disease onset – a total of 41.0%. Overall, in terms of seasons, with a similar distribution of symptom onset, a higher percentage of autumn and spring disease onset was observed in patients in Group 2 (21.9% and 43.7%, respectively, compared to 19.2% and 39.7%), while winter and summer onset was more common in patients in Group 1 ($p = 0.932$).

The frequency of exacerbations in all examined patients over the last year of observation was 48.6% (95% CI 39.0 – 58.1) per 100 examined. The highest frequency of exacerbations in the overall sample was observed in the spring (34.3%), particularly in April (12.4%). The lowest level of exacerbation frequency throughout the year was observed in patients receiving disease-modifying therapy – 8.5% (95% CI 0.53 – 16.49), while in patients without disease-modifying therapy, the rate was the highest – 81.0% (95% CI 70.95 – 91.12), exceeding ($p < 0.001$) the rate in patients receiving disease-modifying therapy by 72.5% (95% CI 55.3 – 83.5%). An associative relationship was found between the month of diagnosis and the number of exacerbations in the last year ($r_s = 0.21$; $p = 0.032$).

Conclusions. Among patients in the general sample, RRMS most frequently began in the spring, and diagnoses were more often established in the autumn. The frequency of exacerbations was significantly higher in the spring months. The use of disease-modifying treatment reduces the chances of developing exacerbations.

Key words: multiple sclerosis, seasonality, onset, exacerbations, course.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Somilo O. V.: [0000-0003-4429-2035](https://orcid.org/0000-0003-4429-2035)^{ABCD}

Kalbus O. I.: [0000-0003-0796-4825](https://orcid.org/0000-0003-0796-4825)^{AEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Somilo Olga Vladyslavivna / Соміло Ольга Владиславівна

Dnipro State Medical University / Дніпровський державний медичний університет

Ukraine, 49044, Dnipro, 9 Volodymyr Vernadsky str. / Адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського 9

Tel.: +380678006338 / Тел.: +380678006338

E-mail: 412@dmu.edu.ua

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article. / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 24.03.2023 / Стаття надійшла 24.03.2023 року

Accepted 28.08.2023 / Стаття прийнята до друку 28.08.2023 року