

УДК 616.832-004.2-036.1-055.1-055.2-07

ВАСИЛОВСКИЙ В.В., ВОЛОШИНА Н.П., НЕГРЕБА Т.В., ЛЕВЧЕНКО И.Л., ТЕРЕЩЕНКО Л.П., ТКАЧЕВА Т.Н.  
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

# КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

## Сообщение 1

**Резюме.** Изучены особенности гендерных различий на доклиническом этапе и в дебютах при разных типах течения рассеянного склероза. С помощью специальной анкеты-опросника у лиц разного пола (90 мужчин и 120 женщин) проведен анализ преморбидного анамнеза и структурно-функциональной организации дебютов (возраст начала заболевания, факторы риска, предшествующие клинической манифестации, предвестники дебюта, синдромологическая структура, темпы формирования неврологической симптоматики, тяжесть и длительность дебютов, полнота и продолжительность клинических ремиссий после дебюта при рецидивирующем и вторично-прогредиентном типах течения). Результаты исследований свидетельствуют о том, что клиническая гетерогенность рассеянного склероза, проявляющаяся уже на этапе дебютов, определяется не только типом течения, но и гендерным фактором.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, тип течения, клинический дебют, гендерные различия.

Значительные успехи в понимании патогенетических механизмов демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе (РС), достигнутые благодаря фундаментальным исследованиям последних десятилетий, не могут в полной мере решить весь комплекс сложных медико-биологических проблем при этом заболевании. Одной из таких проблем является изучение гендерных особенностей, которые с учетом нейроиммунных и гормонально-эндокринных механизмов функционирования мозга и организма в целом вносят весомый вклад в патогенез РС. По данным многочисленных эпидемиологических исследований известно, что РС чаще встречается у женщин, однако протекает тяжелее у мужчин, особенно при прогредиентных типах течения (ПТТ) [1–7].

В связи с этим изучение целостной картины разных типов течения «женского» и «мужского» РС представляет большой интерес и будет способствовать разработке новых подходов к дифференцированному гендерно-опосредованному лечению данного заболевания. Сложность механизмов развития демиелинизации при РС с учетом значительного полиморфизма и гетерогенности различных форм,

типов и вариантов его течения у лиц разного пола предполагает последовательный и углубленный клинический анализ особенностей течения заболевания в целом, включая различные его этапы (доклинический, дебют, этапы рецидивирования при рецидивирующем и будущем вторично-прогредиентном течении, этапы прогрессирования при вторично- и первично-прогредиентном течении) [8, 9].

Особенности течения, включая перечисленные выше этапы, изучались с помощью разработанной в отделе нейроинфекций и рассеянного склероза ГУ «ИНПН НАМН Украины» анкеты-опросника [10]. Анкета заполнялась врачом при непосредственном опросе больного и/или его родственников.

**Адрес для переписки с авторами:**

Василовский В.В.  
61068, г. Харьков, ул. Академика Павлова, 46  
ГУ «Институт неврологии, психиатрии  
и наркологии НАМН Украины»  
inpn@ukr.net

© Василовский В.В., Волошина Н.П., Негреба Т.В.,  
Левченко И.Л., Терещенко Л.П., Ткачева Т.Н., 2013  
© «Международный неврологический журнал», 2013  
© Заславский А.Ю., 2013

**Целью** настоящего исследования (сообщение 1) явилось изучение гендерных различий на доклиническом этапе и в дебютах при разных типах течения РС.

**Задачи исследования:**

— изучить гендерные особенности доклинического этапа, включая преморбидный анамнез, при разных типах течения РС;

— изучить гендерные различия структурно-функциональной организации дебютов при разных типах течения РС;

— разработать дифференциально-диагностические критерии при сравнительном изучении гендерных различий на доклиническом этапе и в дебютах при разных типах течения РС.

Всего в динамике обследовано 210 больных, в том числе при рецидивирующе-ремиттирующем типе течения (РРТ) — 80 больных (30 мужчин от 20 до 48 лет и 50 женщин от 19 до 57 лет); при вторично-прогредиентном типе течения (ВПТ) — 70 больных (30 мужчин от 21 до 63 лет и 40 женщин от 25 до 64 лет); при первично-прогредиентном типе течения (ППТ) — 60 больных (30 мужчин от 17 до 64 лет и 30 женщин от 22 до 60 лет). Длительность болезни у мужчин при РРТ варьировала от 4,5 до 26 лет, при ВПТ — от 5 до 35 лет, при ППТ — от 3,5 до 27 лет; у женщин при РРТ составила от 3 до 28 лет, при ВПТ — от 5,5 до 26 лет, при ППТ — от 2,5 до 26 лет.

На доклиническом этапе заболевания изучались наиболее значимые события преморбидного анамнеза, которые подразделялись на следующие смысловые блоки: анте- и перинатальная патология, недостаточное грудное вскармливание, осложнения после плановых прививок, миграционный фактор, перенесенные заболевания (табл. 1 и 2).

Анте- и перинатальная патология включала в себя осложнения во время беременности матери пациента (угроза прерывания беременности, токсикоз I и II половины беременности, иммуноконфликт, анемия, внутриутробное инфицирование) и в период родов (слабость родовой деятельности, применение

щипцов или вакуум-экстракция, кесарево сечение, низкая оценка новорожденного по шкале Апгар, обвитие пуповиной и ряд других). Как видно из табл. 1, осложнения анте- и перинатального периода встречались с высокой частотой, особенно среди мужчин при РРТ, а среди женщин достоверно при ППТ; реже всего — у мужчин при ППТ, а у женщин — при ВПТ (табл. 1).

Важное внимание уделялось грудному вскармливанию (его продолжительность, причины и сроки перехода на искусственное вскармливание разными смесями, возраст введения прикорма, наличие аллергических реакций при искусственном вскармливании и т.д.). Важность выделения этого фактора объясняется тем, что полноценное грудное вскармливание обеспечивает мембраностабилизирующий эффект и оптимальный уровень функционирования центральной нервной системы. В свою очередь, отсутствие или недостаточное поступление грудного молока в организм ребенка негативно влияет на обмен эссенциальных фосфолипидов. Их дефицит приводит к недостаточному развитию миелинизации нервных волокон, в том числе вследствие нарушения обмена жирных полиненасыщенных кислот (линоленовой и арахидоновой) [11]. По нашим данным, гендерных различий при анализе такого фактора, как грудное вскармливание, выявлено не было, однако были обнаружены существенные различия в его частоте при разных типах течения РС. Так, дефицит грудного вскармливания преобладал при РРТ и ППТ, реже всего был обнаружен при ВПТ (табл. 1).

Осложнения после плановых прививок в виде гипертермии и аллергических реакций встречались с высокой частотой и достоверно преобладали у мужчин при РРТ и ВПТ (табл. 1).

Известно, что миграция, особенно при переезде в другую среду обитания после 15 лет, повышает риск возникновения РС [12]. По нашим данным, миграционный фактор играл одну из ведущих ролей в качестве события, предшествующего клинической манифестации РС при прогредиентных типах тече-

**Таблица 1. Характеристика особенностей преморбидного анамнеза при разных типах течения РС с учетом гендерного фактора (%)**

События преморбидного анамнеза	Мужчины (M ± m)			Женщины (M ± m)		
	РРТ (n = 30)	ВПТ (n = 30)	ППТ (n = 30)	РРТ (n = 50)	ВПТ (n = 40)	ППТ (n = 30)
Анте- и перинатальная патология	73,30 ± 8,07	57,10 ± 9,04	30,00 ± 8,37	55,50 ± 7,03	36,00 ± 7,59	96,80 ± 3,21**
Недостаточное грудное вскармливание	53,50 ± 9,11	14,20 ± 6,37	60,00 ± 8,94	56,50 ± 7,01	22,20 ± 6,57	62,50 ± 8,84
Осложнение после плановых прививок	44,40 ± 9,07	57,10 ± 9,04**	44,40 ± 9,07	40,00 ± 6,93	11,60 ± 5,06	30,00 ± 8,37
Миграционный фактор	44,40 ± 9,07	70,50 ± 8,33	80,00 ± 7,30*	23,40 ± 5,98	85,70 ± 5,59	50,00 ± 9,13

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  между одинаковыми типами течения; здесь и далее: M — среднее значение показателя; m — среднеквадратичное отклонение показателя.

ния, особенно у мужчин при ППТ, а у женщин при ВПТ (табл. 1).

Полученные данные, свидетельствующие о высокой частоте возникновения ante- и перинатальной патологии, осложнений после плановых прививок и смене места проживания после 15 лет у больных РС в зависимости от типа течения и гендерного фактора, требуют дальнейшего специального изучения и уточнения.

Особого внимания среди ведущих событий на доклиническом этапе заслуживает блок вопросов, связанных с изучением перенесенных заболеваний (табл. 2).

Длительное время наиболее популярной была гипотеза о связи РС с вирусными инфекциями детского возраста. Однако проведенный системный анализ позволил сделать вывод о том, что ни одна из известных детских инфекций пока не может быть выдвинута в качестве этиологического фактора РС. Различия между больными и группой контроля, как правило, касались только более позднего возраста развития у больных РС по крайней мере одной из детских инфекций, чаще кори и краснухи. В то же

время не вызывает сомнения более высокий риск развития РС у лиц, часто болеющих вирусными инфекциями, особенно в детстве. Выявлена также связь РС с герпесом и хроническим тонзиллитом [9, 13].

По нашим данным, проведенный анализ свидетельствует о значительном и достоверном преобладании инфекционного индекса (суммарного числа перенесенных детских инфекций) у женщин при всех типах течения РС. В первую очередь это касается таких инфекций, как корь, ветряная оспа и краснуха (при РРТ и ВПТ), а также герпесвирусных заболеваний и фолликулярных ангин. Анализ гендерных различий, проведенный с учетом типов течения, выявил преобладание у женщин лор-патологии (при РРТ и ВПТ), тяжелых пневмоний (при РРТ), оперативных вмешательств (при РРТ и ВПТ), аллергических реакций (при ВПТ). У мужчин чаще наблюдались острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) при всех типах течения, особенно при ВПТ, хроническая полиорганная соматическая патология (при РРТ и ППТ) и поливалентные аллергические реакции (при ППТ).

**Таблица 2. Сравнительная частота перенесенных заболеваний на доклиническом этапе при разных типах течения РС с учетом гендерных различий**

Заболевание	Мужчины (M ± m)			Женщины (M ± m)		
	РРТ (n = 30)	ВПТ (n = 30)	ППТ (n = 30)	РРТ (n = 50)	ВПТ (n = 40)	ППТ (n = 30)
Корь	3,30 ± 3,26	10,00 ± 5,48	3,30 ± 3,26	30,00 ± 6,48*	40,00 ± 7,74	33,30 ± 8,60**
Краснуха	10,00 ± 5,48	6,60 ± 4,53	3,30 ± 3,26	30,00 ± 6,48	20,00 ± 6,32	3,30 ± 8,60
Ветряная оспа	10,00 ± 5,48	16,60 ± 6,79	13,30 ± 6,20	66,00 ± 6,70**	47,5 ± 7,9*	40,00 ± 8,94*
Паротит	10,00 ± 5,48	20,0 ± 7,3	20,0 ± 7,3	16,00 ± 5,18	17,50 ± 6,01	20,00 ± 7,30
Герпес	13,30 ± 6,20	6,60 ± 4,53	6,60 ± 4,53	26,00 ± 6,20*	27,50 ± 7,01*	23,30 ± 7,72
Гепатит (болезнь Боткина)	–	16,60 ± 6,79	–	12,00 ± 4,60	5,00 ± 3,45	10,00 ± 5,48
Ангины (частые)	36,60 ± 8,79	26,60 ± 8,07	26,60 ± 8,07	60,00 ± 7,07*	55,00 ± 7,87*	43,30 ± 9,04*
Отогенные процессы	16,60 ± 6,79	6,60 ± 4,53	10,00 ± 5,48	36,00 ± 6,79	15,00 ± 5,65	10,00 ± 5,48
Синусогенные процессы	10,00 ± 5,48	16,60 ± 6,79	13,30 ± 6,20	26,00 ± 6,20	30,00 ± 7,25	6,60 ± 4,53
Частые и тяжелые пневмонии	6,60 ± 4,53	20,0 ± 7,3	16,60 ± 6,79	20,00 ± 5,66*	–	20,00 ± 7,30
Частые ОРВИ	23,30 ± 7,72	43,30 ± 9,05	23,30 ± 7,72	16,00 ± 5,18	–	10,00 ± 5,48
Аллергические реакции	13,30 ± 6,20	6,60 ± 4,53	20,00 ± 7,30	18,00 ± 5,43	42,50 ± 7,82**	6,60 ± 4,53
Соматическая хроническая патология	60,00 ± 8,94*	56,30 ± 8,23	55,30 ± 8,72	32,00 ± 6,60	46,70 ± 6,97	42,80 ± 9,23
Оперативные вмешательства	23,30 ± 7,72	23,30 ± 7,72	36,60 ± 8,79	50,00 ± 7,07*	57,50 ± 7,82*	36,60 ± 8,79
Черепно-мозговая и/или спинальная травма	30,00 ± 8,37	16,60 ± 6,79	6,60 ± 4,53	24,00 ± 6,04	10,00 ± 4,74	16,60 ± 6,79

**Примечания:** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  между одинаковыми типами течения.

Таким образом, у мужчин и женщин с разными типами течения РС в преморбидном анамнезе выявлены существенные различия в частоте возникновения различных заболеваний. Отягощенный инфекционный анамнез (высокий инфекционный индекс, герпесвирусные инфекции, лор-патология), преобладающий у лиц женского пола, выступает в качестве весомого фактора риска (ФР), способствующего гиперсенсibilизации организма и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Одной из важнейших задач клинического изучения РС является достоверная диагностика этого заболевания на этапе дебюта. До настоящего времени по-прежнему остается нерешенным вопрос, в какой мере клиническая и морфологическая гетерогенность РС, включая различные варианты и типы его течения у лиц разного пола, находят свое отражение в структуре дебюта. Существует ли возможность определить будущий тип течения и прогнозировать дальнейшее развитие болезни на основании изучения комплексной структурно-функциональной организации дебютов? Фундаментальные и клинические исследования о начальных проявлениях этого заболевания недостаточны и дискуссионны. Это обусловлено тем, что первые признаки болезни нередко появляются за несколько лет до первого обращения за медицинской помощью. В связи с этим точный диагноз РС в среднем ставится через 2–3 года после манифестации, а удельный вес ошибок составляет от 37 до 67 %. Около половины больных к моменту установления диагноза страдают этим заболеванием по меньшей мере 5 лет. Подобная

ситуация негативно сказывается на дальнейшем течении и ограничивает терапевтические возможности превентивной терапии. Последняя наиболее эффективна на ранних этапах развития демиелинизирующего процесса, создает реальные предпосылки для более доброкачественного течения заболевания у большинства больных. Недаром в последнее десятилетие, благодаря появлению препаратов стратегической направленности, РС стали относить к частично управляемому заболеванию [14, 15].

Сказанное выше определило дальнейшее направление исследований. Нами проведен всесторонний углубленный клинический анализ дебютов у лиц разного пола при разных типах течения РС. При изучении сравнительной структурно-функциональной характеристики дебютов у лиц разного пола учитывали такие показатели, как возраст начала заболевания, факторы риска, непосредственно предшествующие клинической манифестации, наличие предвестников дебюта, синдромологическая структура, темпы формирования неврологической симптоматики, тяжесть и длительность дебютов, особенности протекания клинических ремиссий после дебюта, включая их полноту и продолжительность при РРТ и ВПТ.

Возраст дебюта при РРТ у мужчин варьировал от 10 до 40 лет и в среднем составил  $24,8 \pm 6,2$  года; у женщин — от 13 лет до 51 года (средний возраст  $27,0 \pm 6,7$  года). При ВПТ у мужчин — от 10 до 48 лет (средний возраст  $27,1 \pm 5,8$  года); у женщин — от 13 до 43 лет (средний возраст  $25,6 \pm 5,2$  года). При ППТ у мужчин — от 15 до 59 лет (средний возраст

**Таблица 3. Характеристика возрастных особенностей дебютов при разных типах течения РС с учетом гендерных различий (%)**

Возраст	Мужчины (M ± m)			Женщины (M ± m)		
	РРТ (n = 30)	ВПТ (n = 30)	ППТ (n = 30)	РРТ (n = 50)	ВПТ (n = 40)	ППТ (n = 30)
До 20 лет	23,30 ± 7,72	26,60 ± 8,07	6,70 ± 4,56	20,00 ± 5,66	35,00 ± 7,54	13,30 ± 6,20
21–30 лет	63,40 ± 8,79	33,40 ± 8,61	13,3 ± 6,2	44,00 ± 7,02	40,00 ± 7,74	23,40 ± 7,73
31–40 лет	13,30 ± 6,20	26,60 ± 8,07	33,3 ± 8,6	30,00 ± 6,48	20,00 ± 6,32	30,00 ± 8,37
Старше 40 лет	–	13,40 ± 6,22	46,70 ± 9,11	6,00 ± 3,36	5,00 ± 3,45	33,30 ± 8,6

**Таблица 4. Характеристика факторов риска, непосредственно предшествующих дебюту, при разных типах течения РС с учетом гендерных особенностей (%)**

Фактор риска	Мужчины (M ± m)			Женщины (M ± m)		
	РРТ (n = 30)	ВПТ (n = 30)	ППТ (n = 30)	РРТ (n = 50)	ВПТ (n = 40)	ППТ (n = 30)
Инфекция	13,30 ± 6,20	20,00 ± 7,3	3,30 ± 3,26	28,00 ± 6,35*	32,50 ± 7,40*	30,00 ± 8,37*
Эмоциональный стресс	13,30 ± 6,20	33,30 ± 8,6	16,60 ± 6,79	44,00 ± 7,02*	37,50 ± 7,65	23,30 ± 7,72
Черепно-мозговая и/или спинальная травма	13,30 ± 6,20*	13,30 ± 6,20	3,30 ± 3,26	2,00 ± 1,98	10,00 ± 4,74	3,30 ± 3,26
Физическое переутомление, переохлаждение	23,30 ± 7,72	16,60 ± 6,79	30,00 ± 8,37*	20,00 ± 5,66	40,00 ± 7,74*	13,30 ± 6,20
Отсутствие причин	46,60 ± 9,10*	26,60 ± 8,07	66,60 ± 8,61*	28,00 ± 6,35	27,50 ± 7,01	30,00 ± 8,37

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  между одинаковыми типами течения.

32,2 ± 7,6 года); у женщин — от 13 до 58 лет (средний возраст 34,6 ± 7,8 года).

Указанные возрастные различия прослеживаются в табл. 3.

Как видно из табл. 3, при РРТ преобладает развитие клинического дебюта как у мужчин (чаще), так и у женщин (реже) в возрасте от 21 до 30 лет. Наряду с этим у женщин в отличие от мужчин отмечена более высокая частота манифестации клинических проявлений в возрастном диапазоне от 31 до 40 лет. При ВПТ выявлена тенденция к более частому возникновению дебюта у женщин до 20 лет, а у мужчин — после 40 лет. При ППТ возраст первой атаки заболевания как у мужчин, так и у женщин имеет существенные отличия от двух предыдущих типов течения в виде резкого смещения возрастного диапазона к 31–40 годам и старше со значительным преобладанием лиц мужского пола после 40 лет.

Среди факторов риска, непосредственно предшествующих манифестации клинической симптоматики в дебюте (табл. 4), следует отметить достоверное преобладание у женщин инфекционного фактора при всех типах течения РС, особенно при ППТ, эмоционально-стрессовых ситуаций при РРТ, физического переутомления при ВПТ. У лиц мужского пола, в отличие от женщин, заболевание достоверно чаще дебютировало «без видимых причин» при РРТ и особенно при ППТ, а физическое переутомление в качестве провоцирующего фактора достоверно чаще наблюдалось при ППТ (табл. 4).

Достоверно высокая частота такого ФР, как отсутствие причины, у мужчин при РРТ и ППТ можно объяснить феноменом анозогнозии, что согласуется с данными нейропсихологического статуса, свидетельствующего о преобладании анозогнозического типа отношения к болезни у лиц мужского пола [16,

17]. Вместе с тем выявленные различия в частоте ФР у мужчин и женщин при разных типах течения РС, вероятнее всего, носят провоцирующий, а не причинно-следственный характер, что свидетельствует об их неспецифической роли в инициации дебюта.

Иная роль принадлежит так называемым предвестникам дебюта — различным субъективным и, по-видимому, объективным симптомам и синдромам, которые возникали у больных на разных временных этапах, предшествующих дебюту (как непосредственно перед ним, так и в отдаленном анамнезе). Анализ частоты появления предвестников у лиц разного пола показал их преобладание у женщин при РРТ и ВПТ, а у мужчин — при ППТ (табл. 5). Они характеризовались значительным полиморфизмом, нестойкостью, быстротой появления и исчезновения и включали в себя широкий спектр клинических проявлений в виде преходящих астенических состояний, головных болей различной локализации, политопических сенсорных нарушений (парестезии, дизестезии, гиперпатии, ощущения зуда, жжения, полирадикулярные и/или корешковые болевые феномены), вестибулярного симптомокомплекса, фотопсий, эпизодических кратковременных сфинктерных расстройств, ощущения тяжести в ногах и ряда других. При этом клиническая структура предвестников не зависела от типа течения и гендерного фактора.

Диагностическое и прогностическое значение предвестников дебюта нельзя недооценивать. По нашему мнению, они являются своеобразными клиническими маркерами субклинического течения заболевания с неопределенной продолжительностью. Следовательно, их появление выполняет сигнальную функцию перед развитием клинически очерченного дебюта и свидетельствует об истощении адаптационно-компенсаторных резервов организма.

**Таблица 5. Сравнительная частота предвестников дебюта при разных типах течения РС с учетом гендерных особенностей (%)**

Мужчины (M ± m)			Женщины (M ± m)		
РРТ (n = 30)	ВПТ (n = 30)	ППТ (n = 30)	РРТ (n = 50)	ВПТ (n = 40)	ППТ (n = 30)
16,60 ± 6,79	13,30 ± 6,20	46,60 ± 9,10	28,0 ± 7,1	32,5 ± 7,4*	26,60 ± 6,99

Примечание: \* —  $p < 0,05$  между одинаковыми типами течения.

**Таблица 6. Сравнительная характеристика синдромов дебюта при разных типах течения РС с учетом гендерных особенностей (%)**

Дебют	Мужчины (M ± m)			Женщины (M ± m)		
	РРТ (n = 30)	ВПТ (n = 30)	ППТ (n = 30)	РРТ (n = 50)	ВПТ (n = 40)	ППТ (n = 30)
Моносиндромный (1 синдром)	60,00 ± 8,94	53,30 ± 9,10	30,00 ± 8,37	40,00 ± 6,92	42,50 ± 7,92	30,00 ± 8,37
Олигосиндромный (2–3 синдрома)	33,40 ± 8,70	43,30 ± 9,05	26,70 ± 8,08	44,00 ± 7,02	47,5 ± 7,9	36,60 ± 8,79
Полисиндромный (4 и более синдрома)	6,60 ± 4,53	3,40 ± 3,31	43,30 ± 9,04	16,00 ± 5,18	10,00 ± 4,74	33,4 ± 8,7



Таблица 7. Тяжесть дебюта при разных типах течения РС с учетом гендерных особенностей (%)

Тяжесть дебюта	Мужчины (M ± m)			Женщины (M ± m)		
	РРТ (n = 30)	ВПТ (n = 30)	ППТ (n = 30)	РРТ (n = 50)	ВПТ (n = 40)	ППТ (n = 30)
Легкая	70,00 ± 8,37	63,30 ± 8,80	23,30 ± 7,72	72,00 ± 6,35	50,00 ± 7,91	33,30 ± 8,60
Средняя	26,60 ± 8,07	30,00 ± 8,37	53,30 ± 9,11	24,00 ± 6,04	35,00 ± 7,54	50,00 ± 9,12
Тяжелая	3,40 ± 3,31	6,70 ± 4,56	23,40 ± 7,73	4,00 ± 2,77	15,00 ± 5,65	16,70 ± 6,80

Таблица 8. Темпы развития клинической симптоматики в дебютах при разных типах течения РС с учетом гендерных особенностей (%)

Темп	Мужчины (M ± m)			Женщины (M ± m)		
	РРТ (n = 30)	ВПТ (n = 30)	ППТ (n = 30)	РРТ (n = 50)	ВПТ (n = 40)	ППТ (n = 30)
Молниеносный	36,60 ± 8,79	13,30 ± 6,20	6,70 ± 4,56	22,00 ± 5,86	16,50 ± 5,86	–
Быстрый	50,00 ± 9,12	56,70 ± 9,05	10,00 ± 5,48	56,00 ± 7,02	47,50 ± 7,90	3,30 ± 8,60
Постепенный	10,00 ± 5,48	23,30 ± 7,72	13,30 ± 6,20	16,00 ± 5,08	21,00 ± 6,44	20,00 ± 7,30
Замедленный	3,40 ± 3,31	6,70 ± 4,56	70,00 ± 8,37	6,00 ± 3,36	15,00 ± 5,65	76,70 ± 7,72

Таблица 9. Длительность дебюта при разных типах течения РС с учетом гендерных особенностей (%)

Продолжительность	Мужчины (M ± m)			Женщины (M ± m)		
	РРТ (n = 30)	ВПТ (n = 30)	ППТ (n = 30)	РРТ (n = 50)	ВПТ (n = 40)	ППТ (n = 30)
Короткая	60,00 ± 8,94	46,60 ± 9,10	3,30 ± 3,26	54,00 ± 7,05	35,00 ± 7,54	–
Средняя	30,00 ± 8,37	20,00 ± 7,30	6,70 ± 4,56	30,00 ± 6,48	27,50 ± 7,01	3,30 ± 3,26
Длительная	10,00 ± 5,48	33,40 ± 8,61	30,00 ± 8,37	16,00 ± 5,18	37,50 ± 7,65	23,30 ± 7,72
Неопределенная за счет дальнейшего прогрессирования	–	–	60,00 ± 8,94	–	–	73,40 ± 8,07

В зависимости от количества синдромов дебюта подразделялись на моно- (1 синдром), олиго- (2–3 синдрома) и полисиндромные (4 и более синдрома).

У мужчин преобладали моносиндромные дебюты при ВПТ и особенно при РРТ, тогда как у женщин существенных различий между частотой возникновения моно- и олигосиндромных дебютов при РРТ и ВПТ выявлено не было (табл. 6). Полисиндромные дебюты у лиц разного пола при этих типах течения встречались крайне редко. Иные соотношения в частоте возникновения этого показателя были обнаружены при ППТ в виде значительного преобладания полисиндромных дебютов, независимо от гендерного фактора.

По степени тяжести дебюта подразделялись на легкие, средней тяжести и тяжелые. При ВПТ и особенно при РРТ преобладали дебюты легкой степени тяжести. Тяжелые дебюты при указанных типах течения встречались крайне редко. Тяжесть дебютов при РРТ формировалась без участия гендерного фактора, тогда как при ВПТ была обнаружена тенденция к возрастанию числа легких дебютов у лиц мужского пола, а тяжелых — у лиц женского пола. При ППТ как у мужчин, так и у женщин преобладали дебюты средней степени тяжести с одновременным возрастанием частоты тяжелых дебютов, особенно у лиц мужского пола (табл. 7).

У мужчин при РРТ количество синдромов дебюта тесно соотносилось с их тяжестью: моносиндром-

ные дебюты характеризовались легким течением, а олигосиндромные — средней степенью тяжести. У женщин взаимоотношения между количеством синдромов дебюта и их тяжестью носили не столь однозначный характер: легкие и средние по тяжести дебюта нередко протекали как с моно-, так и с олигосиндромной симптоматикой, которая при дебютах средней степени тяжести отличалась большим полиморфизмом по сравнению с лицами мужского пола.

Темпы развития клинической симптоматики в дебютах подразделялись на молниеносные (в течение нескольких часов), быстрые (до 7 дней), постепенные (до 3–4 недель) и замедленные (более 1 месяца). При РРТ и ВПТ у большинства больных преобладали быстрые темпы формирования клинической симптоматики в дебюте; значительно реже — постепенные и крайне редко — замедленные. Обнаружена тенденция к преобладанию молниеносных темпов у мужчин при РРТ. При ППТ на фоне отсутствия гендерных различий значительно преобладали замедленные темпы развития дебютов (табл. 8).

По продолжительности дебюта подразделялись на короткие (до 1 месяца), средней длительности (до 2 месяцев), длительные (до 3–4 месяцев) и неопределенной продолжительности. Последний вариант имел отношение только к ППТ, при котором симптоматика дебюта у части больных непосредственно

**Таблица 10. Частота полных и неполных клинических ремиссий после дебюта при РРТ и ВПТ РС с учетом гендерных особенностей (%)**

Клиническая ремиссия	Мужчины (M ± m)		Женщины (M ± m)	
	РРТ (n = 30)	ВПТ (n = 30)	РРТ (n = 50)	ВПТ (n = 40)
Полная	66,60 ± 8,61	50,00 ± 9,12	62,00 ± 6,86	50,00 ± 7,91
Неполная	33,40 ± 8,61	50,00 ± 9,12	38,00 ± 6,86	50,00 ± 7,91

**Таблица 11. Длительность клинических ремиссий после дебюта при РРТ и ВПТ РС с учетом гендерных особенностей (%)**

Длительность ремиссии	Мужчины (M ± m)		Женщины (M ± m)	
	РРТ (n = 23)	ВПТ (n = 30)	РРТ (n = 42)	ВПТ (n = 40)
Короткая	21,80 ± 8,61	30,00 ± 8,37	35,70 ± 7,39	25,00 ± 6,85
Средняя	39,10 ± 10,17	23,30 ± 7,72	38,00 ± 7,49	32,50 ± 7,41
Длительная	39,10 ± 10,17	46,70 ± 9,11	26,30 ± 6,79	42,50 ± 7,82

**Таблица 12. Клиническая структура синдромов дебюта при разных типах течения РС с учетом гендерных особенностей (%)**

Синдром	Мужчины (M ± m)			Женщины (M ± m)		
	РРТ (n = 30)	ВПТ (n = 30)	ППТ (n = 30)	РРТ (n = 50)	ВПТ (n = 40)	ППТ (n = 30)
Пирамидный	13,30 ± 6,20	40,00 ± 8,94	86,60 ± 6,22	36,00 ± 6,79*	50,00 ± 7,91	90,00 ± 5,48
Чувствительный	33,30 ± 8,60	40,00 ± 8,94	30,00 ± 8,37	50,00 ± 7,07	40,00 ± 7,74	40,00 ± 8,94
Мозжечково-атактический	36,60 ± 8,79	30,00 ± 8,37	63,30 ± 8,79	26,00 ± 6,20	40,00 ± 7,74	70,00 ± 8,37
Стволовой	30,00 ± 8,37	30,00 ± 8,37	33,30 ± 8,60	40,00 ± 6,92	22,5 ± 6,6	26,60 ± 8,07
Острый РБН	20,00 ± 7,30	23,30 ± 7,72	–	30,00 ± 6,48	30,00 ± 7,25	–
Нарушение функции тазовых органов	3,30 ± 3,26	3,30 ± 3,26	36,60 ± 8,79	8,00 ± 3,84	7,50 ± 4,16	33,3 ± 8,6

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ .

трансформировалась в дальнейшее прогрессирование (табл. 9).

По нашим данным, длительность дебютов определялась типом течения заболевания без участия гендерного фактора. При РРТ короткие дебюты преобладали над продолжительными, тогда как при ВПТ в отличие от РРТ число больных с короткими дебютами уменьшалось, а с продолжительными — возрастало. Достоверных различий между дебютами средней продолжительности при этих типах течения выявлено не было. При ППТ ведущее место занимали дебюты неопределенной длительности, связанной с дальнейшим прогрессированием.

Полнота и длительность ремиссий после дебюта оценивалась только для РРТ и ВПТ. Для ППТ ремиссии не характерны, поскольку формирование и развитие этапа прогрессирования при этом типе течения происходит двумя путями: либо через этап стабилизации после дебюта, либо непосредственно вслед за дебютом [18, 19].

Гендерные различия в частоте возникновения полных и неполных клинических ремиссий после дебюта при РРТ и ВПТ отсутствуют. Вместе с тем соотношения между этими показателями для РРТ и ВПТ оказались различными: при РРТ преобладали полные клинические ремиссии после дебюта, при ВПТ частота полных и неполных ремиссий была одинаковой (табл. 10).

Клинические ремиссии после дебютов при РРТ и ВПТ по своей продолжительности подразделялись на короткие (до 1 года), средней продолжительности (от 1 года до 5 лет) и длительные (более 5 лет). На момент исследования при РРТ у 7 больных мужского пола и у 8 — женского продолжается ремиссия после дебюта, поэтому количество мужчин и женщин с известными сроками ремиссий составило 23 из 30 и 42 из 50 человек соответственно. При ВПТ обнаружена тенденция к преобладанию длительных ремиссий после дебюта над ремиссиями короткой и средней продолжительности. Достоверные гендерные различия в частоте возникновения ремиссий разной продолжительности при этом типе течения отсутствуют. Однако при РРТ в отличие от ВПТ обнаружена тенденция к преобладанию коротких ремиссий у женщин и длительных ремиссий у мужчин при одинаковой частоте ремиссий средней продолжительности у лиц разного пола (табл. 11).

Синдромологическая структура дебютов при РРТ у лиц женского пола характеризовалась достоверным преобладанием пирамидной симптоматики и тенденцией к более частому развитию острого ретроульбарного неврита (РБН), как правило односторонней локализации, стволовых и чувствительных нарушений; у мужчин чаще встречался мозжечково-атактический синдром. При ВПТ у женщин прослеживалась тен-

денция к преобладанию пирамидной и мозжечковой симптоматики. Сфинктерные нарушения при этих типах течения РС встречались редко и носили компенсированный характер (табл. 12). В целом клиническая симптоматика в дебютах при РРТ и ВПТ характеризовалась неустойчивостью, динамизмом, частыми асимметриями и синдромами диссоциаций, возникающими в различных сочетаниях, быстрым и, как правило, полноценным регрессом неврологического дефицита под воздействием адекватной патогенетической терапии.

Синдромологическая структура дебютов при ППТ не зависела от гендерного фактора, но имела существенные отличия от РРТ и ВПТ в виде значительного преобладания пирамидной симптоматики, мозжечковых и сфинктерных расстройств (табл. 12). Поражения зрительного нерва в дебютах при ППТ характеризовались ранним, нередко субклиническим формированием частичной атрофии зрительных нервов при отсутствии острых РБН, что свидетельствует о преобладании аксонально-дегенеративного поражения над воспалительно-демиелинизирующим при этом типе течения [20].

Таким образом, проведенные исследования показали, что особенности структурно-функциональной организации дебютов и доклинического этапа у больных РС определяются не только типом течения, но и гендерным фактором.

В зависимости от типа течения была получена обобщенная характеристика дебютов, которая при РРТ и ВПТ не имела принципиальных различий. При этих типах течения преобладали легкие варианты первой атаки с быстро формирующейся моно- и/или олигосиндромной симптоматикой в виде минимального или умеренно выраженного быстропроходящего неврологического дефицита с выходом в клинические ремиссии разной продолжительности.

Дебюты при ППТ принципиально отличались от первых двух типов течения по таким важным показателям, как пол, возраст, темпы развития, характер, тяжесть и длительность. Обобщенный портрет дебюта при ППТ, в отличие от РРТ и ВПТ, характеризовался значительным увеличением количества лиц мужского пола, сдвигом возрастного диапазона к 31–40 годам и старше, преобладанием полисиндромных затяжных дебютов средней тяжести, развивающихся медленными темпами, более частым нарушением функций тазовых органов, поражением пирамидной и мозжечковой систем.

Гендерные различия на доклиническом этапе и в дебютах при разных типах течения РС характеризовались:

— преобладанием у женщин по сравнению с мужчинами перинатальной патологии при ППТ; высокого инфекционного индекса, включая такие детские инфекции, как корь, ветряная оспа, краснуха, ангины, герпесвирусные инфекции при всех типах течения; лор-патологии при РРТ и ВПТ, тяжелых пневмоний при РРТ; полостных оперативных вмешательств при

РРТ и ВПТ; аллергических реакций при ВПТ; возраста дебюта в диапазоне 31–40 лет при РРТ и до 20 лет при ВПТ; таких ФР, непосредственно предшествующих дебюту, как инфекции при всех типах течения и эмоционально-стрессовые ситуации при РРТ, физическое переутомление при ВПТ; предвестников дебюта при РРТ и ВПТ; моно- и олигосиндромных дебютов при РРТ и ВПТ; больных с тяжелыми дебютами при ВПТ; коротких ремиссий после дебюта при РРТ;

— преобладанием у мужчин по сравнению с женщинами перинатальной патологии при РРТ; осложнений после прививок при прогрессивных типах течения; влияния миграционного фактора при прогрессивных типах течения, особенно при ППТ; частых и тяжелых ОРВИ при всех типах течения, соматической патологии при РРТ, аллергических реакций при ППТ; возраста дебюта в диапазоне 21–30 лет при РРТ и после 40 лет при прогрессивных типах течения, особенно при ППТ; ФР, непосредственно предшествующих дебюту, — физического переутомления при ППТ и отсутствия причин при РРТ и ППТ; предвестников дебюта при ППТ; моносиндромных дебютов при РРТ и ВПТ; легких дебютов при ВПТ и тяжелых при ППТ; молниеносных темпов развития дебютов при РРТ; длительных ремиссий после дебютов при РРТ.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в основе клинической гетерогенности РС, проявляющейся уже на этапе дебютов, лежат различные патогенетические механизмы, формирующие особенности течения заболевания у мужчин и женщин.

Полученные данные могут служить основой для разработки дифференциально-диагностических и прогностических критериев дальнейшего течения этого заболевания с учетом особенностей этапов рецидивирования (при РРТ и ВПТ) и прогрессирования (при ВПТ и ППТ), которые будут изложены в сообщении 2.

## Список литературы

1. Завалишин И.А. Рассеянный склероз: избранные вопросы теории и практики [Текст] / И.А. Завалишин. — М., 2000. — 640 с.
2. Завалишин И.А. Прогрессирующее течение рассеянного склероза [Текст] / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова, А.В. Пересадова, Н.Н. Стойде и др. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2002. — № 2, спец. вып. — С. 26-31.
3. Гусев Е.И. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России [Текст] / Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спец. вып. «Рассеянный склероз». — 2002. — С. 3-6.
4. Волошин П.В., Волошина Н.П., Д'яченко Л.И., Левченко І.Л. Аналіз розповсюдженості та захворюваності на розсіяний склероз в Україні за даними офіційної статистичної звітності // Український вісник психоневрології. — 2005. — Т. 13, вип. 2 (43). — С. 5-11.
5. Волошин П.В., Волошина Н.П., Тайцлін В.Й., Негріч Т.І., Негреба Т.В., Левченко І.Л., Василовський В.В., Д'яченко Л.І., Ткачова Т.М., Черненко М.Є. Поширеність, особливості



перебігу розсіяного склерозу у мешканців різних регіонів України та фармакоекономічне обґрунтування лікування хворих // Наукові засади міжгалузевої програми «Здоров'я нації» / За ред. А.М. Сердюка. — К.: Фірма «Деркул». — 2007. — Вип. 1. — С. 75-105.

6. Granieri E. Multiple sclerosis: does epidemiology contribute to providing etiologic clues? [Text] / E. Granieri, I. Casetta, M.R. Tola et al. // *Journal Neurological Science*. — 1993. — № 115. — S16-S23.

7. Kurtzke J.F. MS epidemiology world wide. One view of current status [Text] / J.F. Kurtzke // *Acta Neurol. Scand.* — 1995. — 91 (161). — P. 23-30.

8. Бархатова В.П. Патофізіологія демієлінізуючого процесу [Текст] / Бархатова В.П., Завалишин І.А., Байдина Е.В. // *Журнал невропатології та психіатрії ім. С.С. Корсакова*. — 2002. — № 7. — С. 53-58.

9. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Под ред. Гусева Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н. — 2004. — 526 с.

10. Негреба Т.В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу [Текст] / Т.В. Негреба // *Збірка анкет. Свідчення про авторське право на твір № 8675 від 31.10.2003 р.*

11. Clandinin M.T., Jumpsen J., Miyoung S. Relationship between fatty acid accretion, membrane composition, and biologic functions // *The Journal of Pediatrics*. — 1994. — Vol. 125, № 5 (Part 2). — P. S25-S32.

12. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы [Текст] / Под ред. К. Полмана, Р. Холфельда: Пер. с англ. Н.А. Толоян. — СПб.: Политехника, 2001. — 422 с.

13. Cook S.D., Rohowsky-Kochan C., Bansil S. et al. Evidence for multiple sclerosis as an infectious disease // *Acta Neurol. Scand.* — 1995. — 91 (Suppl. 161). — 634-42.

14. Polman C.N., Reingold S.C., Edan G. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald criteria» // *Ann. Neurol.* — 2005 Dec. — Vol. 58 (6). — P. 840-846.

15. Макдональд В.Я., Фазенас Ф., Томсон А.Д. Диагностика рассеянного склероза // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2003. — № 2, спец. вып. — С. 4-9.

16. Гапонов І.К. Гендерні та вікові особливості порушень особистості у хворих на розсіяний склероз / І.К. Гапонов, О.О. Бородавко // *Український вісник психоневрології*. — 2010. — Т. 18, № 1 (62). — С. 10-14.

17. Шестопалова Л.Ф. Гендерні особливості порушень особистості та суб'єктивного сприйняття якості життя у хворих на розсіяний склероз / Шестопалова Л.Ф., Гапонов І.К., Бородавко О.О. // *Медицинская психология*. — 2012. — Т. 7, № 1 (25). — С. 3-7.

18. Волошин П.В. Современные аспекты рассеянного склероза: патогенез, особенности течения в Украине, диагностика, стандарты патогенетической терапии [Текст] / Н.П. Волошин, Н.П. Волошина, Т.В. Негреба, В.И. Тайцлин, А.Г. Лещенко, Т.И. Негрич, И.Л. Левченко, В.В. Васильевский, Г.Д. Перцев, Л.И. Дьяченко, О.В. Егоркина, С.В. Федосеев, В.А. Кориняк, Т.Н. Ткачева, М.Е. Черненко // *Нейрон-ревю (журнал клинических нейронаук)*. — 2007. — № 3. — С. 4-26.

19. Негреба Т.В. Науковий твір «Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза» [Текст] / Т.В. Негреба // *Свідчення про реєстрацію авторського права на твір № 30251 від 15.09.2009.*

20. Ткачева Т.Н. Особенности рецидивирующего течения рассеянного склероза с ретроульбарным невритом в дебюте [Текст] / Ткачева Т.Н. // *Материалы научно-практической конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз»*. — СПб., 23–26.05.2013. — С. 133-134.

Получено 03.07.13 □

Василовський В.В., Волошина Н.П., Негреба Т.В., Левченко І.Л., Терещенко Л.П., Ткачева Т.М.  
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

Vasilovsky V.V., Voloshina N.P., Negreba T.V., Levchenko I.L., Tereshchenko L.P., Tkachyova T.N.  
State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНДЕРНИХ ВІДМІННОСТЕЙ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

### Повідомлення 1

**Резюме.** Вивчені особливості гендерних відмінностей на доклінічному етапі і в дебютах при різних типах перебігу розсіяного склерозу. За допомогою спеціальної анкети-опитувальника в осіб різної статі (90 чоловіків і 120 жінок) був проведений аналіз преморбідного анамнезу і структурно-функціональної організації дебютів (вік початку захворювання, чинники ризику, що передують клінічній маніфестації, передвісники дебюту, синдромологічна структура, темпи формування неврологічної симптоматики, тяжкість і тривалість дебютів, повнота і тривалість клінічних ремісій після дебюту при рецидивуючому і вторинно-прогресивному типах перебігу). Результати досліджень свідчать про те, що клінічна гетерогенність розсіяного склерозу, що виявляється вже на етапі дебютів, визначається не тільки типом перебігу, але й гендерним чинником.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, тип перебігу, клінічний дебют, гендерні відмінності

## CLINICAL CHARACTERISTICS OF GENDER DIFFERENCES IN VARIOUS TYPES OF MULTIPLE SCLEROSIS COURSES

### Report 1

**Summary.** The gender differences at the pre-clinical stage and in onsets of the disease in various multiple sclerosis types were studied. Using special questionnaire in patients of different sex (90 men and 120 women) we have carried out an analysis of premorbid anamnesis and structural-functional organization of onsets (age of the disease beginning, risk factors, preceded the clinical manifestation, premonitory symptom, syndromological structure, speed of neurological symptoms formation, severity and duration of onsets, completeness and length of clinical remissions after onset in recurrent and secondary progredient type of clinical course). The results of the study showed that multiple sclerosis clinical heterogeneity, manifesting on the stage of onset, depends on the disease type as well as the gender factor.

**Key words:** multiple sclerosis, disease type, clinical onset, gender differences.