

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

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Сообщение 2

Резюме. Изучены гендерные различия структурно-функциональной организации этапов рецидивирования (65 больных при рецидивирующем течении (РТ) и 49 больных при вторично-прогредиентном течении (ВПТ)) и прогрессирования (70 больных при ВПТ и 60 больных при первично-прогредиентном течении (ППТ)) при разных типах течения рассеянного склероза (РС). Структурно-функциональная характеристика этапов рецидивирования включала в себя анализ таких клинических показателей, как тяжесть и длительность отдельных рецидивов, темпы формирования клинической симптоматики рецидивов, полнота, продолжительность и стойкость клинических ремиссий между рецидивами; этапов прогрессирования — пути формирования прогрессирования при ВПТ и ППТ, темпы и варианты прогрессирования, особенности периодов стабилизации.

В результате проведенных исследований были выделены совокупности клинических факторов риска, отобранных по гендерному признаку, которые определяли характер вероятностного прогноза на последующих этапах заболевания. Предложенный подход уточнил роль гендерного фактора, который существенно возрастает для вероятностного прогноза при ВПТ по сравнению с РТ. После трансформации РТ в ВПТ дальнейшее течение РС у женщин в большинстве случаев является более тяжелым, чем у мужчин. Клинические этапы ППТ также протекают с участием гендерного фактора, который проявляется более тяжелым и неблагоприятным течением заболевания у мужчин.

Ключевые слова: рассеянный склероз, типы течения, этапы рецидивирования и прогрессирования, характер прогноза, гендерные различия.

Учитывая рост тяжелых и атипичных форм рассеянного склероза (РС), вызывающих раннюю и стойкую инвалидизацию у лиц молодого трудоспособного возраста, особую актуальность в последние годы приобретает изучение прогредиентных типов течения этого заболевания с учетом гендерных особенностей [1–3]. Интерес к этой проблеме обусловлен данными многочисленных клинико-эпидемиологических исследований, свидетельствующих о том, что «мужской» вариант при первично-прогредиентном течении (ППТ) РС протекает более неблагоприятно, чем «женский», тогда как особенности рецидивирующего (РТ) и вторично-прогредиентного течения (ВПТ) у мужчин и женщин недостаточно освещены в современной литературе [4–8].

В предыдущем сообщении (1) [9] изложены результаты исследований, посвященных особенностям гендерных различий на доклиническом этапе и в дебютах

при разных типах течения РС. С помощью специальной анкеты-опросника [10] у мужчин и женщин проводился всесторонний анализ доклинического этапа и дебютов, включая преморбидный анамнез, факторы риска (ФР), непосредственно предшествующие началу заболевания, частоту возникновения и спектр предвестников, возникающих на разных временных этапах перед развитием дебюта, возраст развития дебюта, частоту встречаемости

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., Ткачева Т.Н., 2014
© «Международный неврологический журнал», 2014
© Заславский А.Ю., 2014

и клиническую структуру ведущих синдромов дебюта, темпы формирования клинической симптоматики дебюта, его тяжесть и продолжительность, а также характеристики клинических ремиссий, наступающих после дебюта при РТ и ВПТ. Проведенные исследования показали, что особенности доклинического этапа и структурно-функциональной организации дебютов определяются не только типом течения РС, но и гендерным фактором [9].

Известно, что анализ различных типов течения РС с учетом их клинической гетерогенности свидетельствует о том, что наиболее благополучным в прогностическом отношении является РТ, при котором 10–15 % больных имеют доброкачественный вариант развития, не приводящий в дальнейшем к вторичному прогрессированию [6, 11]. У остальных 85–90 % больных в рамках этого типа течения следует выделять многообразные варианты как по своему клиническому звучанию, так и по своей прогностической значимости. Поэтому одним из дискуссионных и до конца не решенных вопросов, имеющих большой теоретический и практический интерес, является вопрос о генетической и патогенетической идентичности РТ и ВПТ. Всегда ли трансформация во вторичное прогрессирование является неизбежным продолжением рецидивирующего этапа или эти два типа течения следует разграничивать в связи с разными механизмами их формирования, включая гендерный аспект этой проблемы?

Системный анализ особенностей течения ВПТ показал, что формирование вторичного прогрессирования у этих больных происходит двумя путями: после этапа рецидивирования, наступающего вслед за ремиссией после дебюта; непосредственно вслед за ремиссией после дебюта, минуя этап рецидивирования.

Результаты наших предыдущих исследований свидетельствуют о том, что второй путь, протекающий без рецидивирующего этапа, менее благоприятен, т.к. свидетельствует о недостаточности и/или быстром истощении адаптационных резервов организма, ведущих к раннему наступлению этапа вторичного прогрессирования [5, 12].

Целью настоящего сообщения, которое представляет собой логическое продолжение предыдущего исследования (сообщение 1 [9]), является дальнейшее изучение гендерных различий структурно-функциональной организации этапов рецидивирования (при РТ и ВПТ) и прогрессирования (при ВПТ и ППТ) РС.

Характеристика больных

При изучении этапов рецидивирования из 80 больных РТ, принимающих участие в исследовании (сообщение 1), 15 человек были исключены из анализа в связи с продолжающейся ремиссией после дебюта в течение 5 и более лет. Проанализировано 65 больных (23 мужчины и 42 женщины) в возрасте от 19 до 52 лет. Из 70 больных ВПТ (сообщение 1) в исследование было включено 49

человек (18 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 21 до 64 лет. Соответственно 21 больной с ВПТ были исключены из анализа в связи с формированием у этих больных вторичного прогрессирования непосредственно вслед за ремиссией после дебюта. При изучении этапов прогрессирования было обследовано 70 больных с ВПТ (30 мужчин — от 21 до 63 лет и 40 женщин — от 25 до 64 лет) и 60 больных с ППТ (30 мужчин — от 17 до 64 лет и 30 женщин — от 22 до 60 лет) (сообщение 1 [9]).

Результаты исследования

Вторичное прогрессирование чаще развивалось после рецидивирующего этапа, причем соотношения между двумя вариантами его формирования преобладали у женщин (3,4 : 1) по сравнению с лицами мужского пола (1,5 : 1) (табл. 1).

Характеристика этапов рецидивирования при РТ и ВПТ включала в себя тяжесть и длительность отдельных рецидивов, темпы формирования их клинической симптоматики, полноту, продолжительность и стойкость клинических ремиссий между рецидивами.

Были выделены рецидивы разной степени тяжести (легкие, средние и тяжелые). Легкие рецидивы характеризовались быстрыми темпами формирования моно- или олигосиндромной клинической симптоматики, короткой продолжительностью (не более 3–4 недель) и минимальными признаками неврологического дефицита, который не превышал 2,5 балла по шкале EDSS. При рецидивах средней тяжести преобладали постепенные темпы развития олиго- или полисиндромной симптоматики в виде умеренного неврологического дефицита (от 3,0 до 4,5 балла по шкале EDSS) и длительностью не менее 2 месяцев. При тяжелых рецидивах отмечались замедленные темпы формирования, как правило, полисиндромной неврологической симптоматики с признаками выраженного неврологического дефицита, длительное течение (3 месяца и более), постепенный выход в неполные и неустойчивые короткие клинические ремиссии.

Появление и учащение тяжелых рецидивов, несмотря на своевременную и адекватную патогенетическую терапию, являлось неблагоприятным признаком, свидетельствующим о вероятной трансформации рецидивирующего этапа во вторичное прогрессирование.

При РТ преобладало чередование легких и средней тяжести рецидивов без достоверных гендерных различий. Тяжелые рецидивы, так же как и в дебюте при этом типе течения, встречались крайне редко. Более частое чередование рецидивов легкой и средней степени тяжести отмечалось у лиц мужского пола. При ВПТ наряду с сохраняющейся высокой частотой легких и средней тяжести рецидивов достоверно возрастала частота тяжелых рецидивов и чередование рецидивов разной степени тяжести у лиц женского пола (табл. 2).

Формирование клинической симптоматики в разных рецидивах у большинства больных РТ независимо от

пола происходило быстрыми (чаще) и постепенными (реже) темпами; молниеносные и замедленные темпы (последние — только у женщин) встречались в единичных случаях. При ВПТ анализ этого показателя выявил преобладание постепенных и замедленных темпов развития неврологического дефицита при разных рецидивах у лиц женского пола. Более чем у половины больных с РТ и ВПТ обнаружено чередование различных темпов формирования неврологической симптоматики при разных рецидивах (табл. 3).

При РТ и ВПТ продолжительность рецидивов, так же как и в дебютах, подразделялась на короткую (до 1

месяца), среднюю (до 2 месяцев) и продолжительную (2 месяца и более). При РТ независимо от пола преобладали короткие и средней продолжительности рецидивы; длительные рецидивы встречались значительно реже, особенно у лиц мужского пола. При ВПТ у мужчин наблюдались различные по продолжительности рецидивы, которые возникали примерно с одинаковой частотой; у женщин по сравнению с лицами мужского пола была выявлена тенденция к возрастанию рецидивов средней тяжести и тяжелых. Такой показатель, как чередование рецидивов разной продолжительности, был достоверно выше у женщин (табл. 4).

Таблица 1. Пути формирования этапов вторичного прогрессирования при ВПТ РС с учетом гендерных особенностей (%)

Путь формирования	Мужчины (n = 30)	Женщины (n = 40)
Через этап рецидивирования	60,0 ± 8,9	77,5 ± 6,6
Через ремиссию после дебюта	40,0 ± 8,9	22,5 ± 6,6

Таблица 2. Частота возникновения рецидивов разной степени тяжести на этапах рецидивирования при РТ и ВПТ с учетом гендерных особенностей (%)

Тяжесть	Мужчины		Женщины	
	РТ (n = 23)	ВПТ (n = 18)	РТ (n = 42)	ВПТ (n = 31)
Легкая	78,20 ± 8,61	66,60 ± 11,12	85,70 ± 5,40	77,40 ± 7,51
Средняя	73,90 ± 9,16	77,70 ± 9,81	59,50 ± 7,57	90,30 ± 5,31
Тяжелая	13,00 ± 7,01	27,70 ± 10,55	16,60 ± 5,74	58,10 ± 8,86*
Чередование рецидивов разной степени тяжести	60,90 ± 10,17	55,50 ± 11,71	38,00 ± 7,49	83,80 ± 6,62*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 3. Темпы формирования клинической симптоматики в рецидивах на этапах рецидивирования при РТ и ВПТ с учетом гендерных особенностей (%)

Темп	Мужчины		Женщины	
	РТ (n = 23)	ВПТ (n = 18)	РТ (n = 42)	ВПТ (n = 31)
Молниеносный	21,70 ± 8,62	16,60 ± 8,77	16,70 ± 5,75	12,90 ± 6,02
Быстрый	82,60 ± 7,94	77,70 ± 9,81	88,10 ± 4,99	77,40 ± 5,57
Постепенный	52,10 ± 10,41	61,20 ± 11,48	57,10 ± 7,64	83,80 ± 6,62
Замедленный	—	—	14,30 ± 5,40*	48,40 ± 8,98**
Чередование разных темпов	56,60 ± 10,33	55,50 ± 11,72	57,10 ± 7,64	70,90 ± 8,16

Примечания: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 4. Длительность рецидивов на этапах рецидивирования при РТ и ВПТ с учетом гендерных особенностей (%)

Длительность	Мужчины		Женщины	
	РТ (n = 23)	ВПТ (n = 18)	РТ (n = 42)	ВПТ (n = 31)
Короткая	87,00 ± 7,01	50,00 ± 11,78	73,80 ± 6,78	58,10 ± 8,86
Средняя	65,20 ± 9,93	55,50 ± 11,71	73,80 ± 6,78	80,60 ± 7,10
Длительная	21,70 ± 8,60	61,10 ± 11,49	33,30 ± 7,27	80,60 ± 7,10
Чередование рецидивов разной длительности	60,90 ± 10,17	50,00 ± 11,78	66,70 ± 7,27	80,60 ± 7,10*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Неполные клинические ремиссии между рецидивами преобладали как у мужчин, так и у женщин. При этом частота неполных ремиссий коррелировала с продолжительностью этапов рецидивирования, особенно при ВПТ. Достоверные гендерные различия были выявлены только при анализе такого показателя, как чередование полных и неполных ремиссий (табл. 5).

Продолжительность ремиссий между отдельными рецидивами подразделялась на короткую (до 1 года), средней длительности (до 3 лет) и длительную (свыше 3 лет). У мужчин при РТ и ВПТ и у женщин при ВПТ преобладали короткие и средней продолжительности клинические ремиссии между рецидивами; длительные ремиссии в указанных группах больных встречались редко. У женщин при РТ возрастало число больных с длительными ремиссиями на фоне сохраняющейся высокой частоты ремиссий средней продолжительности. Чередование ремиссий разной продолжительности между отдельными рецидивами достоверно чаще встречалось у лиц женского пола при ВПТ (табл. 6).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у мужчин и женщин взаимоотношения между различными показателями, характеризующими этапы

рецидивирования при РТ и ВПТ, носят сложный дифференцированный характер, имеют черты как сходства, так и различий, т.е. предполагают близость, но не идентичность патогенетических механизмов, формирующих эти типы течения. В пользу этого положения свидетельствует анализ клинических показателей, проведенный на этапах рецидивирования при РТ и ВПТ с учетом гендерного фактора. Результаты сравнительного исследования показали, что у женщин при ВПТ в отличие от РТ достоверно возрастает частота тяжелых и более продолжительных рецидивов, развивающихся постепенными и замедленными темпами, а также достоверное преобладание чередования различных клинических показателей в рецидивах как у одного и того же больного, так и у разных больных. Феномен чередования клинических показателей в разных рецидивах, по-видимому, имеет универсальное значение, чаще встречается при длительном этапе рецидивирования, поддерживая его непрерывность, а следовательно, носит адаптивный характер. Это свидетельствует о том, что на этапах рецидивирования достоверные гендерные различия в клинических показателях проявляются у женщин только при будущем ВПТ. Полученные гендерные различия

Таблица 5. Частота полных и неполных клинических ремиссий между разными рецидивами на этапах рецидивирования при РТ и ВПТ с учетом гендерных особенностей (%)

Полнота ремиссий	Мужчины		Женщины	
	РТ (n = 23)	ВПТ (n = 18)	РТ (n = 42)	ВПТ (n = 31)
Полная	30,40 ± 9,59	27,70 ± 10,55	47,60 ± 7,71	19,30 ± 7,09
Неполная	82,60 ± 7,92	88,80 ± 7,43	76,20 ± 6,58	100,00 ± 0,00
Чередование полных и неполных ремиссий	13,00 ± 7,01	22,20 ± 9,79	42,90 ± 7,64*	19,30 ± 7,09

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 6. Частота клинических ремиссий разной длительности между рецидивами на этапах рецидивирования при РТ и ВПТ с учетом гендерных особенностей (%)

Длительность	Мужчины		Женщины	
	РТ (n = 23)	ВПТ (n = 18)	РТ (n = 42)	ВПТ (n = 31)
Короткая	56,50 ± 10,34	61,10 ± 11,49	56,80 ± 7,64	77,40 ± 7,51
Умеренная	69,60 ± 9,59	50,00 ± 11,78	70,30 ± 7,05	70,90 ± 8,16
Длительная	26,00 ± 9,15	22,20 ± 9,79	45,90 ± 7,69	25,80 ± 7,86
Чередование ремиссий разной длительности	39,10 ± 10,17	27,70 ± 10,55	59,50 ± 7,57	58,10 ± 8,86*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 7. Пути формирования этапа прогрессирования при ППТ РС с учетом гендерных особенностей (%)

Путь формирования этапа прогрессирования	Мужчины (n = 30)	Женщины (n = 30)
Через этап стабилизации после дебюта	50,00 ± 9,12	43,30 ± 9,05
Через непосредственное прогрессирование после дебюта	50,00 ± 9,12	56,70 ± 9,05

Таблица 8. Варианты прогрессирования при ВПТ и ППТ РС с учетом гендерных особенностей (%)

Вариант	Мужчины		Женщины	
	ВПТ (n = 30)	ППТ (n = 30)	ВПТ (n = 40)	ППТ (n = 30)
Поступательный	73,30 ± 8,08	56,60 ± 9,05	75,00 ± 6,85	86,60 ± 6,22*
Рецидивирующий	63,30 ± 8,79	33,30 ± 8,60	87,50 ± 5,23*	33,30 ± 8,60
Неуклонный	76,60 ± 7,73	73,30 ± 8,08	60,00 ± 7,74	63,30 ± 8,79
Чередование вариантов прогрессирования	70,00 ± 8,37	50,00 ± 9,12	85,00 ± 5,65	66,60 ± 8,61

Примечание: * — $p < 0,05$.

имеют важное дифференциально-диагностическое и прогностическое значение и позволяют целенаправленно корректировать дальнейшую стратегию лечения РС, отдавая и/или предупреждая трансформацию в более неблагоприятное вторичное прогрессирование, в первую очередь у лиц женского пола.

Большой теоретический и практический интерес представляет анализ этапов прогрессирования при ВПТ и ППТ, позволяющий прогнозировать дальнейшее течение при прогрессивных формах РС.

Как было сказано выше, формирование и развитие этапа прогрессирования при ВПТ происходило двумя путями. Чаще встречался первый вариант, при котором вслед за ремиссией после дебюта наступал этап рецидивирования разной продолжительности с последующей трансформацией в ВПТ. Второй путь формирования прогрессирования — непосредственно вслед за ремиссией после первой атаки, встречался реже, особенно у женщин (табл. 1). Этот вариант, как правило, характеризовался достаточно быстрым развитием выраженного и стойкого неврологического дефицита с ранней глубокой инвалидизацией, т.е. более неблагоприятным течением.

При ППТ формирование этапов прогрессирования также происходило двумя путями: непосредственно вслед за дебютом; после этапа стабилизации разной продолжительности, который следовал за дебютом (табл. 7).

Как видно из табл. 7, при ППТ оба варианта формирования этапа прогрессирования встречались с одинаковой частотой и не зависели от гендерного фактора.

При сравнительной характеристике этапов прогрессирования для ВПТ и ППТ были выделены их различные варианты:

- неуклонный — без клинически очерченных периодов стабилизации;
- рецидивирующий — протекающий в виде скачкообразных ухудшений, напоминающих рецидивы;
- поступательный — в виде чередования медленного прогрессирования неврологической симптоматики, имеющей чаще локальный акцент поражения, и периодов стабилизации разной продолжительности.

Для первых двух вариантов (неуклонного и рецидивирующего), протекавших, как правило, неблагоприятно, было характерно преобладание грубой и стойкой неврологической симптоматики, ее полилопичность, полисиндромность, отсутствие или относительная

редкость синдромов диссоциации, ранняя и глубокая инвалидизация, терапевтическая резистентность к глюкокортикоидам и цитостатикам. Поступательный вариант прогрессирования характеризовался отсутствием грубого и стойкого неврологического дефицита, более продолжительным периодом остаточной трудоспособности, лучшей социально-психологической адаптацией, более эффективной патогенетической терапией.

Характер дальнейшего прогрессирования определялся не только его вариантами, но и темпами (быстрые, умеренные, замедленные) нарастания неврологической симптоматики. При быстрых темпах преобладали неуклонный и рецидивирующий варианты, а также их чередование; при замедленных темпах — поступательный вариант прогрессирования. Следовательно, темпы и варианты прогрессирования являлись важными клиническими маркерами, характеризующими вероятностный прогноз течения прогрессивных форм РС.

Для подавляющего большинства больных на начальных этапах прогрессирования чаще встречался поступательный вариант, продолжительность которого преобладала у лиц мужского пола при ВПТ. В дальнейшем, как правило, происходила трансформация поступательного в рецидивирующий и/или неуклонный варианты с их чередованием у большинства больных, особенно у лиц женского пола при ВПТ. Таким образом, структурная характеристика этапов прогрессирования при прогрессивных типах течения претерпевала реорганизацию, особенности которой в значительной степени отражались на характере, длительности и прогнозе при ВПТ и ППТ.

При анализе частоты встречаемости указанных вариантов прогрессирования было обнаружено достоверное преобладание у женщин при ВПТ рецидивирующего, а при ППТ — поступательного вариантов прогрессирования. Кроме того, было отмечено достоверное преобладание рецидивирующего варианта при ВПТ по сравнению с ППТ независимо от гендерного фактора (табл. 8).

Таким образом, у женщин неблагоприятным прогностическим маркером является рецидивирующий вариант прогрессирования при ВПТ, тогда как благоприятным — поступательный при ППТ.

Полученные результаты позволили выдвинуть принципиальное положение о том, что прогрессивность — это не всегда злокачественность течения. От-

носителем благоприятным является поступательный вариант прогрессирующего, для которого характерны преимущественно медленные и/или умеренные темпы развития симптоматики, которые чередуются с периодами стабилизации разной продолжительности. В эти периоды клиническая симптоматика колеблется в своей интенсивности в виде кратковременных диссоциированных флуктуаций, создающих условия для устойчивого неравновесия системы, которое замедляет дальнейшее прогрессирование.

Проведенный анализ позволил выделить гендерные особенности на этапах рецидивирования (при РТ и ВПТ) и прогрессирующего (при ВПТ и ППТ). Гендерные различия на доклиническом этапе и в дебютах приведены в сообщении 1 [9].

При РТ у лиц женского пола в отличие от мужчин преобладали: замедленные темпы формирования клинической симптоматики при разных рецидивах; длительные рецидивы; полные и длительные клинические ремиссии между рецидивами; чередование полных и неполных клинических ремиссий разной продолжительности между рецидивами.

При РТ у лиц мужского пола в отличие от женщин преобладали: рецидивы средней тяжести; чередование рецидивов разной степени тяжести; короткие по длительности рецидивы.

При ВПТ у лиц женского пола в отличие от мужчин преобладали: замедленные темпы формирования симптоматики в разных рецидивах; тяжелые рецидивы; чередование рецидивов разной степени тяжести и продолжительности; длительные и средние по продолжительности рецидивы; чередование коротких и средних по продолжительности неполных клинических ремиссий между рецидивами; чередование ремиссий разной продолжительности между рецидивами; формирование вторичного прогрессирующего после этапа рецидивирования; рецидивирующий вариант прогрессирующего.

При ВПТ у лиц мужского пола в отличие от женщин преобладали: формирование этапа прогрессирующего вслед за ремиссией после дебюта; неуклонный вариант прогрессирующего.

При ППТ у лиц женского пола преобладал поступательный вариант прогрессирующего; у лиц мужского пола — неуклонный вариант прогрессирующего.

На предыдущем этапе наших исследований были разработаны критерии различных вариантов прогноза на основе интегральной оценки структурно-функциональной организации клинических этапов при разных типах течения РС [12, 13]. При этом следует иметь в виду, что характер прогноза при РТ отражает возможность перехода в ВПТ, в то время как при прогрессивных типах течения — скорость накопления неврологического дефицита (темпы и варианты прогрессирующего), степень инвалидизации и качество жизни больных.

Благоприятный прогноз (только для РТ) характеризуется преобладанием возрастной подгруппы 21–30

лет; быстрым развитием короткого моно- или олигосиндромного дебюта легкой и/или средней степени тяжести; устойчивой полноценной ремиссией после дебюта умеренной продолжительности; чередованием коротких легких и/или средних по тяжести рецидивов умеренной продолжительности; длительными ремиссиями между рецидивами с признаками минимального неврологического дефицита; многолетней сохранностью полной и/или частичной трудоспособности на фоне высокой эффективности патогенетической терапии.

Неопределенный прогноз при РТ свидетельствует о вероятной трансформации в ВПТ и характеризуется постепенным развитием олиго- или полисиндромного дебюта, преобладанием неполных ремиссий после дебюта разной продолжительности, чередованием частых рецидивов разной степени тяжести с короткими или средней продолжительности ремиссиями между рецидивами, нарастанием тяжести и длительности рецидивов по мере течения заболевания, умеренным неврологическим дефицитом, частичной утратой трудоспособности.

Неблагоприятный прогноз при прогрессивных типах течения характеризуется началом заболевания в возрасте до 15 (преимущественно при ВПТ) и после 40 лет (преимущественно при ППТ у лиц мужского пола); частыми предвестниками дебюта (при ППТ); замедленными темпами формирования полисиндромных длительных тяжелых дебютов на этапе рецидивирования (при ВПТ); короткой и неполной клинической ремиссией после дебюта (при ВПТ); формированием на этапе дебюта изолированного или ведущего стойкого мозжечково-атактического синдрома, выраженного спастико-паретического синдрома, сфинктерных нарушений, одномоментного двустороннего РБН с медленным и частичным восстановлением зрения (при ВПТ) и частичной атрофией зрительных нервов (при ППТ); сочетанием короткой и неустойчивой клинической ремиссии после дебюта с коротким этапом рецидивирования перед трансформацией в ВПТ или формированием этапа вторичного прогрессирующего вслед за ремиссией после дебюта, минуя этап рецидивирования (при ВПТ); развитием этапа прогрессирующего при ППТ непосредственно после дебюта, минуя этап стабилизации; неуклонным и/или рецидивирующим вариантами прогрессирующего с формированием выраженного неврологического дефицита (от 6,0 до 8,5 балла по шкале EDSS); стойкой утратой трудоспособности и резистентностью к патогенетической терапии.

Неопределенный прогноз при прогрессивных типах течения, как более доброкачественный вариант, характеризуется преимущественным началом заболевания в возрасте от 20 до 39 лет; сочетанием умеренной по продолжительности клинической ремиссией после дебюта с длительным этапом рецидивирования (при ВПТ); наличием этапа стабилизации после дебюта (при ППТ); поступательным вариантом прогрессирующего с продолжительными периодами стабилизации при ВПТ

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

Прогноз	Мужчины			Женщины		
	РП (n = 30)	ВПП (n = 30)	ППП (n = 30)	РП (n = 50)	ВПП (n = 40)	ПП (n = 30)
Благоприятный	53,40 ± 9,11	–	–	68,00 ± 6,60	–	–
Неблагоприятный	–	56,70 ± 8,62	76,70 ± 8,62*	–	70,00 ± 7,65	56,70 ± 9,12
Неопределенный	46,60 ± 9,40	43,30 ± 7,72	23,30 ± 7,30	32,00 ± 6,60	30,00 ± 7,54	43,30 ± 9,04*

Примечание: * – $p < 0,05$.

и ППТ; умеренным неврологическим дефицитом (не более 4,0–5,5 балла по шкале EDSS), формирующимся медленными темпами; неполной утратой трудоспособности; частичной эффективностью патогенетической терапии на этапах прогрессирования.

Проведенный в настоящей работе анализ позволил выделить варианты прогноза в гендерном аспекте. Так, при РТ прогноз у большинства больных, особенно у женщин, носил благоприятный характер; неопределенный прогноз встречался реже, но преобладал у мужчин. При прогрессивных типах течения лидирующие позиции занимал неблагоприятный прогноз, который при ВПП чаще встречался у женщин, тогда как неопределенный прогноз — у лиц мужского пола; при ППТ, напротив, неблагоприятный прогноз достоверно преобладал у мужчин, а неопределенный — у женщин (табл. 9).

Таким образом, при анализе больных с РТ и ВПП нами выделена совокупность клинических факторов (паттернов), отобранных по гендерному признаку. Эти паттерны позволяют определить вероятностный характер прогноза дальнейшего течения РС на рецидивирующем этапе путем выделения факторов риска среди мужчин и женщин, которые свидетельствуют о вероятности ближайшей трансформации РТ в ВПП. Такими факторами риска у женщин были частые инфекционные заболевания в преморбидном анамнезе (способствует сенсibilизации организма и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера); предвестники дебюта (истощение механизмов компенсации при субклиническом течении РС); короткие ремиссии после дебюта; пирамидная симптоматика в дебюте; замедленные темпы формирования клинической симптоматики при разных рецидивах; длительные рецидивы на этапе рецидивирования. У мужчин — молниеносные темпы развития дебютов (быстрый срыв компенсации); мозжечковая симптоматика в дебюте; длительность ремиссии после дебюта более 10 лет (высокая вероятность псевдоремиссий, т.е. субклинического течения без адекватной терапевтической коррекции); частые рецидивы средней степени тяжести на рецидивирующем этапе течения.

Также были выделены факторы риска (ФР) неблагоприятного течения прогрессивных форм РС у лиц разных полов.

При ВПП у женщин к ФР были отнесены: возраст дебюта до 20 лет; физическое переутомление, непо-

средственно предшествующее дебюту; предвестники дебюта; тяжелые дебюты с преобладанием сочетаний пирамидного и мозжечково-атактического синдромов; постепенные и замедленные (особенно) темпы формирования различных синдромов в рецидивах; тяжелые и длительные рецидивы на этапе рецидивирования; короткие ремиссии между рецидивами на этапе рецидивирования; рецидивирующий вариант прогрессирования. У мужчин — аллергические реакции и частые ОРВИ в преморбидном анамнезе (как факторы, способствующие сенсibilизации организма и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера); формирование этапа прогрессирования, наступающее вслед за ремиссией после дебюта (раннее и быстрое истощение механизмов компенсации); неуклонный вариант прогрессирования.

При ППТ ФР неблагоприятного течения у женщин: прогрессирование, наступающее вслед за дебютом (раннее и быстрое истощение механизмов компенсации); у мужчин: возраст дебюта старше 40 лет; высокая частота предвестников дебюта; полисиндромный характер тяжелых дебютов с преобладанием стволовой и мозжечковой симптоматики; неуклонный вариант прогрессирования.

Таким образом, проведенный клинический анализ разных типов течения РС свидетельствует о том, что ВПП представляет собой дискретный процесс, в основе которого лежат разные, в т.ч. гендерно-опосредованные механизмы формирования этапов рецидивирования и прогрессирования. Значение гендерного фактора для вероятностного прогноза при ВПП по сравнению с РТ существенно возрастает. После трансформации РТ в ВПП дальнейшее течение РС у женщин в большинстве случаев протекает тяжелее, чем у мужчин. Клинические этапы ППТ (дебют и прогрессирование) также протекают с участием гендерного фактора, который проявляется более тяжелым и неблагоприятным течением заболевания у мужчин.

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, специальный выпуск. — 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. Специальный выпуск «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 міжгалузєвої програми «Здоров'я нації», вип. 1/ За ред. А.М. Сердюка. — К.: Фірма «Держкул», 2007. — 288 с. (розділ 1. — С. 75-105).

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

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

8. Гусев Е.И. Рассеянный склероз: достижения десятилетия [Текст] / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — № 4. — С. 4-13.

9. Василовский В.В. Клиническая характеристика гендерных различий при разных типах течения рассеянного склероза (сообщение 1) [Текст] / В.В. Василовский, Н.П. Волошина, Т.В. Негреба, И.Л. Левченко, Л.П. Терещенко, Т.Н. Ткачева // Международный неврологический журнал. — 2013. — Вып. 6(60). — С. 51-59.

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

11. 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.

12. 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. Леценко, Т.И. Негрич, И.Л. Левченко, В.В. Василовский, Г.Д. Перцев, Л.И. Дьяченко, О.В. Егоркина, С.В. Федосеев, В.А. Коршняк, Т.Н. Ткачева, М.Е. Черненко // Нейрон-ревью (журнал клинических нейронаук). — 2007. — № 3. — С. 4-26.

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

Получено 20.12.13 □

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

Vasilovsky V.V., Voloshina N.P., Negreba T.V., Levchenko I.L., Tkachova 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 2

CLINICAL CHARACTERISTICS OF GENDER DIFFERENCES IN VARIOUS TYPES OF MULTIPLE SCLEROSIS COURSES. REPORT 2

Резюме. Вивчені гендерні відмінності структурно-функціональної організації етапів рецидивування (65 хворих при рецидивуючому перебігу (РП) і 49 хворих при вторинно-прогресивному перебігу (ВПП)) і прогресування (70 хворих при ВПП і 60 хворих при первинно-прогресивному перебігу (ППП)) при різних типах перебігу розсіяного склерозу (РС). Структурно-функціональна характеристика етапів рецидивування включала аналіз таких клінічних показників, як тяжкість і тривалість окремих рецидивів, темпи формування клінічної симптоматики рецидивів, повнота, тривалість і стійкість клінічних ремісій між рецидивами; етапів прогресування — шляхи формування прогресування при ВПП і ППП, темпи та варіанти прогресування, особливості періодів стабілізації.

У результаті проведених досліджень були виділені сукупності клінічних чинників ризику, що були відібрані за гендерною ознакою та визначали характер імовірного прогнозу на подальших етапах захворювання. При запропонованому підході була уточнена роль гендерного чинника, що істотно зростає для ймовірного прогнозу при ВПП порівняно з РП. Після трансформації РП у ВПП подальший перебіг РС у жінок у більшості випадків є більш тяжким, ніж у чоловіків. Клінічні етапи ППП також перебігають за участю гендерного чинника, що виявляється більш тяжким і несприятливим перебігом захворювання в чоловіків.

Ключові слова: розсіяний склероз, типи перебігу, етапи рецидивування та прогресування, характер прогнозу, гендерні відмінності.

Summary. There were examined the gender diversities in structural and functional organization of the recurrence stages (65 patients with relapsing course (RC) and 49 patients with secondary progressive course (SPC)) and stages of progression (70 patients with SPC and 60 patients with primary progressive course (PPC)) at different types of clinical course of multiple sclerosis (MS). Structural and functional characteristic of the recurrence stages consisted of analysis of such clinical parameters as severity and duration of certain relapses, the formation rates of clinical symptoms of relapse, completeness, duration and persistence of clinical remission between relapses; progression stages — forming path of progression in SPC and PPC, the rate and variants of progression, features of stabilization periods.

As a result of the conducted researches there were marked out the combinations of the clinical risk factors which have been selected according to the gender criteria which defined the character of the probabilistic prognosis at the subsequent stages of the disease. The proposed approach had clarified the role of gender factor, which greatly increases in terms of probabilistic prognosis in SPC compared with RC. After the transformation of RC into SPC the further course of MS in women in most cases is more severe than that of in men. The clinical stages of PPC had also occurred with the participation of gender factor, which manifested by more severe and unfavorable course of the disease in men.

Key words: multiple sclerosis, types of clinical course, stages of recurrence and progression, nature of prognosis, gender differences.