

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра нервных болезней	Аннотация	Редакция: 1
			Страница 1 из 8

АННОТАЦИЯ
на диссертационную работу Ғалым Айгерім
на тему: «Особенности развития демиелинизирующих заболеваний спектра
рассеянного склероза у детей в казахской популяции»,
представленную на соискание степени доктора (PhD)
по специальности 6D110100 – «Медицина»

Научные консультанты
 Идрисова Ж.Р., д.м.н., профессор
Зарубежный научный консультант
 Axel Petzold, MD, PhD

Алматы, 2026

	НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра нервных болезней	Аннотация	Редакция: 1
			Страница 2 из 8

Актуальность темы

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы (ЦНС), включая рассеянный склероз (РС), представляют собой одну из наиболее сложных проблем детской неврологии ввиду неуклонного роста заболеваемости, раннего дебюта и высокого риска инвалидизации в молодом, трудоспособном возрасте. Современные клинико-визуализационные данные доказывают, что латентное начало патологического процесса в 96% случаев приходится именно на детский возраст. РС все чаще манифестируют в детском и подростковом возрасте, составляя, по международным данным, до 5% от общего пула выявляемых случаев.

В Казахстане данная патология представляет серьезную медико-социальную проблему. Текущие оценочные показатели общей распространенности РС в стране исчисляются тысячами пациентов, при этом детская когорта (до 18 лет) представлена стабильной группой, насчитывающей, по разным оценкам, до 150–200 верифицированных случаев. Распределение заболеваемости по территории республики носит гетерогенный характер с преобладанием регионов Восточного, Центрального и Северного Казахстана, а также крупных мегаполисов. На фоне общемирового роста демиелинизирующей патологии в Казахстане также отмечается неблагоприятная динамика показателей общей летальности, увеличившаяся за последние годы более чем в два раза. Латентное течение и недостаточная выявляемость демиелинизирующих заболеваний у детей в Казахстане обуславливают необходимость интеграции стандартных клинических, нейровизуализационных и лабораторных критериев с приоритетным исследованием неизученного ранее иммуногенетического профиля (локусов HLA-DR) для ранней верификации, прогнозирования характера течения и персонализации терапии в казахской популяции.

Цель исследования

Оптимизация ранней диагностики на основе клинических и иммуногенетических особенностей, для обоснования своевременной терапии демиелинизирующих заболеваний спектра рассеянного склероза у детей.

Задачи исследования

1. Провести анализ клинико-неврологических, нейровизуализационных и лабораторных особенностей развития демиелинизирующих заболеваний, относящихся к спектру рассеянного склероза, у детей.
2. Изучить генетический профиль генов DR-области HLA системы у детей (DRB1, DQA1, DQB1) и подростков, страдающих демиелинизирующими заболеваниями спектра рассеянного склероза.
3. Определить серологические маркеры аутоиммунной демиелинизации при ювенильных формах рассеянного склероза, в частности аутоантитела к миелиноолигогликопротеину (MOG).

	НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра нервных болезней	Аннотация	Редакция: 1
			Страница 3 из 8

4. Оценить медико-социальные и организационные аспекты оказания помощи детям с демиелинизирующими заболеваниями у детей казахстанской популяции.

5. Разработать алгоритм диагностики рассеянного склероза у детей для улучшения раннего выявления и персонализированного ведения пациентов.

Материалы и методы исследования

Проведено клинико-генетическое исследование методом «случай – контроль» (период с 2015 по 2021 гг.) на базе УК «Акса́й» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова» и НИИ ФПБ им. Б.А. Атчабарова (г. Алматы). Исследование одобрено Локальной этической комиссией КазНМУ (протокол №12 (123) от 22.12.2021 г.); получено письменное информированное согласие родителей всех участников. Работа выполнена в рамках государственного научного гранта AP09562785 (МОН РК).

Объект исследования:

Пациенты университетской клиники «Акса́й» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Основная группа: 34 ребёнка с демиелинизирующими заболеваниями (возраст 4-18 лет; 24 девочек, 10 мальчиков), включая острый диссеминированный энцефаломиелит, ювенильный рассеянный склероз, лейкоэнцефалит Расмуссена, лейкоэнцефалит Шильдера, оптикомиелит Девика (ЗСОНМ). Из них 11 казахских детей с РС, 7 пациентов с лейкоэнцефалитом (все казахи), ЗСОНМ (6) все казахи.

Сравнительная группа: 10 русских детей с рассеянным склерозом.

Контрольная группа: 15 детей с другими неврологическими расстройствами (возраст 5–18 лет) – использовалась для генетического сопоставления.

Методы исследования:

Клинико-инструментальные: оценка неврологического статуса по шкале инвалидизации EDSS; МРТ головного и спинного мозга; оптическая когерентная томография (ОКТ) с измерением толщины слоя нервных волокон сетчатки (RNFL).

Иммунологические: определение сывороточных антител к аквапори́ну-4 (AQP4) и миелиноолигодендроцитарному гликопротеину (MOG).

Иммуногенетические: генотипирование локусов HLA-системы класса II (DRB1, DQA1, DQB1) с расчетом частоты аллелей, гаплотипов и относительного риска развития заболеваний.

Социологические: анкетирование родителей, выкопировка данных из медицинских карт (истории болезни, амбулаторные карты).

Статистический анализ: статистическая обработка данных осуществлялась с использованием методов описательной и аналитической статистики, включая расчет средних значений и стандартного отклонения, применение

	НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Кафедра нервных болезней	Аннотация
		Редакция: 1 Страница 4 из 8

параметрических и непараметрических критериев (t-критерий Стьюдента, χ^2), корреляционного анализа, а также расчет относительного риска (RR) и 95% доверительных интервалов. Уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$.

Основные результаты исследования

Результаты выявляют несколько клинически важных закономерностей, соответствующих международным данным, а также указывают на специфические для данного контекста проблемы.

Нейровизуализационные и оптико-когерентные маркеры:

МРТ картина ювенильного РС характеризовалась классическими очагами демиелинизации округлой формы с гомогенным T2-гиперинтенсивным и T1-гипоинтенсивным МР-сигналом, локализованными преимущественно в перивентрикулярном пространстве. Активность демиелинизирующего процесса в фазе обострения подтверждалась паттерном контрастного усиления активных локусов препаратами гадолиния. Возрастной особенностью структуры поражения явилось атипичное топическое распределение бляшек с вовлечением кортикальных и субкортикальных отделов.

Морфометрический анализ сетчатки подтвердил высокую чувствительность метода. Атрофия слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) как маркер аксонального повреждения верифицирована у 95% пациентов с ЗСОНМ, 80% с ювенильным РС (преимущественно в височном сегменте, включая субклинический неврит) и лишь в 10–35% случаев при других демиелинизирующих патологиях, что подтверждает высокую дифференциально-диагностическую ценность метода.

Результаты иммуногенетического и серологического анализа:

Иммуногенетический анализ: методом ПЦР в реальном времени проведено генотипирование локусов HLA-DRB1 (13 аллелей), HLA-DQA1 (8 аллелей) и HLA-DQB1 (11 аллелей). Статистический анализ частоты аллелей и гаплотипов в группах исследования выполнен с помощью точного критерия Фишера ($p < 0,01$) и расчету относительного риска (RR).

Серологические маркеры: анти-MOG-IgG верифицированы у 65% пациентов с ювенильным РС. Установлено, что маркер обладает диагностической чувствительностью 40,5% и специфичностью 65%; в контрольной группе (ДЦП) уровень антител стабильно оставался в пределах референсных значений (менее 10 нг/мл).

На основании полученных данных разработан комплексный персонализированный алгоритм ранней диагностики ювенильного РС, интегрирующий клинико-серологические критерии и специфические особенности HLA-профиля казахской популяции для своевременного назначения таргетной терапии. Алгоритм ориентирован на

	НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра нервных болезней	Аннотация	Редакция: 1
			Страница 5 из 8

мультидисциплинарное взаимодействие и персонализированный подход к ведению пациентов.

Научная новизна

1. Впервые в Казахстане проведено типирование HLA-локусов DRB1, DQA1 и DQB1 молекулярно-генетическим методом у детей с демиелинизирующими заболеваниями.
2. Установлены особенности распределения HLA-аллелей и гаплотипов у детей с демиелинизирующими заболеваниями.
3. Впервые были выявлены генетические особенности демиелинизирующих заболеваний, в том числе и РС у детей в казахской популяции.
4. Разработан персонифицированный подход к диагностике РС у детей на основе HLA-типирования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У детей казахстанской популяции с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы установлена значимая ассоциация с гаплотипом HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02, выявляемым в состоянии неравновесного сцепления.
2. Специфическая структура распределения HLA-аллелей и гаплотипов у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, имеющая статистически значимые различия с показателями контрольной группы, свидетельствует о наличии генетической предрасположенности к аутоиммунному поражению ЦНС.
3. Установлено, что антитела к миелиноолигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG) выявляются у 65% детей с рассеянным склерозом и обладают диагностической значимостью (чувствительность 40,5%, специфичность 65%), что подтверждает их роль как биомаркера демиелинизирующих заболеваний.
4. Нейроофтальмологические изменения, включая истончение слоя нервных волокон сетчатки, выявляются у 80% детей с рассеянным склерозом и могут регистрироваться при отсутствии клинических проявлений, что свидетельствует о наличии субклинического нейродегенеративного процесса.
5. Определение гаплотипа DRB1*15~DQA1*01:02~DQB1*06:02 у пациентов с демиелинизирующим заболеванием способствует тому, что казахстанские неврологи могут более точно установить диагноз и своевременно подобрать целенаправленную иммуномодулирующую терапию.

Практическая значимость полученных результатов

1. На основе выявления клинических, иммунологических и генетических маркеров заболевания повышается возможность совершенствования ранней диагностики демиелинизирующих заболеваний спектра РС у детей.

	НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра нервных болезней	Аннотация	Редакция: 1
			Страница 6 из 8

2. Полученные результаты могут способствовать снижению количества диагностических ошибок, более раннему выявлению пациентов группы риска и своевременному назначению патогенетической терапии.

3. Систематизация данных о иммуногенетических особенностях детей с РС, патогенетическая концепция возникновения и развития РС в казахской популяции на основе анализа DR-генов главного комплекса гистосовместимости и ряда иммунологических параметров специфического гуморального иммунитета, позволяющих провести современный дифференцированный диагноз между нейроиммунными заболеваниями, позволит разработать более точные подходы к прогнозированию течения заболевания.

4. Практическое внедрение результатов исследования, определение гаплотипа DRB1*15~DQA1*01:02~DQB1*06:02 в казахской популяции поможет врачам-неврологам своевременно диагностировать патологию, назначить таргетную иммунно-модифицированную терапию, улучшить качество жизни пациентов и снизить риск ранней инвалидизации у детей с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы.

Личный вклад докторанта

Все этапы диссертационного исследования, включая разработку дизайна, сбор данных, их обработку, интерпретацию, формулирование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, выполнены автором самостоятельно в рамках реализации индивидуального плана докторантуры.

Выводы

На основании проведенного исследования сделаны следующие выводы:

1. Особенности РС у детей является развитие моносимптомных проявлений с прогрессированием в многоочаговую лейкопатию с вовлечением различных уровней ЦНС и характерными изменениями на МРТ в виде округлых очагов гиперинтенсивного сигнала в режиме T2, локализованных преимущественно в перивентрикулярной зоне головного мозга, с четкими границами и гомогенным строением. У детей с лейкоэнцефалитом отмечено уменьшение объема головного мозга в поздние сроки заболевания, а при ЗСОНМ выявлена продольно-поперечная демиелинизация позвоночника и выраженные изменения структуры сетчатки (95%).

2. По данным генетического анализа HLA локусов наличие аллеля DRB1*15 увеличивает риск развития РС у детей в казахской популяции в 7,7 раза (RR=7,7), а в русской в 6,1 раза (RR=6,1), что является значимым для прогнозирования и диагностики заболевания. Гены гаплотипа HLA-DR15 были обнаружены в неравновесном сцеплении (DRB1*15~DQA1*01:02~DQB1*06:02) в 76,2% детей с РС.

3. MOG-IgG является значимым диагностическим и прогностическим биомаркером у детей с ювенильным РС с чувствительностью - 40,5% и

	НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра нервных болезней	Аннотация	Редакция: 1
			Страница 7 из 8

специфичностью – 65%, что позволяет его применять дополнительно в комплексной диагностике для своевременного назначения таргетной терапии.

4. Медико-социальный и социологический анализ выявил критически низкий уровень информированности родителей о первых проявлениях димиелинизирующих процессов, что в 75% приводит к поздней обращаемости за профильной помощью и задержке старта терапии. У 80% детей с ювенильным рассеянным склерозом и у 95% пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита в дебюте имеют место выраженные нарушения зрительной функции (истончение слоя нервных волокон сетчатки), которые зачастую ошибочно трактуются как изолированная офтальмологическая патология.

5. Разработанный комплексный алгоритм диагностики, включающий анализ анамнеза, клинические, нейровизуализационные, нейроофтальмологические и генетические данные, а также оценку серологических маркеров, позволяет проводить раннюю диагностику РС и своевременную таргетную терапию, предотвращая необратимую потерю объема головного мозга и прогрессирование инвалидизации по шкале EDSS.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

1. 34 th Congress of the European Committee for treatment and research in multiple sclerosis. ECTRIMS 2018-10/12-october. Германия, г. Берлин.

2. Международная научно-практическая конференция «Молодой исследователь: вызовы и перспективы развития современной педиатрии и детской хирургии» 1 марта 2019 г, РК, г. Алматы.

3. Международная научно-практическая конференция, Integracon of the fundamental sciences and applied in the paradigm of socity post industrial. Barcelona. ESP 24.04.2020. Испания, г. Барселона.

Опубликованные работы по результатам диссертационного исследования

1 статья – в издании, индексируемом в информационных базах Scopus (Q2 (Medicine)). В момент ее опубликования в 2022 году журнал «Open Neurology Journal» имел CiteScore за 2020 год равный 1,4 и процентиль по психиатрии и психологии – 36; процентиль по неврологии (медицинская) – 26:

A. Galym, N. Akhmetova, M. Zhaksybek, S. Safina, M.N. Boldyreva, F. Rakhimbekova, Zh. Idrissova. Clinical and Genetic Analysis in Pediatric Patients with Multiple Sclerosis and Related Conditions: Focus on DR Genes of the Major Histocompatibility Complex. The Open Neurology Journal, 2022, Volume 16. DOI: 10.2174/1874205X-v16-e2207200, 2022, 16, e1874205X2207200.

3 статьи в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю качества в сфере образования и науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан:

	НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра нервных болезней	Аннотация	Редакция: 1
			Страница 8 из 8

А.Г. Галым, Ж.Р. Идрисова. Особенности развития демиелинизирующих заболеваний спектра рассеянного склероза у детей // Вестник КазНМУ. 2019. №1;

Galym A, Sabyrdilda Zh, Zhorabek S, Abikulova A, Seiduanova L. Optimizing diagnostic pathways for children with suspected demyelinating diseases. Cent Asian J Med Hypotheses Ethics 2025;6 (4): 318-325. DOI: <https://doi.org/10.47316/cajmhe.2025.6.4.08>;

Galym Aigerim, Sabyrdilda Zhanar, Konysbekova Akzhan, Abikulova Akmaral, Seiduanova Laura, Qumar Ainur. Assessment of parental perception of the health of children with demyelinating diseases: results of a survey. J Health Dev. 2026, 61 (1), jhd055. DOI: <https://doi.org/10.32921/2663-1776-2026-61-1-jhd055>.

4 публикации в сборниках международных конференций:

1. 34 th Congress of the European Committee for treatment and research in multiple sclerosis. ECTRIMS 2018-10/12-october.

2. Международная научно-практическая конференция «Молодой исследователь: вызовы и перспективы развития современной педиатрии и детской хирургии» 1 марта 2019 г.

3. Modern science. Management and standards of scientific research- Рассеянный склероз у детей в Казахстане. 18-19.05.2020.

4. Международная научно-практическая конференция. 24.04.2020. Барселона, ESP. Integration of the fundamental sciences and applied in the paradigm of society post industrial. Barcelona. ESP 24.04.2020.

Внедрения

Получены акты внедрения «Особенности развития демиелинизирующих заболеваний спектра рассеянного склероза у детей в казахской популяции», внедрены в УК «Акса́й». Эффективность внедрения: ранняя диагностика рассеянного склероза у детей в казахской популяции.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырёх основных разделов, заключения, списка выводов и практических рекомендаций, а также перечня использованных источников, включающего 226 наименований.

Диссертация изложена на 122 странице машинописного текста, иллюстрирована 22 таблицами, 6 рисунками, содержит 2 приложения.