



О. О. НИКОЛЕНКО, О. Д. ШУЛЬГА, В. В. КОЗЛЮК,
У. В. ВАЛЕЦЬКА, О. М. ЖЕШКО, О. А. ЮРКО,
М. І. ДУБІНЕЦЬ, О. В. ТЕНДЕРЯК

Волинська обласна клінічна лікарня

Перебіг розсіяного склерозу та вік: клініко-параклінічні зіставлення

Мета — оцінити зв'язок вікових, хронометричних показників і статевої належності пацієнтів із частотою загострень розсіяного склерозу (РС) при ремісивно-рецидивному перебігу захворювання протягом 4 послідовних років спостереження.

Матеріали і методи. У центрі РС Волинської обласної клінічної лікарні у період із січня 2014 р. до січня 2018 р. проведено проспективне дослідження. Реєстрували всі випадки загострення РС у 128 пацієнтів, які є жителями Волинської області, з установленим діагнозом РС відповідно до критеріїв McDonald (2010) з ремісивно-рецидивним перебігом захворювання. Статистичний аналіз даних проведено за допомогою програм SPSS 18, MedCalc та Microsoft Excel з використанням стандартної описової статистики, кореляційного та регресійного аналізу.

Результати. Встановлено велику поширеність РС серед осіб жіночої статі, а також відсутність різниці в частоті рецидивів захворювання залежно від статі. Виявлено слабкий прямо пропорційний зв'язок ($r = +0,24$, $p < 0,001$) між тривалістю захворювання і частотою релапсів РС у чоловіків. Частота рецидивів РС у чоловіків віком 20—39 років становила 0,48, у жінок того самого віку — 0,37, у чоловіків віком понад 40 років — 0,21, у жінок того самого віку — 0,42, у жінок віком понад 50 років — 0,66.

Висновки. Перебіг РС суттєво відрізняється в осіб чоловічої та жіночої статі, особливо у різних вікових групах. Частота рецидивів РС у чоловіків із віком поступово знижується приблизно у 2,5 рази (ці дані можуть бути пов'язані з розміром вибірки осіб чоловічої статі). У жінок частота загострень РС зберігається на відносно стабільному рівні до 50 років, а після досягнення віку менопаузи частота загострень захворювання різко зростає удвічі. Слабкий прямо пропорційний зв'язок між тривалістю захворювання і частотою рецидивів РС в осіб чоловічої статі, ймовірно, пов'язаний зі швидкістю прогресування захворювання. Для підтвердження цієї гіпотези потрібно проводити додаткові дослідження. В осіб жіночої статі такого зв'язку не встановлено.

Ключові слова: розсіяний склероз, загострення, перебіг, стать.

Розсіяний склероз (РС) — хронічне захворювання, яке характеризується запальними змінами та uszkodженням мієліну центральної нервової системи (ЦНС). Патологічні аутоімунні реакції, опосередковані автореактивними Th1-лімфоцитами, відіграють провідну роль у процесах демієлінізації ЦНС [33].

Поширеність РС становить 50—300 випадків на 100 тис. населення. У світі це захворювання мають 2—3 млн осіб [6]. Найчастіше РС дебютує в молодому віці, однак спостерігається прогресивне зростання захворюваності дитячого населення [21]. Раніше

припускали наявність відмінності в перебігу захворювання залежно від статі: у чоловіків частіше, ніж у жінок, реєструють прогресуючий тип, пізніший вік дебюту, частота загострень збільшується з тривалістю хвороби, вищий показник ранньої інвалідизації [3, 5]. Згідно з деякими даними, пізній дебют захворювання асоційований з більш тяжким перебігом і гіршим прогнозом захворювання [5, 27].

Типовою клінічною ознакою РС є рецидиви (загострення, релапси). Однак питання про чинники, які здатні впливати на загострення РС, є недостатньо вивченим. Частково вони можуть бути пов'язані з гендерними відмінностями.

Відомо, що формування анатомо-фізіологічних відмінностей ЦНС у жінок та чоловіків контролю-

© О. О. Ніколенко, О. Д. Шутьга, В. В. Козлюк, У. В. Валецька, О. М. Жешко, О. А. Юрко, М. І. Дубінець, О. В. Тендеряк, 2019

ване генами статевих хромосом, у перинатальний період — через вплив естрадіолу. Незважаючи на наявність ознак статевого диморфізму при народженні, статеві гормони мають важливе значення для розвитку ЦНС і в дорослому віці. Так, у жінок загалом менше білої речовини головного мозку, а отже, і мієлінізованих волокон сполучних аксонів. Щільність олігодендроцитів у різних відділах ЦНС у чоловіків більша майже на 40%. Зазначені анатомо-фізіологічні відмінності ЦНС в осіб різних статей також пояснюють вищу сприйнятливості мозку до РС у жінок [24, 26].

Доведено, що імпрегнація ЦНС статевими гормонами у внутрішньоутробний період важлива для формування осі «гіпоталамус—гіпофіз—наднирники» (ГГН), яка відповідає за вивільнення катехоламінів і глюкокортикоїдів. Останні впливають на основні функції імунної системи, такі як презентація антигенів, проліферація лейкоцитів, секреція цитокінів та антитіл. Сприйнятливості до аутоімунних захворювань, імовірно, пов'язана з дисфункціональною відповіддю осі ГГН. Статеві відмінності у реактивності зазначеної осі в умовах хронічного стресу пояснюють вищу захворюваність на РС серед осіб жіночої статі [24].

У численних дослідженнях із вивчення впливу статевих гормонів на демієлінізацію розглядали такі гормони, як тестостерон, естрадіол та естріол [5, 9—11, 13, 24, 32]. Естрадіол міститься в організмі як жінок, так і чоловіків. Естріол продукується лише під час вагітності (у III триместрі). Найпереконливішим доказом участі статевих гормонів у розвитку РС є різке зниження активності РС під час вагітності (особливо у III триместрі) та швидке обернено пропорційне зростання його активності після вагітності. Це дало підставу припустити, що жіночі статеві гормони впливають на перебіг цього захворювання. Слід також урахувати, що естрадіол чинить репаративний ефект на гематоенцефалічний бар'єр [16]. Дослідження на мишах це підтвердили [24, 32]. Жінки з РС із вищим рівнем тестостерону мали вищу ймовірність зворотного перебігу деструктивних процесів нервової тканини та клінічної неспроможності. У чоловіків виявлено прямо пропорційний зв'язок між рівнем сироваткового естрадіолу та наявністю вогнищ на T2- і T1-зважених зображеннях магнітно-резонансної томографії [30]. Можна припустити, що як тестостерон, так і естрадіол беруть участь у тканинній відповіді на ураження мозку.

У чоловіків зазвичай вищий індекс маси тіла, що пов'язано з більшою периферичною конверсією наднирникових і статевих андрогенів до естрогенів (естрону та естрадіолу відповідно) в жировій тканині. Остання є гормонально активним органом і спричиняє в'ялий перебіг запалення, а також активує імунну систему, що може провокувати чи посилювати РС. Рівень лептину, який продукується жировою тканиною і є маркером насичення, про-

довжує зростати після пубертату в жінок, тоді як у чоловіків його вироблення пригнічується під впливом тестостерону [8].

З огляду на зазначене вище можна припустити, що нейропротективний ефект тестостерону насамперед забезпечується конверсією в естроген в мозку за допомогою ароматази [13]. Проте дослідження неконверсованого дегідротестостерону також виявили його позитивний вплив на ЦНС [15].

Тестостерон є прекурсором естрадіолу і, як наслідок, у чоловіків із високим рівнем тестостерону вміст естрогену також більший. Доведено загальну антизапальну протективну дію тестостерону [28], тому перебіг РС очікувано буде гіршим у чоловіків із початково низьким рівнем тестостерону, хоча він не впливає на наявні вогнища деструкції, так як естрогени. А різниця співвідношення між рівнями тестостерону і естрогену є свідченням різної активності ароматази та інших генетично зумовлених чинників [25].

Особливості профілю цитокінів також впливають на перебіг РС. Їх зв'язок вивчали в численних дослідженнях [2, 4, 12, 14, 19, 20, 22, 23, 29, 33]. Приблизно у 60% жінок, хворих на РС, сироваткової концентрації естрадіолу та прогестерону є нижчими за нижню межу норми в одній або обох фазах РС. Секреторні рівні у таких пацієнтів значно зростають під час ремісії. Жінки з гормональними аномаліями та без них мали різний профіль цитокінів під час рецидивів і ремісій. Значно вищий вміст фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) в обох фазах та інтерферону- γ (ІФН- γ) (вважають, що він спричиняє апоптоз) під час ремісії виявлено у пацієнтів із гормональними порушеннями порівняно з особами із нормальним гормональним статусом. Таким чином, результати проведених досліджень можуть свідчити про те, що аномально низькі концентрації статевих гормонів пов'язані з вищим рівнем ФНП- α та ІФН- γ у сироватці крові. Це дає підставу припустити, що естрадіол і прогестерон пригнічують секрецію прозапальних цитокінів [33]. Однак досліди на мишах показали, що експозиція естрогенами підвищує вміст ІФН- γ . Такий ефект 17β -естрадіолу зумовлений прискореною транскрипцією мРНК ІФН- γ [23]. Інші дослідження встановили, що вік не впливає на профіль цитокінів при РС, і довели, що рівень ІФН- γ підвищується в активній фазі захворювання [20]. Інтерферон- γ чинить суперечливий вплив, оскільки залежить від фаз захворювання: при ініціації запускає аутоімунні процеси, а по завершенні індукує протекцію. Загалом кращий перебіг хвороби асоційований з підвищеним рівнем ІФН- γ [2, 22].

Дотепер не проведено масштабних досліджень з оцінки зміни частоти сезонних рецидивів РС в Україні, а також взаємозв'язку між частотою загострень і хронометричними параметрами перебігу захворювання (віком дебюту, його тривалістю), особливо у контексті статевої належності.

Мета роботи — оцінити зв'язок вікових, хронометричних параметрів перебігу РС і статевої належності пацієнтів із частотою загострень захворювання при ремітивно-рецидивному перебігу протягом 4 послідовних років спостереження, а також пояснити сутність відмінностей перебігу РС у жінок та чоловіків.

Здійснено огляд наукової літератури та порівняльний аналіз результатів попередніх та наших гомологічних досліджень для того щоб запропонувати можливе пояснення особливостей патогенезу РС і чинників, які впливають на перебіг захворювання.

Матеріали і методи

Проспективне дослідження проводили з січня 2014 р. до січня 2018 р. у центрі РС Волинської обласної клінічної лікарні, де реєструють усі первинні випадки РС в області та здійснюють диспансерне спостереження. Центр охоплює територію з населенням близько 1 млн осіб. Дослідження передбачало повну і точну реєстрацію всіх випадків загострення РС у 128 пацієнтів, які є жителями Волинської області, зі встановленим діагнозом РС відповідно до критеріїв McDonald (2010) з ремітивно-рецидивним перебігом захворювання.

Кожному пацієнту проведено оцінку неврологічних порушень за шкалою EDSS для забезпечення відповідності критеріям залучення. Рецидив РС розцінювали як появу нових симптомів або погіршення наявних, які тривають понад 24 год і не пов'язані з підвищенням температури тіла. Рецидиви РС розглядали як випадки загострення захворювання лише за наявності інтервалу між ними понад 1 міс. Псевдо-атаки, які могли бути пов'язані зі зміною температури тіла внаслідок інфекційного процесу, котрий тривав менше ніж 24 год, не враховували. Загальний показник частоти рецидивів розраховували як співвідношення загальної кількості загострень до кількості пацієнтів за рік.

Проведено кластерну оцінку частоти рецидивів РС по вікових групах в осіб чоловічої та жіночої статі. Для вивчення впливу досліджуваних чинників на частоту рецидивів захворювання використали кореляційний аналіз за Спірменом.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програм SPSS 18, MedCalc і Microsoft Excel.

Результати

За період проведення дослідження зареєстровано 197 загострень РС.

Серед пацієнтів переважали жінки — 84 (65,6%). Середній вік хворих на момент залучення у дослідження становив $(38,8 \pm 7,2)$ року, середній вік дебюту захворювання — $(29,2 \pm 7,6)$ року, середня тривалість хвороби — $(9,6 \pm 4,8)$ року.

Статистичний аналіз отриманих даних показав відсутність різниці в загальній частоті рецидивів РС залежно від статі: 0,39 випадки загострення на 1 особу на рік у чоловіків та 0,38 випадки заго-

стрення у жінок. У чоловіків встановлено слабкий прямо пропорційний зв'язок ($r_s = +0,24$, $p < 0,001$) між тривалістю захворювання та частотою рецидивів РС і середньої сили обернено пропорційний зв'язок ($r_s = -0,37$, $p < 0,001$) між віком дебюту захворювання та частотою рецидивів РС. У жінок такого зв'язку не встановлено. Результати кластерної оцінки частоти рецидивів РС в осіб чоловічої та жіночої статі наведено на рисунку.

Таким чином, частота рецидивів РС у дорослих чоловіків із віком поступово знижується приблизно в 2,5 рази (такі дані, можливо, пов'язані з розміром вибірки осіб чоловічої статі). Частота загострень зберігається на відносно стабільному рівні до 50 років, а після досягнення віку менопаузи частота загострень різко зростає удвічі. Слабкий прямо пропорційний зв'язок ($r_s = +0,299$) між тривалістю захворювання і частотою рецидивів РС в осіб чоловічої статі, можливо, пов'язаний зі швидкістю прогресування захворювання у чоловіків. Для підтвердження цієї гіпотези потрібно проводити подальші дослідження. У жінок такого зв'язку не встановлено.

Обговорення

Вважають, що однією з визначальних ознак РС, особливо ремітивно-рецидивного перебігу, є схильність до релапсів, що пов'язана з низкою чинників — як тригерами, так і модифікаторами перебігу захворювання.

Нами встановлено, що з віком частота рецидивів РС у жінок суттєво зростає (у віці 20—39 років — 0,37, 40—50 років — 0,42, понад 50 років — 0,66). Імовірно, це пов'язано з різким зниженням рівня статевих гормонів у період постменопаузи. Попередні дослідження встановили, що гормональний статус у здорових осіб та хворих на РС дещо відрізняється. Так, вміст загального та вільного тестостерону в здорових жінок із віком знижується приблизно в 2,0—2,5 рази порівняно з показником

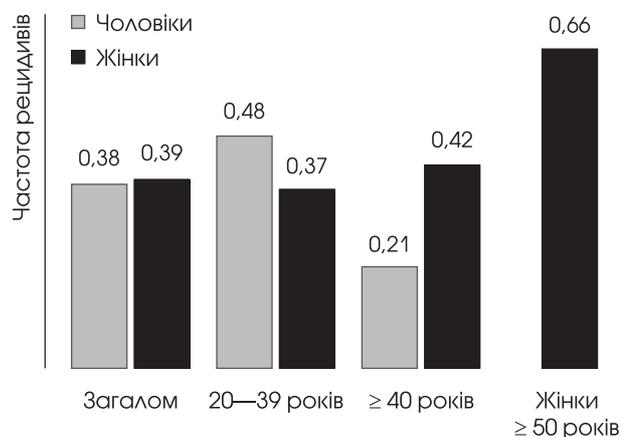


Рисунок. Частота рецидивів на 1 особу на рік у пацієнтів із розсіяним склерозом ремітивно-рецидивного типу залежно від віку та статі ($n = 128$)

у молодому віці. Особливо цікавим є цей факт з огляду на незначне зниження рівня тестостерону з віком у чоловіків. Незважаючи на різке зниження вмісту естрогенів у жінок після 50 років, менопауза не впливає подібним чином на рівень андрогенів [9]. РС характеризується зниженням вмісту статевих гормонів за рахунок порушення осі ГГН. Так, жінки з РС порівняно зі здоровими жінками мали низький рівень не лише естрогенів в усі вікові періоди [4, 33], а й андрогенів, тоді як у чоловіків із РС не виявлено низький вміст андрогенів порівняно зі здоровими особами [30]. Нормальний рівень тестостерону в чоловіків із РС пояснюють меншою схильністю до утворення вогнищ запалення, оскільки прозапальні цитокіни здатні стимулювати вісь ГГН, що зумовлює зниження продукції тестостерону.

Згідно з отриманими даними та результатами попереднього дослідження [1], існує відмінність у частоті загострень та прогресуванні, оскільки частота релапсів у чоловіків похилого віку зменшується, натомість у жінок — значно зростає. Інші дослідження показали збільшення швидкості прогресування інвалідності в жінок після менопаузи, а також нівелювання статевих відмінностей у прогресуванні інвалідності в осіб із РС у віці понад 50 років [5]. Можливо, відбувається наближення рівня статевих гормонів у жінок у постменопаузальному періоді до такого у чоловіків. Вважають, що в осіб старшого віку з пізнім дебютом захворювання його перебіг частіше є прогресуючим незалежно від статі [27]. У нашому дослідженні це підтверджено лише в когорті чоловіків, в якій виявлено обернено пропорційний зв'язок ($r_s = -0,37$, $p < 0,001$) між віком дебюту захворювання та частотою рецидивів РС.

Визначальним чинником, який впливає на активність захворювання та частоту рецидивів, ймовірно, є гормональний статус, котрий змінюється впродовж життя людини. Доведений протективний ефект естрогенів на ЦНС як у здорових жінок і чоловіків, так і у хворих на РС [8], а також встановлене нами зростання частоти релапсів у жінок віком понад 50 років (у цей період спостерігається різке зниження рівня естрогенів, пов'язане з постменопаузою [4]) дають підставу стверджувати, що важливе значення в патогенезі РС відіграють жіночі статеві гормони. Незважаючи на те що докази позитивного впливу терапії тестостероном на вогнища демієлінізації при РС відсутні, роль андрогенів не можна вважати перебільшеною у зв'язку з їх загальною протизапальною протективною дією та здатністю сповільнювати розвиток атрофії [28].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. Ш.; збір і обробка матеріалу — О. Н., О. Ш., В. К., У. В., О. Ж., О. Ю., М. Д., О. Т.; написання тексту, редагування — О. Н., О. Ш.

На нашу думку, слід вивчити роль інших гормонів (нестатевих) та динаміку змін їх рівня впродовж життя людини, яка може бути пов'язана із зазначеними закономірностями. Наприклад, інсуліноподібний фактор росту асоційований із процесами росту і регенерації в ЦНС та взаємопов'язаний з рівнем естрогенів. Важливу роль можуть відігравати також тиреоїдні гормони [16].

Незважаючи на те що гормональний статус змінюється впродовж життя людини, між тривалістю захворювання та частотою релапсів РС виявлено лише слабкий прямо пропорційний зв'язок ($r_s = +0,24$, $p < 0,001$) і лише у чоловіків. Цей зв'язок слід вивчити в осіб різного віку та впродовж більшого періоду спостереження.

Трактування РС як переважно генетично зумовленої патології не набуло масового поширення серед науковців у зв'язку з комплексністю генетичного апарату РС. Не розроблено апроксимованих людських моделей. Досліди на мишах продемонстрували наявність зв'язку між деякими статеводетермінованими генами і типом перебігу РС [7]. Подальші дослідження, можливо, виявлять подібні закономірності в людській популяції.

Проведення точного аналізу в дослідженні статевих відмінностей перебігу РС пов'язане зі складнощами, зумовленими наявністю плейотропізму дії гормонів на велику кількість різних клітин, які беруть участь у процесах руйнування або регенерації нервової тканини, особливо ЦНС. Дослідження статевих відмінностей перебігу РС є перспективними для виявлення нових аспектів патогенезу РС і встановлення умов, котрі впливають на ініціацію та перебіг захворювання, а також дадуть змогу розширити можливості терапії.

Висновки

Перебіг розсіяного склерозу суттєво відрізняється в осіб чоловічої та жіночої статі, особливо в різних вікових групах.

Частота рецидивів цього захворювання з віком поступово знижується приблизно в 2,5 рази (такі дані, можливо, пов'язані з розміром вибірки осіб чоловічої статі). У жінок частота загострень зберігається на відносно стабільному рівні до 50 років, а після досягнення віку менопаузи цей показник зростає удвічі.

Виявлений слабкий прямо пропорційний зв'язок між тривалістю розсіяного склерозу та частотою рецидивів в осіб чоловічої статі, який, можливо, пов'язаний зі швидкістю прогресування захворювання, що потребує проведення додаткових досліджень. У жінок такого зв'язку не встановлено.

Література

1. Ніколенко О. О., Шульга О. Д., Козлюк В. В та ін. Вплив сезонних кліматичних чинників на частоту загострень розсіяного склерозу // Укр. мед. часопис. — 2019. — № 2 (130). doi.org/10.32471/umj.1680-3051.130.140263.
2. Arellano G., Ottum P.A., Reyes L.I. et al. Stage-specific role of interferon-gamma in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis // Front Immunol. — 2015. — N 6. — P. 492. doi:10.3389/fimmu.2015.00492.
3. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis // Int Rev Neurobiol. — 2007. — Vol. 79. — P. 423—447.
4. Bouman A., Heineman M.J., Faas M.M. Sex hormones and the immune response in humans // Human Reproduction Update. — 2005. — Vol. 11 (4). — P. 411—423.
5. Bove R., Gilmore W. Hormones and MS: Risk factors, biomarkers, and therapeutic targets // Multiple Sclerosis Journal. — 2018. — Vol. 24 (1). — P. 17—21. DOI: 10.1177/1352458517737396.
6. Browne P., Chandraratna D., Angood C. et al. Atlas of multiple sclerosis 2013. — P. a growing global problem with widespread inequity // Neurology. — 2014. — Vol. 83. — P. 1022—1024.
7. Butterfield R.J., Blankenhorn E.P., Roper R.J. et al. Genetic analysis of disease subtypes and sexual dimorphisms in mouse experimental allergic encephalomyelitis (EAE): relapsing/remitting and monophasic relapsing/nonrelapsing EAE are immunogenetically distinct // J. Immunol. — 1999. — Vol. 162. — P. 3096—3102.
8. Chitnis T. The role of testosterone in MS risk and course // Multiple Sclerosis Journal. — 2018. — Vol. 24 (1). — P. 36—41.
9. Davison S.L., Bell R., Donath S. et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2005. — Vol. 90 (7). — P. 3847—3853. doi:10.1210/jc.2005-0212.
10. Dunn S.E., Gunde E., Lee H. Sex-based differences in multiple sclerosis (MS): part II: Rising incidence of multiple sclerosis in women and the vulnerability of men to progression of this disease // Current Topics in Behavioral Neurosciences. — 2015. — P. 57—86. doi:10.1007/7854_2015_370.
11. Dunn S.E., Lee H., Pavri F.R., Zhang M.A. Sex-based differences in multiple sclerosis (part I): Biology of disease incidence // Current Topics in Behavioral Neurosciences. — 2015. — P. 29—56.
12. Dutta R., Trapp B.D. Gene expression profiling in multiple sclerosis brain // Neurobiol Dis. — 2010. — Vol. 45 (1). — P. 108—114.
13. Foroughipour A., Norbakhsh V., Najafabadi S.H., Meamar R. Evaluating sex hormone levels in reproductive age women with multiple sclerosis and their relationship with disease severity // J Res Med Sci. — 2012. — P. 17 (9). — P. 882—885.
14. Freiesleben S., Hecker M., Zettl U.K. et al. Analysis of microRNA and gene expression profiles in multiple sclerosis: Integrating interaction data to uncover regulatory mechanisms // Sci Rep. — 2016. — N 6. — P. 34512. doi:10.1038/srep34512.
15. Gold S.M., Voskuhl R.R. Estrogen and testosterone therapies in multiple sclerosis // Prog Brain Res. — 2009. — Vol. 175. — P. 239—251. doi:10.1016/S0079-6123(09)17516-7.
16. Gomez F.P., Steelman A.J., Young C.R., Welsh C.J. Hormone and immune system interactions in demyelinating disease // Hormones and Behavior. — 2013. — Vol. 63 (2). — P. 315—321.
17. Harding K., Tilling K., MacIver C. et al. Seasonal variation in multiple sclerosis relapse // Journal of Neurology. — 2017. — Vol. 264.
18. Hartl C., Obermeier V., Gerdes L.A. et al. Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients // Journal of the Neurological Sciences. — 2017. — Vol. 375. — P. 160—164.
19. Inglese M. et al. Relationship between imaging and blood-based transcription profiles in primary-progressive multiple sclerosis // Journal of Neuroimmunology. — 2014. — Vol. 275. — N 1.
20. Kallaur A.P., Oliveira S.R., Colado Simão A.N. et al. Cytokine profile in relapsing remitting multiple sclerosis patients and the association between progression and activity of the disease // Molecular Medicine Reports. — 2013. — N 7. — P. 1010—1020.
21. Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P. et al. 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. — 2013. — Vol. 19. — P. 1261—1267.
22. Lees J.R., Cross A.H. A little stress is good: IFN-gamma, demyelination, and multiple sclerosis // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117 (2). — P. 297—299. doi:10.1172/JCI31254.
23. Nakaya M., Tachibana H., Yamada K. Effect of estrogens on the Interferon-γ producing cell population of mouse splenocytes // Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. — 2006. — Vol. 70 (1). — P. 47—53. doi:10.1271/bbb.70.47.
24. Nicot A. Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy // Front Biosci. — 2009. — Vol. 14. — P. 4477—4515.
25. Orwoll E., Lambert L., Marshall L. et al. Testosterone and estradiol among older men // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2006. — Vol. 91, N 4. — P. 1336—1344.
26. Raznahan A., Lee Y., Stidd R. et al. Longitudinally mapping the influence of sex and androgen signaling on the dynamics of human cortical maturation in adolescence // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2010. — Vol. 107 (39). — P. 16988—16993. doi:10.1073/pnas.1006025107.
27. Shirani A., Zhao Y., Petkau J. et al. Multiple Sclerosis in older adults: The clinical profile and impact of interferon beta treatment // BioMed Research International. — 2015. — P. 1—11.
28. Sicotte N.L., Giesser B.S., Tandon V. et al. Testosterone treatment in multiple sclerosis: A pilot study // Arch. Neurol. — 2007. — Vol. 64. — P. 683—688.
29. Srinivasan S., Severa M., Rizzo F. et al. Transcriptional dysregulation of Interferome in experimental and human // Multiple Sclerosis. Scientific Reports. — 2017. — N 7 (1).
30. Tomassini V., Onesti E., Mainero C. et al. Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. — 2005. — Vol. 76. — P. 272—275.
31. Tremlett H., van der Mei I.A. F., Pittas F. et al. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis // Neuroepidemiology. — 2008. — Vol. 31 (4). — P. 271—279.
32. Trenova A.G. Sex hormones and multiple sclerosis // Trending Topics in Multiple Sclerosis. — 2016. doi:10.5772/63630.
33. Trenova A., Slavov G., Manova M. Female sex hormones and cytokine secretion in women with multiple sclerosis // Neurological research. — 2013. — Vol. 35. — P. 95—99.

О. О. НИКОЛЕНКО, О. Д. ШУЛЬГА, В. В. КОЗЛЮК, У. В. ВАЛЕЦКАЯ,
О. Н. ЖЕШКО, Е. А. ЮРКО, М. И. ДУБИНЕЦ, О. В. ТЕНДЕРЯК
Волынская обласная клиническая больница

Течение рассеянного склероза и возраст: клинико-параклинические сопоставления

Цель — оценить связь возрастных, хронометрических показателей и половой принадлежности пациентов с частотой обострений рассеянного склероза (РС) при ремиттирующе-рецидивирующем течении на протяжении 4 последовательных лет наблюдений.

Материалы и методы. В центре РС Волынской областной клинической больницы в период с января 2014 г. по январь 2018 г. было проведено проспективное исследование. Регистрировали все случаи обострений РС

у 128 пациентов, которые являются жителями Волынской области, с установленным диагнозом РС в соответствии с критериями McDonald (2010) с ремиттирующе-рецидивирующим течением заболевания. Статистический анализ данных проводили с помощью программ SPSS 18, MedCalc и Microsoft Excel с использованием стандартной описательной статистики, корреляционного и регрессионного анализа.

Результаты. Установлена высокая распространенность РС среди лиц женского пола, а также отсутствие разницы в частоте рецидивов заболевания в зависимости от пола. Выявлена слабая прямо пропорциональная связь ($r = +0,24$, $p < 0,001$) между длительностью заболевания и частотой релапсов РС у мужчин. Частота рецидивов РС у мужчин в возрасте 20—39 лет составила 0,48, у женщин того же возраста — 0,37, у мужчин старше 40 лет — 0,21, у женщин того же возраста — 0,42, у женщин старше 50 лет — 0,66.

Выводы. Течение РС существенно отличается у лиц мужского и женского пола, особенно в разных возрастных группах. Частота рецидивов РС у мужчин с возрастом постепенно снижается примерно в 2,5 раза (такие данные могут быть связаны с размером выборки лиц мужского пола). У женщин частота обострений РС сохраняется на относительно стабильном уровне до 50 лет, а после достижения возраста менопаузы частота обострений резко возрастает в 2 раза. Слабая прямо пропорциональная связь между длительностью заболевания и частотой рецидивов РС у лиц мужского пола, возможно, связана со скоростью прогрессирования заболевания и требует проведения дополнительных исследований. У женщин такая связь не установлена.

Ключевые слова: рассеянный склероз, обострение, течение, пол.

O. O. NIKOLENKO, O. D. SHULGA, V. V. KOZLIUK, U. V. VALETSKA,
O. M. ZHESHKO, O. A. YURKO, M. I. DUBINETS, O. V. TENDERIAK
Volyn Regional Clinical Hospital

Multiple sclerosis and age: clinical and paraclinical comparisons

Objective — to assess the association of age, chronometric parameters and gender with the frequency of exacerbations of MS in the remitting-recurring course of 4 follow-up years of observation.

Methods and subjects. We conducted a prospective study that lasted from January 2014 to January 2018 at the Center of Multiple Sclerosis in the Volyn Regional Clinical Hospital. We registered all cases of exacerbations of MS in patients ($n = 128$) from Volyn region with a diagnosis of multiple sclerosis according to McDonald 2010 criteria, with a remitting-recurring course of the disease. Statistical analysis was performed using SPSS 18, MedCalc and Microsoft Excel software using standard descriptive statistics, correlation and regression analysis.

Results. The conducted population cohort study of patients with MS has established a higher prevalence of MS in female subjects, as well as the absence of a difference in the frequency of relapse of the disease, depending on the gender. We found a weak positive ratio ($r = 0.24$, $p < 0.001$) between the duration of the disease and the frequency of MS's in male patients. The rate of recurrence of MS at the mean age of 20—39 years for male patients was — 0.48, and for female patients — 0.37; male patients over 40 years old — 0.21, female patients — 0.42; female patients after 50 years — 0.66.

Conclusions. It is established that the course of MS is significantly different among males and females, especially in terms of age indicators. The frequency of recurrence of MS in adult males gradually decreases by about 2.5 times with the age correlation (however, such data may be related to the size of the sample of males); in women — the frequency of exacerbations is kept at a relatively stable level up to 50 years, and after reaching the age of menopause, there is a sharp increase in the frequency of exacerbations by 2 times. The revealed weak positive ratio between the duration of the disease and the frequency of MS recurrence in males may be associated with the rate of progression, which requires further research. Women did not demonstrate such correlation.

Key words: multiple sclerosis, aggravation, course, sex.