

О.О. Ніколенко, О.Д. Шульга, В.В. Козлюк, У.В. Валецька, О.В. Тендеряк,  
О.М. Жешко, О.А. Юрко, М.І. Дубінець  
Волинська обласна клінічна лікарня, Луцьк

## Вплив сезонних кліматичних чинників на частоту загострень розсіяного склерозу

Однією з клінічних ознак розсіяного склерозу (РС) є рецидиви, але оцінка чинників, здатних впливати на загострення РС, залишається недостатньо вивченою. Згідно з даними проведених досліджень, наявні суперечливі результати щодо впливу сезонних факторів на частоту рецидивів. **Мета** — оцінити вплив факторів довкілля на частоту розвитку загострень РС при ремітуюче-рецидивному перебігу впродовж чотирьох послідовних років спостережень. **Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження передбачало повну реєстрацію всіх випадків загострень РС на території Волинської області, оскільки дотепер не проведено широкомасштабних досліджень зміни сезонних рецидивів РС в Україні. Проведено проспективне дослідження загострень РС у пацієнтів для подальшого вивчення сезонних коливань частоти рецидивів та порівняння спостережуваних закономірностей з вибраними кліматичними змінними. **Результати.** Впродовж 4-річного інтервалу з січня 2014 р. по січень 2018 р. у пацієнтів із РС ( $n=128$ ) зареєстровано 197 загострень. Результати статистичного аналізу отриманих даних свідчать про переважання появи загострень у зимово-весняний період і доводять наявність слабкої та середньої кореляції між чинниками ( $t_{\text{сєр}}^t$ ,  $t_{\text{макс}}^t$ ,  $t_{\text{мін}}^t$ , парціальний тиск водяної пари, відносна вологість, дефіцит насичення,  $S^1$ ,  $D$ ,  $Q$ ,  $B$ ,  $Ak$ ,  $T$ , швидкість вітру, хмарність загальна, хмарність нижня, туман, гроза середня, гроза найбільша, град) та частотою загострень РС. Встановлено, що сезональне рецидивування РС слід розцінювати як результат мультифакторного впливу, а не дії окремих розрізних чинників. Висловлено думку, що низький статус вітаміну  $D$  є швидше наслідком, а не фактором ризику РС загалом і рецидивування зокрема.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, загострення, фактори довкілля.

### Вступ

Поширеність розсіяного склерозу (РС) становить 50–300 випадків на 100 тис. людей. Загалом у світі налічують близько 2,3 млн пацієнтів із РС (Browne P. et al., 2014). Здебільшого дебют настає в молодому дорослому віці, однак дитяча захворюваність продовжує зростати (Krupp L.B. et al., 2013). Однією з клінічних ознак РС є рецидиви, але оцінка чинників, що, можливо, здатні впливати на загострення РС, залишається недостатньо вивченою. У дослідженнях продемонстровано вплив сезонних відхилень на частоту рецидивів РС (Tremlett H. et al., 2008; Salvi F. et al., 2010; Handel A.E. et al., 2011; Damasceno A. et al., 2012; Spelman T. et al., 2014; Vojinović S. et al., 2015; Harding K. et al., 2017; Hartl C. et al., 2017). При цьому в інших дослідженнях ця гіпотеза не мала підтвердження (Ogawa G. et al., 2004; Fonseca A.C. et al., 2009).

Мета — оцінити вплив хронометричних показників та факторів довкілля на частоту загострень РС при ремітуюче-рецидивному перебігу впродовж чотирьох послідовних років спостережень.

### Об'єкт і методи дослідження

Проспективне дослідження проводили з січня 2014 р. по січень 2018 р. у Центрі розсіяного склерозу Волинської обласної клінічної лікарні, де реєструють усі первинні випадки РС у Волинській області та проводять диспансерне спостереження.

У дослідженні взяли участь 128 пацієнтів (44 чоловіки, 84 жінки), які є жителями Волинської області з діагностованим відповідно до критеріїв McDonald РС з ремітуючим перебігом. Загалом зареєстровано 197 загострень захворювання. Кожному пацієнту проведено неврологічну оцінку за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) з метою забезпечення відповідності критеріїв включення. Рецидив РС розцінювали як появу нових симптомів або погіршення наявних, що відносять до РС і тривають >24 год та не пов'язані з підвищенням температури тіла. Рецидиви, які переніс кожен із пацієнтів, розглядали як окремі випадки загострення лише при часовому інтервалі між ними >1 міс. Псевдоатаки, які могли бути пов'язані зі зміною температури тіла внаслідок інфекційного процесу, що тривав <24 год, було виключено.

Метеорологічні помісячні дані у Волинській області взяті з методичних вказівок «Довідкові дані з клімату України» (Галік О.І., Басюк Т.О., 2014).

Статистичний аналіз проведено за допомогою програм «SPSS 18» та «Microsoft Excel» з використанням стандартної опісової статистики, кореляційного та регресійного аналізу.

### Результати та їх обговорення

Зі 128 пацієнтів із загостренням РС переважали жінки — 84 (65,6%) особи. Середня тривалість захворювання становила 9,6 року. Демографічні показники наведено в **табл. 1**.

Аналіз помісячної частоти загострень РС впродовж періоду 2014–2018 рр. показав переважання рецидивування у зимовий (27%) та весняний (32%) сезони. Найменшу кількість загострень реєстрували влітку (**рис. 1**).

Середня помісячна загальна кількість загострень серед усіх пацієнтів з РС ( $n=128$ ) становила >5 випадків щороку в період лютий–квітень та ≤5 випадків — в інші місяці (**рис. 2**).

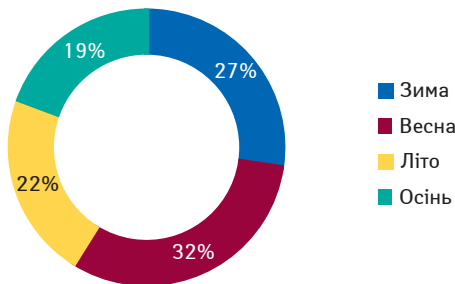
Метеорологічні помісячні дані у Волинській області наведено у **табл. 2**.

Статистичний аналіз отриманих даних довів наявність кореляції між чинниками ( $t_{\text{сєр}}^t$ ,  $t_{\text{макс}}^t$ ,  $t_{\text{мін}}^t$ , парціальний тиск водяної пари, відносна вологість, дефіцит насичення,  $S^1$ ,  $D$ ,  $Q$ ,  $B$ ,  $Ak$ ,  $T$ , швидкість вітру, хмарність загальна, хмарність нижня, туман, гроза середня, гроза найбільша, град) і частотою загострень РС. Коефіцієнт кореляції між факторами довкілля та релапсами РС показав слабкий негативний зв'язок (0...–0,299) для середньої та середньої максимальної температур, дефіциту насичення, прямої, розсіяної та загальної сонячної радіації, радіаційного балансу, тривалості сонячного сяяння, туману, грози; середній негативний зв'язок (–0,3...–0,699) для парціального тиску водяної пари та мінімальної температури; слабкий позитивний зв'язок (0–0,299) для хмарності та відносної вологості; середній позитивний зв'язок (0,3–0,699) для швидкості вітру та альбедо (**табл. 3**).

Дослідження базувалося на проспективно зібраних даних від окремих пацієнтів, що дозволило детально проаналізувати щомісячне рецидивування, а також оцінити вплив клінічних змін на ймовірність рецидиву. Раніше вже досліджували зв'язок між рівнями ультрафіолетового опромінення (УФО) та структурою

**Таблиця 1.** Характеристика пацієнтів, які брали участь у дослідженні (n=128)

Характеристика пацієнтів	Показник
Жінки/чоловіки	84 (65,6%)/44 (34,4%)
Середній вік пацієнта на момент дебюту РС, років	29,2±7,6
Середній вік пацієнта на момент дослідження, років	38,8±7,2
Середня тривалість хвороби, років	9,6±4,8



**Рис. 1.** Структура загострень РС за сезонами року (%) у пацієнтів із РС ремітуюче-рецидивного типу в період 2014–2018 рр.



**Рис. 2.** Середня помісячна кількість загострень РС у загального числа пацієнтів із РС ремітуюче-рецидивного типу в період 2014–2018 рр.

подій РС і висловлювали думку, що цей зв'язок виникає в результаті особливостей механізму вироблення вітаміну D (Vojinović S. et al., 2015; Harding K. et al., 2017). До інших факторів, пов'язаних із підвищеною імовірністю рецидиву, відносять молодший вік, коротшу тривалість захворювання (Bergamaschi R., 2007).

Результати проведеного нами дослідження чітко демонструють статистично значуще збільшення кількості рецидивів у зимово-весняний період порівняно з літом та осінню в період спостереження 2014–2018 рр. (див. рис. 1). Це підтверджують дані досліджень, в яких виявили нижчу частоту рецидивування влітку, ніж взимку та навесні, в контексті позитивної кореляції між рівнями вітаміну D у сироватці крові та частотою рецидивів, а також у контексті вищої частоти інфекцій верхніх дихальних шляхів взимку та навесні (Tremlett H. et al., 2008; Salvi F. et al., 2010; Handel A.E. et al., 2011; Damasceno A. et al., 2012; Hartl C. et al., 2017).

**Таблиця 2.** Кліматичні середньомісячні сезонні показники у Волинській області

Місяць	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	За рік
$t_{\text{ср}}$	-4,6	-3,7	0,4	7,2	13,9	17	18,6	17,4	13,2	7,4	2,4	-2,2	7,2
$t_{\text{макс}}$	-1,8	-0,5	4,5	12,5	19,8	22,9	24,5	23,3	19,1	12	5,1	0,4	11,8
$t_{\text{мін}}$	-7,6	-6,7	-2,7	2,8	8,6	11,3	13,3	12,4	8,4	3,6	-0,1	-4,6	3,2
Парціальний тиск водяної пари	4	4,2	4,9	7,6	10,6	13,7	15,2	15	11,7	8,4	6,8	5	8,9
Відносна вологість	85	85	80	72	68	70	72	76	78	82	88	88	79
Дефіцит насичення	0,7	0,7	1,4	3,6	5,9	7	7,3	5,9	4	2,1	1	0,7	3,4
$S^1$	25	49	107	188	283	317	295	264	170	77	22	9	1806
D	63	101	179	212	288	298	303	252	179	112	53	46	2086
Q	88	150	286	401	570	615	598	516	347	189	74	55	3889
B	-34	-16	35	178	287	332	308	228	148	51	-14	-18	1502
Ak	73	71	58	24	22	22	21	21	22	23	37	64	28
T	51	69	122	181	255	222	287	251	194	105	43	31	1871
Швидкість вітру	4,6	4,6	4,4	4	3,5	3,3	3	2,8	3,1	3,5	4,1	4,4	3,8
Хмарність загальна	7,6	7,7	6,9	6,6	6,2	6	5,9	5,5	5,7	6,5	8,2	7,9	6,7
Хмарність нижня	5,9	6	4,8	4,2	3,8	3,9	3,6	3,3	3,5	4,7	6,7	6,4	4,7
Туман	5	5	4	2	1	2	2	2	4	6	5	7	45
Гроза середня	0	0	0,2	1	5	6	7	5	2	0,4	0	0	27
Гроза найбільша	0	0	2	5	13	12	16	9	6	3	0	0	39
Град	0	0	0,06	0,2	0,5	0,4	0,3	0,05	0,2	0,04	0	0	1,8

У табл. 2 і 3:  $t_{\text{ср}}$  – середня температура повітря (градусів Цельсія);  $t_{\text{макс}}$  – середня максимальна температура (градусів Цельсія);  $t_{\text{мін}}$  – середня мінімальна температура (градусів Цельсія);  $S^1$  – пряма сонячна радіація, що надходить на горизонтальну поверхню (МДж/м<sup>2</sup>); D – розсіяна радіація (МДж/м<sup>2</sup>); Q – сумарна радіація (МДж/м<sup>2</sup>); B – радіаційний баланс (МДж/м<sup>2</sup>); Ak – альbedo (%); T – тривалість сонячного сяння (год).

Окрім того, одне із широкомасштабних досліджень варіацій картини загострень РС (залежно від географічних координат) продемонструвало, що з підвищенням показника географічної широти в напрямку від екватора широтозалежне «відставання» мінімуму сезонного УФО від піку частоти рецидивування є суттєво коротшим (Spelman T. et al., 2014).

Припускали, що люди з РС, які живуть у широтах далі від екватора та мають значно нижчий статус вітаміну D (значною мірою пов'язаний з УФО) в усі сезони, швидше досягають «низького» порогового рівня 25(OH)D (або іншого довготривалого імуномодуючого УФО-опосередкованого ефекту), після зимового сонцестояння, ніж люди, які проживають на більш екваторіальних широтах (Spelman T. et al., 2014). Подібна обставина спонукала науковців в інших дослідженнях розробляти сезонні моделі з поділом не на класичні кліматичні сезони, а на сезони відповідно до середніх рівнів вітаміну D (Vojinović S. et al., 2015). Однак суттєвої ефективності застосування вітаміну D для терапії РС не доведено (Jagannath V.A. et al., 2018). Згідно з результатами проведеного нами дослідження, між частотою рецидивів РС та кліматичними факторами, які мають сезонні коливання, існує слабка і середня кореляція (див. табл. 3). Це дозволяє, разом з даними про несуттєву ефективність терапії РС вітаміном D, стверджувати, що відносний внесок окремих факторів, у тому числі й УФО, все ж таки не можна вважати визначальним у перебігу РС. Найімовірніше, в результаті взаємодії між рядом даних та інших факторів виникає сумарна ініціація демієлінізації в центральній нервовій системі, що проявляється клінічно як рецидив.

Тому неможливо об'єднати всі події РС в уніполярну модель, яка базувалася би лише на кліматичній сезональності. І навіть далі – низький рівень вітаміну D у пацієнтів із РС пропонуємо вважати переважно не як фактор ризику рецидивування захворювання, а наслідок РС.

## Висновки

Дані про сезонну варіабельність загострень РС, отримані у проведеному нами дослідженні, зіставні з результатами попередніх досліджень (Tremlett H. et al., 2008; Salvi F. et al., 2010; Handel A.E. et al., 2011; Damasceno A. et al., 2012; Spelman T. et al., 2014; Vojinović S. et al., 2015; Harding K. et al., 2017; Hartl C. et al., 2017). Враховуючи доведений зв'язок рівнів вітаміну D з частотою релапсів РС (Vojinović S. et al., 2015; Hartl C. et al., 2017), основний акцент нашого дослідження полягав у встановленні існування взаємозв'язку рівнів помісячної сонячної радіації у Волинській області з частотою релапсів РС. Окрім того, враховували додаткові фактори довкілля, які, на нашу думку, також могли мати вплив на перебіг РС. Однак отримані дані про відсутність статистично значимого зв'язку між більшістю сезонних параметрів та частотою релапсів РС засвідчили можливе існування інших факторів, що впливають на сезонну варіабельність загострень захворювання. Імовірно наявний мультифакторіальний вплив на частоту заго-

**Таблиця 3.** Кореляція між кліматичними показниками та частотою загострень у пацієнтів із РС за період 2014–2018 рр.

Показник	Коефіцієнт кореляції
$t_{\text{сер}}$	-0,30335
$t_{\text{макс}}$	-0,28005
$t_{\text{мін}}$	-0,31244
Парціальний тиск водяної пари	-0,35438
Відносна вологість	0,01534
Дефіцит насичення	-0,23904
$S^1$	-0,09926
D	-0,03164
Q	-0,06762
B	-0,15368
Ak	0,309408
T	-0,11854
Швидкість вітру	0,380116
Хмарність загальна	0,167589
Хмарність нижня	0,099749
Туман	-0,03762
Гроза середня	-0,27454
Гроза найбільша	-0,26628

стрень РС. Це повинно спонукати майбутніх дослідників на розуміння сезонної варіабельності загострень РС як сумарного результату кліматичних та інших тригерів, а не як наслідок розрізної дії одиничних факторів, таких як сонячна радіація з її сезонними коливаннями.

### Дані щодо конфлікту інтересів

Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів.

### Участь авторів

Збір і статистична обробка даних, написання основного тексту, редагування — О.О. Ніколенко; концепція, дизайн дослідження, збір і статистична обробка даних, написання основного тексту, редагування — О.Д. Шульга; збір і статистична обробка даних — В.В. Козлюк, У.В. Валецька, О.В. Тендеряк, О.М. Жешко, О.А. Юрко, М.І. Дубінець.

### Список використаної літератури

- Галік О.І., Басюк Т.О. (2014) Довідкові дані з клімату України: Метод. вказівки (<http://ep3.nuwm.edu.ua/591/1/01-03-16.pdf>).
- Bergamaschi R. (2007) Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int. Rev. Neurobiol.*, 79: 423–447.
- Browne P., Chandraratna D., Angood C. et al. (2014) Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83(11): 1022–1024.
- Damascono A., Von Glehn F., de Deus-Silva L., Damasceno B.P. (2012) Monthly variation of multiple sclerosis activity in the southern hemisphere: analysis from 996 relapses in Brazil. *Eur. J. Neurol.*, 19(4): 660–662.
- Fonseca A.C., Costa J., Cordeiro C. et al. (2009) Influence of climatic factors in the incidence of multiple sclerosis relapses in a Portuguese population. *Eur. J. Neurol.*, 16(4): 537–539.
- Handel A.E., Disanto G., Jarvis L. et al. (2011) Seasonality of admissions with multiple sclerosis in Scotland. *Eur. J. Neurol.*, 18(8): 1109–1111.
- Harding K., Tilling K., MacIver C. et al. (2017) Seasonal variation in multiple sclerosis relapse. *J. Neurol.*, 264(6): 1059–1067.
- Hartl C., Obermeier V., Gerdes L.A. et al. (2017) Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. *J. Neurol. Sci.*, 375: 160–164.
- Jagannath V.A., Filippini G., Di Pietrantonj C. et al. (2018) Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 9: CD008422.
- Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P. et al.; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (2013) International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult. Scler.*, 19(10): 1261–1267.
- Ogawa G., Mochizuki H., Kanzaki M. et al. (2004) Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbations in Japan. *Neurol. Sci.*, 24(6): 417–419.
- Salvi F., Bartolomei I., Smolensky M.H. et al. (2010) A seasonal periodicity in relapses of multiple sclerosis? A single-center, population-based, preliminary study conducted in Bologna, Italy. *BMC Neurol.*, 10: 105.
- Spelman T., Gray O., Trojano M. et al. (2014) Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann. Neurol.*, 76(6): 880–890.
- Tremlett H., van der Mei I.A., Pittas F. et al. (2008) Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 31(4): 271–279.
- Vojinović S., Savić D., Lukić S. et al. (2015) Disease relapses in multiple sclerosis can be influenced by air pollution and climate seasonal conditions. *Vojnosanit. Pregl.*, 72(1): 44–49.

## Влияние сезонных климатических факторов на частоту обострений рассеянного склероза

О.О. Николенко, О.Д. Шульга, В.В. Козлюк, У.В. Валецька, О.В. Тендеряк, О.М. Жешко, О.А. Юрко, М.И. Дубінець

**Резюме.** Одним из характерных клинических признаков рассеянного склероза (РС) являются рецидивы, но оценка факторов, способных влиять на обострение РС, остается недостаточно изученной. Согласно данным проведенных исследований, имеются противоречивые результаты относительно влияния сезонных факторов на частоту рецидивов. **Цель** — оценить влияние факторов окружающей среды на частоту развития обострений РС при ремиттирующе-рецидивирующем течении на протяжении четырех последовательных лет наблюдений. **Объект и методы исследования.** Исследование предусматривало полную регистрацию всех случаев обострений РС на территории Волынской области, поскольку до настоящего времени не проведено широкомасштабных исследований изменения сезонных рецидивов РС в Украине. Проведено проспективное исследование обострений у пациентов с РС для дальнейшего изучения сезонных колебаний частоты рецидивов и сравнения отмечаемых закономерностей с выбранными климатическими переменными. **Результаты.** В течение четырехлетнего интервала с января 2014 г. по январь 2018 г. у пациентов с РС (n=128) зарегистрировано 197 обострений. Результаты статистического анализа полученных данных свидетельствуют о преобладании обострений в зимне-весенний период и доказывают наличие слабой и средней корреляции между факторами ( $t_{\text{сер}}$ ,  $t_{\text{макс}}$ ,  $t_{\text{мін}}$ , парциальное давление водяного пара, относительная влажность, дефицит насыщения,  $S^1$ , D, Q, B, Ak, T, скорость ветра, облачность общая, облачность нижняя, туман, гроза средняя, гроза крупная, град) и частотой обострений РС. Установлено, что сезонное рецидивирование РС следует расценивать как результат мультифакторного влияния, а не действия отдельных разрозненных факторов. Высказано мнение, что низкий статус витамина D является скорее следствием, а не фактором риска РС в целом и рецидивирования в частности.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, обострение, факторы окружающей среды.

## Influence of seasonal environmental factors on number of multiple sclerosis relapses

O.O. Nikolenko, O.D. Shulga, V.V. Kozliuk, U.V. Valetska, O.V. Tenderiak, O.M. Zhesko, O.A. Yurko, M.I. Dubinets

**Summary.** Relapse is one of the inherent clinical signs of multiple sclerosis (MS), but an assessment of the factors that can affect the aggravation of MS remains inadequate. According to the available studies, there are contradictory results regarding seasonal factors that can affect the frequency of relapses. **The purpose of this study** — to assess the impact of environmental factors on the frequency of exacerbations of MS in the remitting-recurring course of four consecutive years of observation. **Materials and methods.** Our study envisaged the complete registration of all cases of exacerbations of MS in the Volyn region, because to date no large-scale studies have been conducted on the change of seasonal recurrence of MS in Ukraine. A prospective study of exacerbations in patients with MS was conducted for further study of seasonal fluctuations in the frequency of relapses and comparison of observed patterns with selected climatic variables. **Results.** During the four-year interval from January 2014 to January 2018, 197 exacerbations were registered in patients with MS (n=128). The statistical analysis of the data showed the predominance of exacerbations in the winter and spring periods and showed the presence of weak and average correlation between factors ( $t_{\text{сер}}$ ,  $t_{\text{макс}}$ ,  $t_{\text{мін}}$ , partial pressure of water vapor, relative humidity, saturation deficits,  $S^1$ , D, Q, B, Ak, T, wind speed, total cloud, low cloud, fog, light thunderstorm, large thunderstorm, hail) and the frequency of exacerbations of the MS. It has been established that seasonal recurrence of MS should be considered as the result of multifactorial effects, rather than the effects of individual, disparate factors. It is also suggested that the low status of vitamin D is a consequence rather than a risk factor for MS in general and relapse in particular.

**Key words:** multiple sclerosis, aggravation, environmental factors.

### Адреса для листування:

Шульга Ольга Дмитрівна  
43000, Луцьк, просп. Президента Грушевського, 21  
Волинська обласна клінічна лікарня  
E-mail: shulgaolga@ukr.net

Одержано 01.04.2019