

УДК 616.832-004.2
DOI: 10.36979/1694-500X-2023-23-1-52-55

**ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПОЛА И ВОЗРАСТА
НА ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
(Обзор литературы)**

А.Т. Жусупова, Б.Б. Кадырова, О.А. Молчанова, Б.Б. Кулов

Аннотация. Рассеянный склероз – аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее поражение центральной нервной системы. Это расстройство чаще встречается у женщин и дебютирует в репродуктивном возрасте. Женщины более восприимчивы к рассеянному склерозу, чем мужчины в соотношении примерно 3:1. Повышенная восприимчивость у женщин встречается при многих аутоиммунных заболеваниях, что наводит на мысль о фундаментальной взаимосвязи развития иммунного механизма заболевания от пола. За последнее столетие по отдельным регионам заметно выросло соотношение больных рассеянным склерозом женщин по отношению к мужчинам, что предполагает связь пола как фактора, увеличивающего риск развития рассеянного склероза. Не менее важным фактором прогноза рассеянного склероза является возраст, поскольку он влияет на многие аспекты заболевания. С возрастом существенно снижается восстановление после обострений. Пациенты, у которых первые обострения были в более раннем возрасте, выздоравливают лучше, чем пациенты, перенесшие первые несколько обострений в более позднем возрасте. Важно отметить, что прогрессирующее начало рассеянного склероза также зависит от возраста. Отчетливое влияние на течение рассеянного склероза таких периодов, как половое созревание, беременность, менопауза, в течение которых резко меняется уровень половых гормонов, указывает на повышенный риск развития рассеянного склероза у женщин как следствие влияния гормональных факторов. В целом, беременность снижает риск рецидивов рассеянного склероза, в то время как риск рецидива может увеличиваться после родов, хотя беременность, по-видимому, не опасна для долгосрочного прогноза рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз; факторы риска; гендерные особенности.

**КӨП КЫРДУУ СКЛЕРОЗДУН ӨРЧҮШҮНӨ ЖЫНЫСТЫН ЖАНА
ЖАШ КУРАКТЫН ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИНИН ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ
(Адабияттарга сереп салуу)**

А.Т. Жусупова, Б.Б. Кадырова, О.А. Молчанова, Б.Б. Кулов

Аннотация. Көп кырдуу склероз – борбордук нерв системасынын аутоиммундук сезгенүүчү демиелинизациялык жабыркоосу. Бул оору көбүнчө аялдарда жана репродуктивдүү куракта кездешет. Аялдар эркектерге караганда 3:1 катышы менен склерозго көбүрөөк кабылышат. Аялдардын сезгичтигинин көбөйүшү көптөгөн аутоиммундук ооруларда кездешет, бул оорунун иммундук механизминин жыныстык жактан өнүгүшүнүн ортосундагы фундаменталдуу байланышты көрсөтүп турат. Акыркы жүз жылдыкта эркектерге карата склероз менен ооруган аялдардын катышы айрым региондордо байкаларлык өстү, бул склероздун пайда болуу коркунучун жогорулаткан фактор катары жыныстык өзгөчөлүктү болжолдойт. Көп кырдуу склероздун болжолунда бирдей маанилүү фактор – бул жаш курак, анткени ал оорунун көптөгөн аспектилерине таасир этет. Жаш өткөн сайын күчөгөндөн кийин калыбына келтирүү кыйла азаят. Эрте жашында биринчи жолу ооруган бейтаптар улгайган куракта биринчи бир нече жолу ооруган бейтаптарга караганда жакшыраак айыгышат. Белгилей кетүүчү нерсе, склероздун өрчүп башташы жаш курагына жараша болот. Жыныстык гормондордун деңгээли кескин өзгөргөн жыныстык жетилүү, кош бойлуулук, менопауза сыяктуу мезгилдердин склерозго өзгөчө таасири гормоналдык факторлордун таасиринин натыйжасында аялдарда склероздун өрчүп кетүү коркунучун жогорулатат. Жалпысынан алганда, кош бойлуулук склероздун кайталануу коркунучун азайтат, ал эми рецидив коркунучу төрттөн кийин көбөйүшү мүмкүн, бирок кош бойлуулук склероздун узак мөөнөттүү болжолу үчүн коркунучтуу эмес.

Түйүндүү сөздөр: көп кырдуу склероз; тобокелдик факторлору; гендердик өзгөчөлүктөр.

FEATURES OF GENDER AND AGE INFLUENCE
ON THE COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS
(LITERATURE REVIEW)

A.T. Zhushupova, B.B. Kadyrova, O.A. Molchanova, B.B. Kulov

Abstract. Multiple sclerosis is an autoimmune inflammatory demyelinating lesion of the central nervous system. This disorder is more common in women and debuts in reproductive age. Women are more susceptible to multiple sclerosis than men by a ratio of about 3:1. Increased susceptibility in women occurs in many autoimmune diseases, which suggests a fundamental relationship between the development of the immune mechanism of the disease from sex. Over the past century, in some regions, the ratio of women with multiple sclerosis in relation to men has increased markedly, which suggests a gender relationship as a factor that increases the risk of developing multiple sclerosis. An equally important factor in the prognosis of multiple sclerosis is age, as it affects many aspects of the disease. With age, recovery after exacerbations is significantly reduced. Patients who have their first exacerbations at an earlier age recover better than those who have their first few exacerbations at a later age. It is important to note that the progressive onset of multiple sclerosis also depends on age. The distinct impact on the course of multiple sclerosis of such periods as puberty, pregnancy, menopause, during which the level of sex hormones changes dramatically, indicates an increased risk of developing multiple sclerosis in women as a result of the influence of hormonal factors. In general, pregnancy reduces the risk of multiple sclerosis recurrence, while the risk of relapse may increase after delivery, although pregnancy does not appear to be dangerous for the long-term prognosis of multiple sclerosis.

Keywords: multiple sclerosis; risk factors; gender characteristics.

Введение. Рассеянный склероз (РС) является приобретенным заболеванием центральной нервной системы и одной из частых причин инвалидности людей трудоспособного возраста [1]. Согласно исследованиям глобального бремени РС, кривая прожитых с инвалидностью лет достигает пика в возрасте 55 лет, стабилизируется, затем поднимается немного выше в течение восьмого десятилетия жизни [2].

Генетические, эпигенетические и экологические факторы влияют не только на риск, но и на прогноз РС [3]. Оценка прогностических факторов важна как для пациента с целью информирования о своих перспективах, так и для клинициста – с целью индивидуализации планов лечения пациента и отбора кандидатов на раннее или агрессивное лечение [4].

Возраст является наиболее важным фактором прогноза рассеянного склероза, поскольку влияет на многие аспекты заболевания [5]. По данным литературы, есть несколько связанных с возрастом изменений при РС [6]. Эти изменения, вероятно, вносят свой вклад во многие аспекты болезни, такие как клиническая и субклиническая активность, восстановление после обострений, прогрессирующее начало рассеянного склероза, резервы центральной нервной системы (ЦНС) и связанные со старением изменения в иммунной системе, включая иммуномодуляцию. Во-первых, с возрастом существенно снижается восстановление после обострений. Пациенты, у которых

первые обострения были в более раннем возрасте, выздоравливают лучше, чем пациенты, перенесшие первые несколько обострений в более позднем возрасте. При сравнении нескольких первых и последних обострений у одного и того же человека потенциал восстановления после каждой эксацербации снижается с возрастом, что приводит все к большему накоплению неврологического дефицита [7].

Другим важным наблюдением, связанным с возрастом, является время перехода от ремиттирующего типа течения к прогрессирующему при РС. Поскольку около 80 % пациентов в конечном итоге переходят в прогрессирующий тип течения заболевания, важно отметить, что прогрессирующее начало рассеянного склероза, по-видимому, зависит от возраста. Согласно данным исследований последних лет, эволюция от рецидивирующе-ремиттирующего к прогрессирующему типу течения РС обычно происходит в течение пятого десятилетия и средний возраст составляет 45 лет плюс-минус 10 лет [8]. Также отмечено, что структурный резерв центральной нервной системы будет уменьшаться с возрастом как в общей популяции, так и у пациентов с РС, вместе с изменением уровня гормонов. Таким образом, возраст, по-видимому, является основной детерминантой клинической эволюции рассеянного склероза.

Значительные успехи в понимании патогенетических механизмов рассеянного склероза,

достигнутые благодаря фундаментальным исследованиям последних десятилетий, не могут в полной мере решить весь комплекс сложных проблем. Одной из таких проблем является изучение гендерных особенностей, которые с учётом нейроиммунных и гормонально-эндокринных механизмов функционирования организма вносят весомый вклад в патогенез РС. Пол, как биологическая переменная, играет такую же важную роль относительно прогноза рассеянного склероза, как и гормональные изменения, связанные с возрастом [9–10].

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, известно, что РС чаще встречается у женщин, при этом соотношение мужчин к женщинам, как было указано выше, составляет 1:3, однако до пубертата и после менопаузы это соотношение приравнивается 1:1 [11]. Аналогичное соотношение выявляется и при радиологически изолированном синдроме (РИС), который также чаще встречается у женщин. Однако у мужчин отмечен более быстрый переход от РИС к симптоматическому клинически изолированному синдрому (КИС), рассеянному склерозу или к вторично прогрессирующему РС [12].

Вполне вероятно, что на повышенный риск развития РС у женщин влияют гормональные факторы [13]. Фактически был выявлен ряд критических периодов развития, в том числе внутриутробная среда, половое созревание, беременность и репродуктивное старение, которые, по-видимому, регулируют риск и течение РС. Отмеченные гормональные переходы в течение каждого из этих периодов подразумевают гормональную регуляцию воспалительной активности и/или нейродегенерации при РС [14].

Влияние периода полового созревания, беременности и менопаузы – периодов, в течение которых резко меняется уровень половых гормонов, – было предметом нескольких исследований. Половое созревание представляет собой фактор риска рассеянного склероза. С его наступлением частота РС увеличивается, с небольшим преобладанием у женщин. Влияние полового созревания на риск развития РС подтверждено исследованием А. Ghezzi (2005), в котором показано, что частота развития РС

среди мальчиков и девочек до полового созревания одинакова и резко возрастает у девочек после полового созревания. Дебют рассеянного склероза в более молодом возрасте связывают с более ранним наступлением менархе. Кроме того, было показано, что более старший возраст наступления менархе (старше 13 лет), по-видимому, отсрочивает тяжёлую инвалидность в долгосрочной перспективе [15].

Беременность и роды снижают риск развития рассеянного склероза в целом, рождение детей снижает риск рассеянного склероза на 46 % даже в случаях прерывания беременности. Хорошо известно, что рецидивы во время беременности снижаются на 70 %, но сразу после родов происходит их существенное увеличение более чем в два раза. В послеродовом периоде также существует повышенный риск перехода от РИС к РС с увеличением числа новых очагов на МРТ [16].

М. Paz Soldan и соавт. (2015) выявили, что у мужчин быстрее и тяжелее развивается инвалидность на начальных этапах ремиттирующего течения РС, в то время как у женщин тяжесть и темп нарастания инвалидности сравниваются с мужчинами только после перехода в прогрессирующий тип течения.

В исследовании R.M. Bove (2012) было показано, что при дебюте РС в возрасте до пятидесяти лет инвалидизация у мужчин нарастает быстрее, чем у женщин, в то время как при развитии болезни после 50 лет, инвалидность нарастает с одинаковой скоростью как у мужчин, так и у женщин [17].

В работах М. Tutuncu (2013) указывалось, что пятое десятилетие жизни критически знаменует собой переход от рецидивирующего к прогрессирующему типу течения рассеянного склероза у обоих полов. Таким образом, эти исследования показали потенциальную роль гормонального старения, связанного с возрастом в отношении прогноза рассеянного склероза, вне зависимости от пола [15, 18].

Репродуктивное старение, также регулируют риск и течение РС. Возраст наступления менопаузы для РС не отличается, но совпадает с возрастным периодом риска прогрессирования заболевания. Менопауза, безусловно, может вызывать симптомы, которые совпадают

с симптомами рассеянного склероза. Женщины с рассеянным склерозом сообщают об ухудшении симптомов рассеянного склероза (часто связанных с приливами) и большей инвалидности в период менопаузы. Женщины с рассеянным склерозом, получавшие заместительную гормональную терапию, отмечали симптоматическое улучшение и стабильную инвалидность. Во взрослом возрасте низкий уровень тестостерона ассоциировался с худшими исходами инвалидизации. Интересно, что физиологическое возрастное снижение уровня андрогенов совпадает с переходом к прогрессирующему рассеянному склерозу [19].

Выводы

Результаты большинства исследований указывают на множество гендерных различий, влияющих на прогноз РС. Генетические, экологические, иммунологические и гормональные факторы, вероятно, способствуют этим различиям. Исследования в этой области непосредственно привели к испытаниям половых гормонов (эстриол, тестостерон) в качестве средств лечения РС у женщин и мужчин. Роль дополнительной гормональной терапии при РС еще предстоит установить в более крупных исследованиях.

Поступила: 11.11.22; рецензирована: 25.11.22;
принята: 28.11.22.

Литература

1. *Guaschino C., Esposito F., Liberatore G. et al.* 2014. Familial clustering in Italian progressive onset and bout-onset multiple sclerosis // *Neurol. Sci.* 35, 789–791.
2. *Dr Mitchell T. Wallin, William J. Culpepper.* Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* 2019; 18: 269–85 January 21, 2019.
3. *Kantarci O.H.* A new dawn for genetic association studies in multiple sclerosis // *Neurol Genet.* 2016; 2: e93.
4. *Graves J.S., Henry R.G., Cree B.A.C. et al.* Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS // *Neurology.* 2018;90: e254–e260.
5. *Weideman A.M., Tapia-Maltos M.A.* Meta-analysis of the age-dependant efficacy of Multiple sclerosis treatments // *Front Neurol.* 2017, 10, 8: 577.
6. *Tutuncu M., Tang J., Zeid N.A. et al.* Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis // *Mult Scler.* 2013; 19: 188–198.
7. *Conway B.L., Zeydan B., Uygunoglu U. et al.* Age is a critical determinant in recovery from multiple sclerosis relapses // *Mult Scler.* Epub ahead of print 10 October 2018. DOI: 10.1177/1352458518800815.
8. *Демина Т.Л.* Рассеянный склероз: патогенез, диагностика, дифференциальный диагноз и лечение / Т.Л. Демина [и др.] // *Consilium medicum.* 2008. № 1. С. 61–68.
9. *Paz Soldan M.M., Novotna M., Abou Zeid N. et al.* Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis // *Neurology.* 2015; 84: 81–88.
10. *Confavreux C., Vukusic S.* 2006. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept // *Brain.* 129, 606–616.
11. *Murray S., Bashir K., Penrice G., Womersley S.J.* Epidemiology of multiple sclerosis in Glasgow // *Scott Med J.* 2004; 49: 100–4.
12. *Kantarci O.H., Lebrun C., Siva A. et al.* Primary progressive multiple sclerosis evolving from radiologically isolated syndrome // *Ann Neurol.* 2016; 79 (2): 288–294.
13. *Bostrom I. and Landtblom A.M.* Does the changing sex ratio of multiple sclerosis give opportunities for intervention? // *Acta Neurol Scand.* 2015; 132: 42–45.
14. *Bove R., Healy B.C., Musallam A., Glanz B.I., De Jager P.L., Chitnis T.* Exploration of changes in disability after menopause in a longitudinal multiple sclerosis cohort // *Mult Scler.* 2016b; 22: 935–943.
15. *Zeydan B., Kantarci O.H.* Progressive forms of multiple sclerosis: distinct entity or age-dependent phenomena // *Neurol Clin.* 2018; 36: 163–71.
16. *Krysko M., Graves J. et al.* Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis // *Therapeutic advances in Neurological Disorders.* 2020, Vol. 13: 1–30.
17. *Bove R.M., Healy B., Augustine A., Musallam A., Gholipour T., Chitni T.* Effect of gender on late-onset multiple sclerosis // *Mult Scler.* 2012; 18: 1472–9.
18. *Melih Tutuncu, Junger Tang et al.* Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis // *Mult Sclerosis.* 2013 Feb;19 (2):188–98.
19. *Gilmore W., Arias M., Stroud N. et al.* Preliminary studies of cytokine secretion patterns associated with pregnancy in MS patients // *J Neurol Sci.* 2004; 224: 69–76.