



© В. М. Лебедев, Н. А. Тотолян, 2025
УДК 616.832-004.2-053.6 : 616.43
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-43-51>

В. М. Лебедев^{1*}, Н. А. Тотолян^{1, 2}

¹ Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН)
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА У ПОДРОСТКОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Поступила в редакцию 02.11.2024 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

Введение. Рядом авторов показаны изменения гормонального статуса у взрослых с рассеянным склерозом (РС) в сравнении со здоровыми добровольцами. В детской популяции такие исследования немногочисленны, проведены на небольших выборках, а их результаты неоднозначны и противоречат друг другу, что указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области.

Цель. Определение особенностей эндокринного статуса у подростков с РС в сравнении со здоровыми детьми и взрослыми пациентами с РС, оценка взаимосвязи уровней гормонов гипофиза, щитовидной железы, кортизола и половых гормонов с активностью и тяжестью течения РС у подростков и взрослых.

Методы и материалы. Основную группу составили 33 пациента с педиатрическим РС подросткового возраста, группу сравнения — 22 взрослых с РС, группу контроля — 26 здоровых подростков. Всем участникам определяли концентрацию пролактина, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, аденокортикотропного гормона, тиреотропного гормона, тироксина (Т4) общего, Т4 свободного, трийодтиронина, кортизола, тестостерона, дигидротестостерона, эстрадиола, 17-ОН прогестерона. У пациентов с РС дополнительно оценены клинические и МРТ-характеристики заболевания.

Результаты. Уровень пролактина у взрослых и подростков с РС достоверно выше, чем в группе контроля. У подростков с исходно более высоким уровнем кортизола отмечена более низкая степень выраженности двигательных нарушений ($r = -0,59$, $p < 0,001$) и инвалидизации по расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ) ($r = -0,49$, $p = 0,004$). Похожая зависимость получена для 17ОН-прогестерона: у подростков с более высоким уровнем данного гормона отмечался более низкий уровень инвалидизации по РШСИ ($r = -0,36$, $p = 0,04$). У взрослых пациентов с РС отмечена умеренная обратная взаимосвязь ($r = -0,47$, $p = 0,03$) между уровнем 17ОН-прогестерона и степенью выраженности мозжечковых нарушений. У подростков с обострением РС отмечался более высокий уровень пролактина ($p = 0,04$) и более низкий уровень 17ОН-прогестерона ($p = 0,02$), чем в фазе ремиссии.

Выводы. У подростков и взрослых с РС уровень пролактина достоверно выше, чем в контрольной группе подростков. Впервые показана обратная взаимосвязь между базальным уровнем эндогенных стероидных гормонов и тяжестью инвалидизации по ряду функциональных систем у подростков и взрослых. Продемонстрировано изменение уровня пролактина и 17ОН-прогестерона в фазе обострения РС у подростков, что позволяет рассматривать оба показателя как потенциальную мишень для разработки лабораторных маркеров реактивации болезни.

Ключевые слова: рассеянный склероз, педиатрический рассеянный склероз, подростки, эндокринный статус, гормоны, пролактин, кортизол, 17ОН-прогестерон

Для цитирования: Лебедев В. М., Тотолян Н. А. Особенности эндокринного статуса у подростков с рассеянным склерозом. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(1):43–51. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-43-51>.

* Автор для связи: Валерий Михайлович Лебедев, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН), 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а. E-mail: lebedevvaleriy@bk.ru.

Valeriy M. Lebedev^{1*}, Natalia A. Totolyan^{1, 2}

¹ N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS)
12a, Academician Pavlov str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

FEATURES OF ENDOCRINE STATUS IN ADOLESCENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Received 02.11.2024; accepted 25.02.2025

Summary

Introduction. A number of authors have shown changes of hormonal status in adults with multiple sclerosis (MS) compared to healthy volunteers. At the same time, there are few such studies in the pediatric population, conducted on small groups, with ambiguous and contradictory results, which indicates the need for further research in this area.

The objective was to determine the endocrine status features in adolescents with MS in comparison with healthy children and adult patients with MS, to assess the relationship between the levels of pituitary hormones, thyroid hormones, cortisol, sex hormones and the activity and severity of MS in adolescents and adults.

Methods and materials. The main group consisted of 33 adolescent patients with pediatric MS, the comparison group included 22 adult patients with MS, and the control group comprised 26 healthy adolescents. All participants underwent assessments for the concentrations of prolactin, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, adrenocorticotrophic hormone, thyroid-stimulating hormone, total and free thyroxine, triiodothyronine, cortisol, testosterone, dihydrotestosterone, estradiol, and 17-hydroxyprogesterone. In addition, clinical and MRI characteristics of the disease were evaluated in patients with MS.

Results. Prolactin levels in adult and adolescent patients with MS were definitely higher than in a control group. Adolescents with higher cortisol levels at baseline showed a lower severity of motor dysfunction ($r = -0.59$, $p < 0.001$) and disability as measured by the Expanded Disability Status Scale (EDSS) ($r = -0.49$, $p = 0.004$). A similar correlation was found for 17-hydroxyprogesterone: adolescents with higher levels of this hormone had less disability according to EDSS ($r = -0.36$, $p = 0.04$). Adult patients with MS showed a moderate inverse correlation ($r = -0.47$, $p = 0.03$) between 17-hydroxyprogesterone levels and the severity of cerebellar dysfunction. Adolescents experiencing an MS exacerbation had higher prolactin levels ($p = 0.04$) and lower 17-hydroxyprogesterone levels ($p = 0.02$) compared to those in remission.

Conclusion. In adolescents and adults with MS, prolactin levels were significantly higher than in a control group of healthy adolescents. For the first time, a negative correlation between the baseline levels of endogenous steroid hormones and the degree of disability in several functional systems has been demonstrated in adolescents and adults. Changes in prolactin and 17-hydroxyprogesterone levels during MS exacerbation have been observed in adolescents, suggesting that both indicators may be potential targets for developing laboratory markers for disease reactivation.

Keywords: multiple sclerosis, pediatric multiple sclerosis, adolescents, endocrine status, hormones, prolactin, cortisol, 17-hydroxyprogesterone

For citation: Lebedev V. M., Totolyan N. A. Features of endocrine status in adolescents with multiple sclerosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(4):43–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-43-51>.

* **Corresponding author:** Valeriy M. Lebedev, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS), 12a, Academician Pavlov str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: lebedevvaleriy@bk.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — частое хроническое демиелинизирующее заболевание, обусловленное сочетанием иммунопатологических и нейродегенеративных процессов, которые приводят к распространенному поражению центральной нервной системы и необратимой инвалидизации пациентов [1, 2]. Приблизительно 3–5 % случаев РС дебютирует в возрасте до 18 лет, с большинством из этих наблюдений в возрасте от 13 до 16 лет [3]. В Российской Федерации термин «педиатрический рассеянный склероз» определяется как РС, дебютировавший в возрасте до 18 лет, в ряде стран, в связи с различием деления на возрастные группы — до 16 лет [4].

Несмотря на отсутствие фундаментальных различий в патогенезе РС у детей и взрослых, на особенности клинических проявлений РС у детей указывают разные группы авторов [5–9]. Учитывая постоянные изменения гормонального фона в растущем и разви-

вающемся детском организме, одной из причин таких различий могут быть особенности эндокринного статуса пациентов. Рядом авторов показаны изменения гормонального статуса у взрослых с РС в сравнении со здоровыми добровольцами, в частности уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [10, 11], половых гормонов [12, 13] и пролактина [14–16]. В детской же популяции такие исследования немногочисленны и проведены на небольших выборках [17–20], а их результаты неоднозначны и противоречат друг другу, что указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области.

Целью работы явилось определение особенностей эндокринного статуса у подростков с РС в сравнении со здоровыми подростками и взрослыми пациентами с РС, а также оценка взаимосвязи уровней гормонов гипофиза, щитовидной железы, кортизола и половых гормонов с активностью и тяжестью течения РС у подростков и взрослых.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование выполнено на базе Института мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН). Исследование одобрено Комитетом по этике ИМЧ РАН (протокол б/н от 26.11.2020 г.). Все участники подписали добровольное информированное согласие на проведение процедур исследования. Для участников младше 18 лет также было необходимо согласие законного представителя. Набор пациентов и процедуры исследования проводились в период с марта 2021 по май 2023 г.

Общая характеристика групп. Обследовано 33 подростка с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС) с медианой возраста 16 лет [15, 17], с соотношением девочек ($n=26$) и мальчиков ($n=7$) 3,7:1, с дебютом заболевания после 11 лет и медианой возраста дебюта 15 лет [13, 16]. Диагноз устанавливался по критериям W. I. McDonald 2017 г. [21] и критериям Педиатрической международной исследовательской группы 2013 г. [22].

В качестве группы сравнения обследовано 22 взрослых пациента с РРС, с началом заболевания в возрасте старше 20 лет. Диагноз устанавливался согласно критериям W. I. McDonald 2017 г. Медиана возраста пациентов составила 30,5 лет [27, 33], соотношение женщин и мужчин — 3,4:1.

Группу контроля составили 26 здоровых подростков со стабильным менструальным циклом (для участников женского пола), с медианой возраста 14,5 лет [14, 16], в гендерном соотношении девочек и мальчиков 3,3:1. Контрольная группа набиралась среди подростков, проходивших обследование в ИМЧ РАН по причинам, не связанным с подозрением на неврологическое, аутоиммунное и эндокринное заболевание. Дополнительный забор крови для исследования не требовался, оценка гормонального статуса была включена в уже назначенные для иных целей анализы.

Критериями исключения являлись: прием глюкокортикостероидов (ГК), экстракорпоральная гемокоррекция или лечение внутривенными иммуноглобулинами в течение последнего месяца; прием гормональных и йодсодержащих препаратов, а также лекарственных средств, в инструкции по применению которых имеются указания о влиянии на гормональный фон; острые инфекционные заболевания в течение предшествующих 2 недель; терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) 2-й линии в настоящее время или в анамнезе; сопутствующие эндокринные, гинекологические и аутоиммунные заболевания; беременность и период лактации.

Клиническое обследование. Для оптимального определения клинических характеристик РС выполнена оценка следующих параметров: длительность заболевания, частота обострений, соответствие критериям быстро прогрессирующего или высокоактивного рассеянного склероза (ВАРС); фаза заболевания на момент проведения исследо-

вания; оценка по шкале функциональных систем (ФС) и расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ); терапия ПИТРС.

К категории ВАРС были отнесены пациенты, соответствующие критериям быстро прогрессирующего рассеянного склероза и/или резистентности к терапии ПИТРС согласно действующим на момент исследования клиническим рекомендациям по диагностике и лечению РС [23].

Лабораторное обследование. Для оценки эндокринного статуса использовался наиболее обоснованный для клинической практики методический подход, а именно определение базального уровня секреции гормонов [24]. При интерпретации результатов исследования учитывались различия референсных значений в зависимости от пола и возраста обследуемого. Всем участникам определяли концентрацию гормонов гипофиза (пролактин, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, адренокортикотропный гормон, тиреотропный гормон), щитовидной железы (тироксин (Т4) общий, Т4 свободный, трийодтиронин (Т3)); надпочечников (кортизол, тестостерон общий, дигидротестостерон, эстрадиол, 17-ОН прогестерон). Взятие крови проводилось в промежутке с 8:00 до 10:00 натощак, после 8–14-часового периода ночного голодания. Накануне исследования были исключены значимые психоэмоциональные и физические нагрузки, половые контакты, тепловые воздействия и прием алкоголя. В течение часа перед взятием крови пациенты воздерживались от курения, а в течение 20–30 мин до процедуры находились в покое в положении лежа на спине. Пациентам женского пола исследование проводилось на 2–4-й день менструального цикла. Все исследования выполнялись методом хемилюминесцентного иммуноанализа в независимой лаборатории Инвитро, соответствующей международным стандартам качества выполнения лабораторных исследований [25].

Статистический анализ. Статистический анализ и визуализация полученных данных выполнены с использованием ПО Statistica 14.0 (StatSoft, США). Результаты для количественных переменных приводили в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_0,25 - Q_0,75$). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, связь между признаками считалась сильной при значениях $r \geq 0,7$, умеренной — 0,3–0,69 ($p = 0,05$). При анализе качественных показателей сравнение частоты встречаемости в группах и анализ таблиц сопряженности проводился с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнение концентрации гормонов между группами проводили при помощи U-критерия Манна — Уитни, а при оценке значимости различий в 3 и более группах проводился непараметрический ANOVA тест (критерий Краскела — Уоллиса).

**Уровень гормонов гипофиза, щитовидной железы, надпочечников и половых гормонов
в обследованных группах**

Levels of pituitary, thyroid, adrenal and sex hormones in the examined groups

Гормон	Подростки с РС, n = 33 (ж = 26, м = 7)	Взрослые с РС, n = 22 (ж = 17, м = 5)	Контроль (подростки), n = 26 (ж = 20, м = 6)
Пролактин, мЕд/л: – вся группа – ж – м	511 [337; 677] 577 [337; 793] 451 [309; 511]	404 [338; 559] 492 [339; 611] 370 [190; 430]	287 [191; 442]*† 344 [203; 457] 200 [190; 228]
ТТГ, мЕд/л: – вся группа – ж – м	1,60 [1,08; 1,90] 1,46 [1,08; 2,09] 1,62 [0,85; 1,72]	1,37 [0,61; 1,98] 1,57 [0,97; 1,99] 1,04 [0,35; 1,14]	1,85 [1,56; 2,61] 1,85 [1,56; 2,41] 1,96 [1,59; 2,62]
АКТГ, пг/мл: – вся группа – ж – м	16 [10; 30] 14 [9; 27] 30 [16; 40]	18 [10; 30] 20 [14; 26] 10 [8; 42]	23 [12; 29] 23 [12; 28] 25 [14; 43]
ФСГ, мМЕд/мл: – вся группа – ж – м	3,82 [2,64; 5,83] 4,16 [2,99; 6,02] 2,64 [2,15; 3,00]	4,20 [2,73; 6,39] 4,28 [2,96; 6,39] 2,97 [2,73; 6,26]	5,17 [3,00; 6,47] 5,25 [3,68; 6,48] 3,22 [1,88; 5,89]
ЛГ, мМЕд/мл: – вся группа – ж – м	4,88 [3,18; 8,01] 5,84 [3,38; 10,04] 3,54 [3,02; 4,93]	4,33 [2,70; 7,58] 6,33 [3,46; 8,21] 3,40 [2,31; 3,47]	3,42 [1,86; 5,62] 4,00 [1,84; 6,57] 2,59 [1,86; 3,90]
Т3 общий, нмоль/л: – вся группа – ж – м	1,73 [1,47; 2,09] 1,64 [1,41; 1,96] 1,93 [1,58; 2,10]	1,41 [1,15; 1,54] 1,40 [1,18; 1,54] 1,42 [0,98; 1,52]	1,76 [1,56; 2,01] 1,74 [1,56; 1,99] 1,98 [1,66; 2,19]
Т4 общий, нмоль/л: – вся группа – ж – м	96,8 [87,7; 109,6] 94,5 [87,7; 109,4] 98,6 [86,9; 121,4]	90,4 [77,5; 98,9] 87,9 [77,5; 93,3] 102,6 [93,5; 112,5]	94,9 [85,5; 104,0] 94,9 [86,0; 100,5] 96,4 [85,5; 108,4]
Т4 свободный, пмоль/л: – вся группа – ж – м	11,8 [11,2; 13,3] 11,7 [11,2; 13,3] 12,6 [11,8; 14,5]	12,0 [11,3; 12,7] 11,6 [11,1; 12,1] 12,8 [12,7; 14,1]	12,2 [11,4; 12,6] 12,1 [11,3; 12,4] 12,4 [11,6; 13,1]
17ОН-прогестерон, нмоль/л: – вся группа – ж – м	4,06 [2,91; 5,33] 3,73 [1,97; 4,97] 5,33 [3,67; 6,67]	3,18 [2,27; 3,73] 3,18 [2,33; 3,73] 2,70 [1,52; 3,33]	3,32 [2,82; 4,64] 3,52 [2,17; 5,08] 3,32 [3,12; 4,36]
Кортизол, нмоль/л: – вся группа – ж – м	352 [241; 446] 360 [226; 446] 291 [270; 477]	304 [60; 383] 313 [274; 371] 253 [27; 383]	307 [207; 418] 307 [202; 385] 357 [289; 487]
Эстрадиол, пмоль/л: – вся группа – ж – м	170 [113; 306] 232 [143; 472] 113 [88; 137]	232 [95; 416] 298 [163; 591] 84 [81; 93]	154 [90; 321] 203 [131; 370] 57 [33; 67]
Тестостерон, нмоль/л: – вся группа – ж – м	1,10 [0,85; 1,60] 1,06 [0,81; 1,27] 20,14 [19,09; 25,50]	1,49 [1,01; 2,07] 1,13 [0,93; 1,59] 15,63 [15,28; 16,37]	1,58 [0,96; 2,27] 1,15 [0,89; 1,81] 14,74 [13,09; 17,63]
Дигидротестостерон, пг/ мл: – вся группа – ж – м	217 [167; 388] 198 [89; 249] 474 [410; 798]	365 [265; 532] 336 [264; 410] 575 [560; 924]	306 [248; 455] 286 [242; 414] 391 [260; 500]

Примечание: ТТГ – тиреотропный гормон; АКТГ – аденокортикотропный гормон; ФСГ – фолликуло-стимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; Т3 – трийодтиронин; Т4 – тироксин; ж – женский пол, м – мужской пол. * – подростки с РС vs контроль (подростки); † – взрослые с РС vs контроль (подростки); p = 0,003.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика эндокринного статуса в группах обследованных. При оценке уровней гормонов гипофиза, щитовидной железы, надпочечников и половых гормонов в группах пациентов с РС и контрольной группе (таблица) достоверные различия выявлены только для пролактина (рис. 1).

Уровень пролактина у пациентов с РС был достоверно выше, чем в группе контроля, при этом между группами взрослых и подростков с РС достоверных различий выявлено не было (рис. 1).

Достоверных различий по уровню других гормонов между группами выявлено не было.

Взаимосвязь клинических параметров и гормонального статуса. Группа пациентов с педиатрическим РС была однородна по длительности заболевания, с медианой 1 год [1, 2]. У подростков с исходно более высоким уровнем кортизола отмечена более низкая степень выраженности двигательных нарушений ($r = -0,59$, $p < 0,001$) и инвалидизации по РШСИ ($r = -0,49$, $p = 0,004$) (рис. 2). Похожая, но более слабая зависимость получена также для 17ОН-прогестерона — у подростков с более высоким уровнем данного гормона отмечался более низкий уровень инвалидизации по РШСИ ($r = -0,36$, $p = 0,04$). Кроме того, у взрослых пациентов с РС также отмечена умеренная обратная взаимосвязь ($r = -0,47$, $p = 0,03$) между уровнем 17ОН-прогестерона и степенью выраженности мозжечковых нарушений (рис. 3).

У подростков с обострением РС отмечался достоверно более высокий уровень пролактина ($p = 0,04$) и более низкий уровень 17ОН-прогестерона ($p = 0,02$), чем в фазе ремиссии (рис. 4).

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и половые гормоны

Некоторыми авторами уже исследовалась взаимосвязь уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и половых гормонов

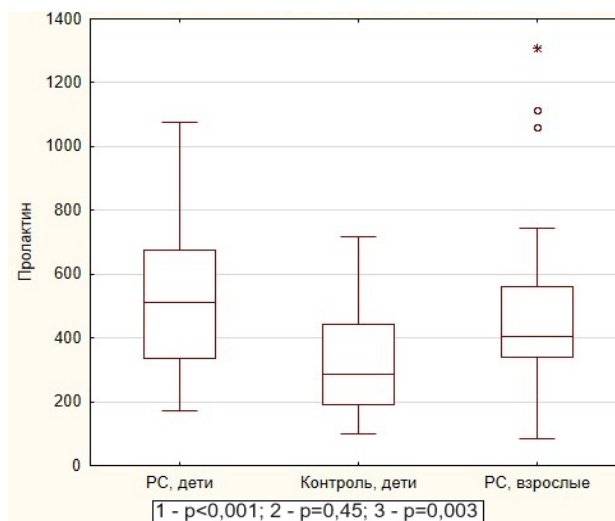


Рис. 1. Уровень пролактина в обследованных группах: 1 — значение p между группой детей с РС и группой контроля; 2 — значение p между группой детей с РС и взрослыми с РС; 3 — значение p между группой взрослых с РС и группой контроля
Fig. 1. Prolactin levels in the examined groups: 1 — p -value between the group of patients with pediatric MS and the control group; 2 — p -value between the group of patients with pediatric MS and adults with MS; 3 — p -value between the group of adults with MS and the control group

с тяжестью течения РС у детей [20]. Исследование продемонстрировало снижение уровня свободного тестостерона, АКТГ и кортизола, а также повышение уровня 17ОН-прогестерона у детей с РС по сравнению со здоровыми детьми. Однако связи эндокринного статуса с клинической картиной РС не выявлено, что в определенной степени может объясняться низким уровнем активности заболевания и инвалидизации участников данного исследования. Напротив, в нашей работе обнаружена достоверная обратная взаимосвязь между уровнем эндогенных стероидных гормонов — кортизола и 17ОН-прогестерона — и уровнем инвалидизации по отдельным функциональным системам и РШСИ как у подростков, так и у взрослых пациентов с

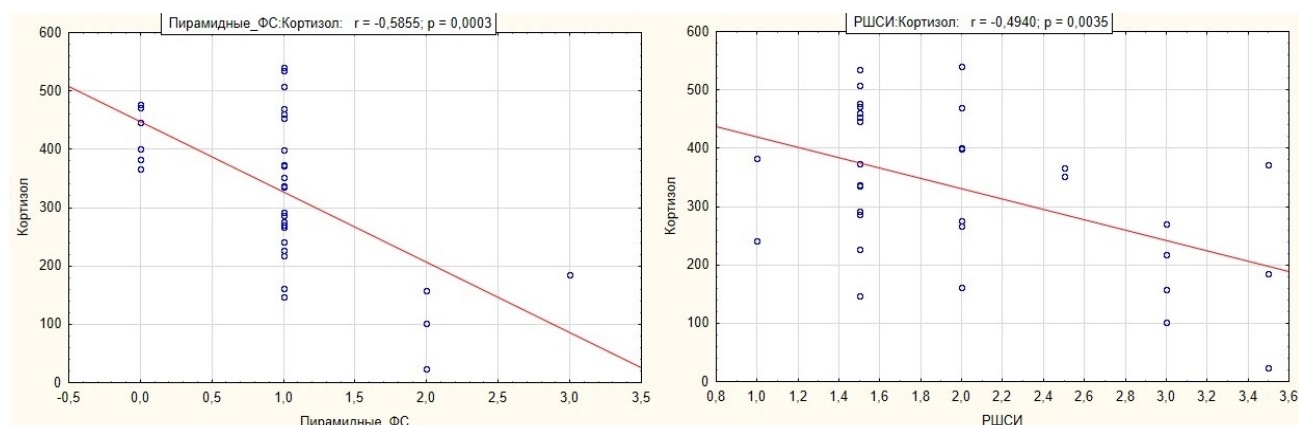


Рис. 2. Зависимость выраженности пирамидных нарушений и уровня инвалидизации по расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ) от уровня кортизола у пациентов с педиатрическим рассеянным склерозом
Fig. 2. Dependence of the severity of pyramidal dysfunction and the level of disability according to the expanded disability status scale (EDSS) on the cortisol level in patients with pediatric multiple sclerosis

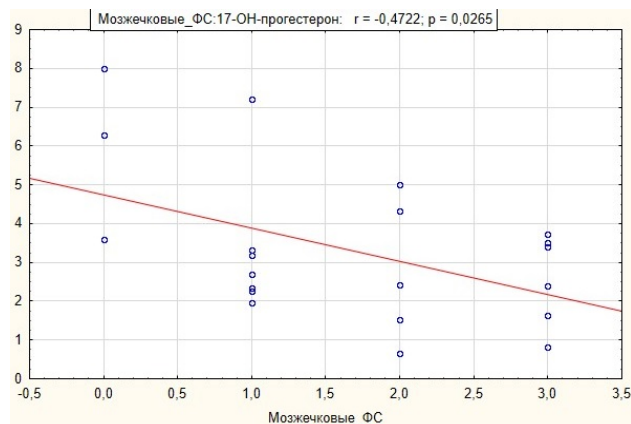


Рис. 3. Зависимость выраженности мозжечковых нарушений от уровня 17ОН-прогестерона у взрослых пациентов с рассеянным склерозом

Fig. 3. Dependence of the severity of cerebellar ataxia on the 17-hydroxyprogesterone level in adults with multiple sclerosis

РС. Характерно, что эти корреляции показаны именно для тех функциональных систем, которые обеспечивают двигательные функции (произвольные движения и/или координацию движений) и, соответственно, во многих случаях вносят наибольший вклад в общий балл инвалидизации по РШСИ, который при значениях более 4 балла и выше определяется преимущественно степенью нарушения функции ходьбы.

Наши данные соотносятся с результатами исследования М. Е. Evangelopoulos et al. (2021) [26], в котором, в числе прочего, изучалась эффективность ГК при обострении РС в зависимости от базального уровня кортизола в сыворотке крови. Было показано, что пациенты с более высоким базальным уровнем кортизола в сыворотке крови до начала пульс-терапии метилпреднизолоном имели более низкий уровень инвалидизации после завершения

лечения. Был продемонстрирован более высокий уровень кортизола в сыворотке крови у пациентов с клинически изолированным синдромом и РРС по сравнению с прогрессирующими формами РС, а также более высокий уровень кортизола при обострении РС, чем в фазе ремиссии. Суммируя результаты нашего исследования и данные литературы, базальный уровень кортизола в сыворотке крови может рассматриваться как прогностический фактор исхода обострений и течения РС.

Значение половых гормонов в патогенезе РС остается неясным. В нашем исследовании не выявлено каких-либо различий по уровню половых гормонов между группами и корреляций с клиническими характеристиками РС. Тем не менее, ранее было показано, что гендерное соотношение в популяции педиатрического РС резко изменяется после наступления половой зрелости, что позволяет предположить, что половые гормоны все же связаны с патогенезом педиатрического РС [17, 19]. На значимость половых гормонов в патогенезе РС указывают давно известные и широко обсуждаемые клинко-эпидемиологические данные о существенном преобладании женщин среди больных РС, а также гендерные различия течения болезни [27]. В обзоре F. Murgia et al. (2022) [12] продемонстрировано участие эстрогенов и тестостерона в регуляции процессов нейровоспаления и нейродегенерации, однако эффекты гормонов являются не только дозозависимыми, но также сопряжены с множеством других факторов, что на сегодняшний день не позволяет сделать заключение о конкретной функции того или иного полового гормона в патогенезе РС.

Пролактин. Согласно данным литературы, гиперпролактинемия может быть одним из наиболее постоянных эндокринных признаков, общих для всех аутоиммунных заболеваний [18, 28, 29].

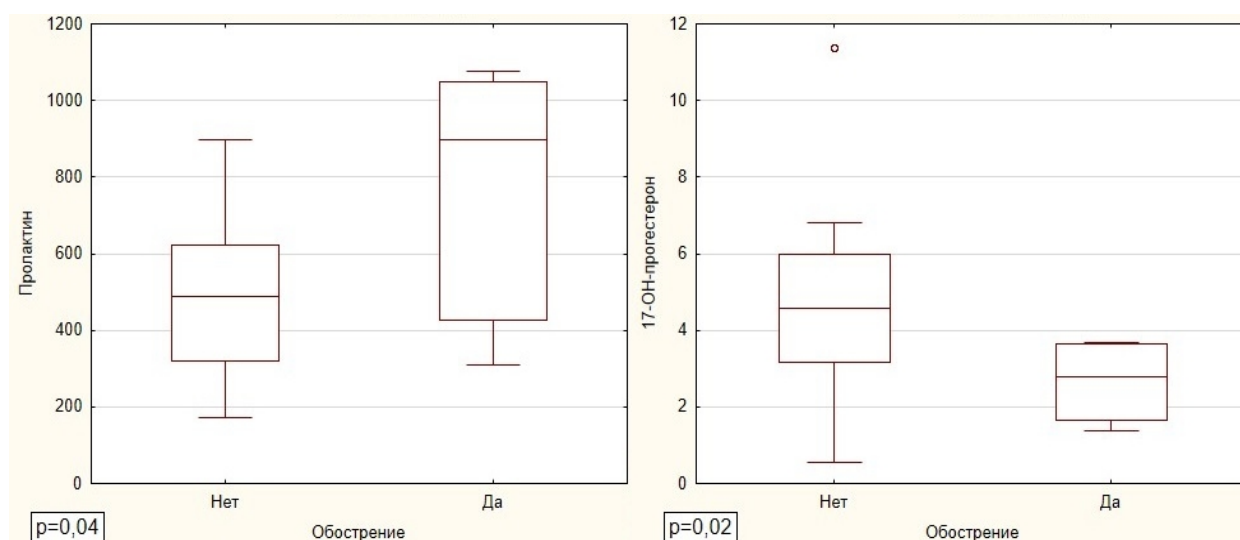


Рис. 4. Зависимость уровня пролактина и 17ОН-прогестерона от фазы заболевания у пациентов с педиатрическим рассеянным склерозом

Fig. 4. Dependence of prolactin and 17-hydroxyprogesterone levels on the phase of the disease in patients with pediatric multiple sclerosis

В недавнем обзоре [30] на примере нескольких исследований экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) у животных показано, что на ранних этапах аутоиммунного воспаления в центральной нервной системе (ЦНС) пролактин опосредует активацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток, а также секрецию ими воспалительных медиаторов. Кроме того, продемонстрировано повышение уровня пролактина в сыворотке крови в индукционной фазе ЭАЭ. Однако на сегодняшний день изучить течение раннего аутоиммунного воспаления в ЦНС человека прямыми методами не представляется возможным.

У пациентов с РС уровень пролактина до недавнего времени изучался только во взрослой популяции. По данным метаанализа [31] и недавнего крупного рандомизированного наблюдательного исследования [32] продемонстрирован более высокий уровень пролактина у пациентов с РС по сравнению с группой контроля. Некоторыми авторами высказывались предположения о прямой связи гиперпролактинемии с уровнем инвалидизации, однако они не получили статистического обоснования. Российскими исследователями [18] впервые выявлено статистически значимое повышение уровня пролактина у детей с РС и ювенильным ревматоидным артритом по сравнению с группой контроля, что было подтверждено в нашей работе. Кроме того, в исследовании О. В. Быковой и др. [18] показано, что у детей с РС и МР-признаками активности процесса на уровень пролактина был достоверно выше, чем у пациентов в период радиологической ремиссии. При этом наличие клинического обострения являлось критерием невключения в цитируемое исследование, т.е. все обследованные находились в состоянии клинической ремиссии. В нашей же работе, напротив, оценивались клинические характеристики РС, и был продемонстрирован более высокий уровень пролактина у подростков с обострением РС. Суммируя результаты обоих исследований, а также принимая во внимание широко известный факт о повышении риска обострений в послеродовом периоде [23, 33], можно сделать предположение о связи гиперпролактинемии с реактивацией РС, однако вопрос о причинно-следственной связи данных процессов на сегодняшний день остается открытым.

Гормоны щитовидной железы. В настоящем исследовании не выявлено отклонений в тиреоидном статусе у пациентов с РС. Однако необходимо помнить о коморбидности РС и патологии щитовидной железы, что было продемонстрировано в ряде работ и обобщено в метаанализе S. Gautam et al. (2023) [34], при этом у пациентов может наблюдаться как гиперфункция щитовидной железы, так и гипотиреоз. О важности коррекции последнего свидетельствуют некоторые экспериментальные данные [35], которые демонстрируют потенцирующий эффект L-тироксина на пролиферацию

и дифференцировку олигодендроцитов наряду с уменьшением количества астроцитов, что в итоге способствовало ремиелинизации.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с РС как подросткового возраста, так и у взрослых, уровень пролактина достоверно выше, чем в контрольной группе подростков, что подтверждает результаты других исследований.

2. Впервые показана обратная взаимосвязь между базальным уровнем эндогенных стероидных гормонов и тяжестью инвалидизации по ряду функциональных систем: для 17ОН-прогестерона у подростков и взрослых, для кортизола — только у подростков.

3. Продemonстрировано изменение уровня пролактина и 17ОН-прогестерона в фазе обострения РС у подростков, что позволяет рассматривать оба показателя как потенциальную мишень для разработки лабораторных маркеров реактивации болезни.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И., Бойко А. Н., Столяров И. Д. Рассеянный склероз. Москва : Реал Тайм, 2009.
2. Гусев Е. И. Рассеянный склероз. Клиническое руководство / под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. Москва : Реал Тайм, 2011.
3. Brola W., Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis – current status of epidemiology, diagnosis and treatment // *Neurol Neurochir Pol.* – 2020. – Vol. 54, № 6. – P. 508–517. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0069>.
4. Ельчанинова Е. Ю., Смагина И. В. Педиатрический рассеянный склероз // *Неврологический журнал.* – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 64–71. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-2-64-71>.
5. Deiva K. Pediatric onset multiple sclerosis // *Rev Neurol.* – 2020. – Vol. 176, № 1–2. – P. 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.02.002>.
6. Fisher K., Cuascut F., Rivera V., Hutton G. Current advances in pediatric onset multiple sclerosis // *Biomedicine.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 71. <https://doi.org/10.3390/biomedicine8040071>.

7. Langille M., Rutatangwa A., Francisco C. Pediatric Multiple Sclerosis: A Review // *Adv Pediatr.* – 2019. – Vol. 66. – P. 209–229. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.03.003>.
8. Santoro J., Waltz M., Aaen G. et al. Pediatric Multiple Sclerosis Severity Score in a large US cohort // *Neurology.* – 2020. – Vol. 95, № 13. – P. e1844–e1853. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010414>.
9. Harding K. E., Liang K., Cossburn M. et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2013. – Vol. 84, № 2. – P. 141–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303996>.
10. Ysrraelit M., Gaitan M., Lopez A., Correale J. Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with multiple sclerosis // *Neurology.* – 2008. – Vol. 71. – P. 1948–54. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336918.32695.6b>.
11. Then Bergh F., Kämpfel T., Trenkwalder C. et al. Dysregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is related to the clinical course of MS // *Neurology.* – 1999. – Vol. 53. – P. 772–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.4.772>.
12. Murgia F., Giagnoni F., Lorefice L. et al. Sex Hormones as Key Modulators of the Immune Response in Multiple Sclerosis: A Review // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10, № 12. – P. 3107. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123107>.
13. Ysrraelit M. C., Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development // *Immunology.* – 2019. – Vol. 156, № 1. – P. 9–22. <https://doi.org/10.1111/imm.13004>.
14. Turkoglu R., Giris M., Gencer M. et al. Serum prolactin levels in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and clinically isolated syndrome patients // *Noro Psikiyatr Ars.* – 2016. – Vol. 53. – P. 353–6. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.16979>.
15. Moshirzadeh S., Ghareghozli K., Harandi A. A., Pakdaman H. Serum prolactin level in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis during relapse // *J Clin Neurosci.* – 2012. – Vol. 19. – P. 622–3. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.07.032>.
16. Wei W., Liu L., Cheng Z. L., Hu B. Increased plasma/serum levels of prolactin in multiple sclerosis: a meta-analysis // *Postgrad Med.* – 2017. – Vol. 129. – P. 605–10. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1282297>.
17. Huppke B., Ellenberger D., Rosewich H. et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty // *Eur J Neurol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 441–6. <https://doi.org/10.1111/ene.12327>.
18. Bykova O. V., Khachatryan L. G., Goltsova N. G. et al. Serum prolactin level in patients with pediatric multiple sclerosis // *New Armenian Medical Journal.* – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 58–64.
19. Wang C., Greenberg B. Pediatric multiple sclerosis: from recognition to practical clinical management // *Neurol Clin.* – 2018. – Vol. 36. – P. 135–49. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.005>.
20. Abe J., Jafarpour S., Vu M. H. et al. Impact of endocrine dysregulation on disability and non-motor symptoms in pediatric onset multiple sclerosis // *Front. Neurol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1304610. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1304610>.
21. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
22. Krupp L. B., Tardieu M., Amato M. P. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions // *Mult Scler.* – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1261–7. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>.
23. Клинические рекомендации Рассеянный склероз. Всероссийское общество неврологов. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1 (дата обращения: 02.11.24).
24. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология: учебник. Москва : Литтерра, 2015.
25. Сертификаты качества лаборатории Инвитро. URL: <https://www.invitro.ru/about/> (дата обращения: 02.11.24).
26. Evangelopoulos M. E., Nasiri-Ansari N., Kassi E. et al. Methylprednisolone stimulated gene expression (GILZ, MCL-1) and basal cortisol levels in multiple sclerosis patients in relapse are associated with clinical response // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 19462. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98868-y>.
27. Ribbons K. A., McElduff P., Boz C. et al. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0122686.
28. Azar S. T., Yamout B. Prolactin secretion is increased in patients with multiple sclerosis // *Endocr Res.* – 1999. – Vol. 25, № 2. – P. 207–14. <https://doi.org/10.1080/07435809909066142>.
29. Nicot A. Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2009. – Vol. 14, № 12. – P. 4477–515. <https://doi.org/10.2741/3543>.
30. Ramos-Martinez E., Ramos-Martinez I., Molina-Salinas G. et al. The role of prolactin in central nervous system inflammation // *Rev Neurosci.* – 2021. – Vol. 32, № 3. – P. 323–340. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0082>. PMID: 33661585.
31. Wei W., Liu L., Cheng Z. L., Hu B. Increased plasma/serum levels of prolactin in multiple sclerosis: a meta-analysis // *Postgrad Med.* – 2017. – Vol. 129, № 6. – P. 605–610. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1282297>.
32. Pereira W. L., Flauzino T., Alfieri D. F. et al. Prolactin is Not Associated with Disability and Clinical Forms in Patients with Multiple Sclerosis // *Neuromolecular Med.* – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 73–80. <https://doi.org/10.1007/s12017-019-08565-3>.
33. Finkelsztejn A., Brooks J. B., Paschoal F. M. Jr., Frangoso Y. D. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature // *BJOG.* – 2011. – Vol. 118, № 7. – P. 790–7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x>.
34. Gautam S., Bhattarai A., Shah S. et al. The association of multiple sclerosis with thyroid disease: A meta-analysis // *Mult Scler Relat Disord.* – 2023. – Vol. 80. – P. 105103. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.105103>.
35. Zhang M., Zhan X. L., Ma Z. Y. et al. Thyroid hormone alleviates demyelination induced by cuprizone through its role in remyelination during the remission period // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2015. – Vol. 240, № 9. – P. 1183–96. <https://doi.org/10.1177/1535370214565975>.

REFERENCES

1. Gusev E. I., Boiko A. N., Stolyarov I. D. Multiple Sclerosis. Moscow: Real Taim; 2009. (In Russ.).
2. Gusev E. I. Multiple Sclerosis. Clinical guidance. Gusev E. I., Zavalishin I. A., Boiko A. N. eds. Moscow: Real Taim; 2011. (In Russ.).
3. Broła W., Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis – current status of epidemiology, diagnosis and treatment // *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(6):508–517. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0069>.
4. El'chaninova E. Yu., Smagina I. V. Pediatric multiple sclerosis // *Nevrologicheskii Zhurnal (Neurological Journal).* 2017;22(2):64–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-2-64>.
5. Deiva K. Pediatric onset multiple sclerosis // *Rev Neurol.* 2020;176(1–2):30–36. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.02.002>.

6. Fisher K., Cuascut F., Rivera V., Hutton G. Current advances in pediatric onset multiple sclerosis // *Biomedicines*. 2020;8(4):71. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8040071>.
7. Langille M., Rutatangwa A., Francisco C. Pediatric Multiple Sclerosis: A Review // *Adv Pediatr*. 2019;66:209–229. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.03.003>.
8. Santoro J., Waltz M., Aaen G. et al. Pediatric Multiple Sclerosis Severity Score in a large US cohort // *Neurology*. 2020;95(13):e1844–e1853. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010414>.
9. Harding K. E., Liang K., Cossburn M. et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(2):141–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303996>.
10. Ysrraelit M., Gaitan M., Lopez A., Correale J. Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with multiple sclerosis // *Neurology*. 2008;71:1948–54. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336918.32695.6b>.
11. Then Bergh F., Kämpfel T., Trenkwalder C. et al. Dysregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is related to the clinical course of MS // *Neurology*. 1999;53:772–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.4.772>.
12. Murgia F., Giagnoni F., Lorefice L. et al. Sex Hormones as Key Modulators of the Immune Response in Multiple Sclerosis: A Review // *Biomedicines*. 2022;10(12):3107. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123107>.
13. Ysrraelit M. C., Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development // *Immunology*. 2019;156(1):9–22. <https://doi.org/10.1111/imm.13004>.
14. Turkoglu R., Giris M., Gencer M. et al. Serum prolactin levels in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and clinically isolated syndrome patients // *Noro Psikiyatr Ars*. 2016;53:353–6. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.16979>.
15. Moshirzadeh S., Ghareghozli K., Harandi A. A., Pakdaman H. Serum prolactin level in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis during relapse // *J Clin Neurosci*. 2012;19:622–3. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.07.032>.
16. Wei W., Liu L., Cheng Z. L., Hu B. Increased plasma/serum levels of prolactin in multiple sclerosis: a meta-analysis // *Postgrad Med*. 2017;129:605–10. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1282297>.
17. Huppke B., Ellenberger D., Rosewich H. et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty // *Eur J Neurol*. 2014;21:441–6. <https://doi.org/10.1111/ene.12327>.
18. Bykova O. V., Khachatryan L. G., Goltsova N. G. et al. Serum prolactin level in patients with pediatric multiple sclerosis // *New Armenian Medical Journal*. 2016;10(3):58–64.
19. Wang C., Greenberg B. Pediatric multiple sclerosis: from recognition to practical clinical management // *Neurol Clin*. 2018;36:135–49. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.005>.
20. Abe J., Jafarpour S., Vu M. H. et al. Impact of endocrine dysregulation on disability and non-motor symptoms in pediatric onset multiple sclerosis // *Front. Neurol*. 2023;14:1304610. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1304610>.
21. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
22. Krupp L. B., Tardieu M., Amato M. P. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions // *Mult Scler*. 2013;19(10):1261–7. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>.
23. Клинические рекомендации РАСЕЯННЬСКОГО СЛЕРОЗ. ВЕРСИИ 02, 2024. (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/739_1.
24. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., Fadeev V. V. Endocrinology: textbook. Moscow : Litterra; 2015. (In Russ.).
25. Quality certificates of the Invitro laboratory (In Russ). URL: <https://www.invitro.ru/about/> (accessed 02.11.2024).
26. Evangelopoulos M. E., Nasiri-Ansari N., Kassi E. et al. Methylprednisolone stimulated gene expression (GILZ, MCL-1) and basal cortisol levels in multiple sclerosis patients in relapse are associated with clinical response // *Sci Rep*. 2021;11(1):19462. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98868-y>.
27. Ribbons K. A., McElduff P., Boz C. et al. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS // *PLoS One*. 2015;10(6):e0122686.
28. Azar S. T., Yamout B. Prolactin secretion is increased in patients with multiple sclerosis // *Endocr Res*. 1999;25(2):207–14. <https://doi.org/10.1080/07435809909066142>.
29. Nicot A. Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14(12):4477–515. <https://doi.org/10.2741/3543>.
30. Ramos-Martinez E., Ramos-Martínez I., Molina-Salinas G. et al. The role of prolactin in central nervous system inflammation // *Rev Neurosci*. 2021;32(3):323–340. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0082>. PMID: 33661585.
31. Wei W., Liu L., Cheng Z. L., Hu B. Increased plasma/serum levels of prolactin in multiple sclerosis: a meta-analysis // *Postgrad Med*. 2017;129(6):605–610. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1282297>.
32. Pereira W. L., Flauzino T., Alfieri D. F. et al. Prolactin is Not Associated with Disability and Clinical Forms in Patients with Multiple Sclerosis // *Neuromolecular Med*. 2020;22(1):73–80. <https://doi.org/10.1007/s12017-019-08565-3>.
33. Finkelsztejn A., Brooks J. B., Paschoal F. M. Jr., Fragoso Y. D. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature // *BJOG*. 2011;118(7):790–7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x>.
34. Gautam S., Bhattarai A., Shah S. et al. The association of multiple sclerosis with thyroid disease: A meta-analysis // *Mult Scler Relat Disord*. 2023;80:105103. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.105103>.
35. Zhang M., Zhan X. L., Ma Z. Y. et al. Thyroid hormone alleviates demyelination induced by cuprizone through its role in remyelination during the remission period // *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(9):1183–96. <https://doi.org/10.1177/1535370214565975>.

Информация об авторах

Лебедев Валерий Михайлович, зав. отделением неврологии, младший научный сотрудник, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН) (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3358-5768; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН); Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203.

Information about authors

Lebedev Valeriy M., Head of the Department of Neurology, Junior Research Fellow, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS) (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3358-5768; **Totolyan Natalia A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS); Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-8203.