

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

УДК: 616.832-004.2-06-053.2

На правах рукописи

ҒАЛЫМ АЙГЕРІМ

**Особенности развития демиелинизирующих заболеваний спектра
рассеянного склероза у детей в казахской популяции**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии PhD

Научные консультанты
докт. мед. наук, проф.
Идрисова Ж.Р.

Зарубежный консультант
MD, PhD
Axel Petzold

Республика Казахстан
Алматы, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	6
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	8
ВВЕДЕНИЕ	10
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1 Особенности заболеваний белого вещества у детей	17
1.2 Воспалительные демиелинизирующие заболевания детского возраста	19
1.3 Клинические проявления, геномика, факторы риска, этническая предрасположенность и диагностика рассеянного склероза	20
1.4 Клинические проявления, факторы риска, этническая предрасположенность и диагностика оптиконевромиелита	30
1.5 Клинические проявления, факторы риска, этническая предрасположенность и диагностика острого диссеминированного рассеянного энцефаломиелита	37
1.6 Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и демиелинизирующих заболеваний	40
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1 Общая характеристика исследования	44
2.2 Организация и методы исследования	44
2.2.1 Клинические методы исследования	44
2.2.2 Нейровизуализационные методы исследования	45
2.2.3 Иммуногенетические методы исследования	45
2.2.4 Нейроофтальмологическое исследование	46
2.3 Социологический опрос	47
2.4 Статистический анализ	48
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1 Оценка клинических особенностей демиелинизирующих заболеваний	50
3.1.1 Клиническая картина пациентов с демиелинизирующими заболеваниями	52
3.2 Клинико-генетический анализ у детей с рассеянным склерозом родственными состояниями: фокус на генах DR комплекс гистосовместимости	54
3.2.1 Клинические характеристики детей с РС	55
3.2.2 Клиническая характеристика детей с лейкоэнцефалитом	58
3.2.3 Клиническая характеристика детей с оптиконевромиелитом	59
3.2.4 Генотипирование локусов HLA	61
3.2.5 Иммуногенетическое исследование пациентов	61
3.3 Мнение родителей о состоянии здоровья ребенка	69
3.4 Экспертная оценка организации диагностики и маршрутизации детей с заболеваниями спектра рассеянного склероза	78

4 РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО	АЛГОРИТМА	
ДИАГНОСТИКИ РС У ДЕТЕЙ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ		83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		98
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ		99
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Анкета для родителей		115
ПРИЛОЖЕНИЕ Б - Акт о внедрении результатов диссертационной работы		122

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Указ Президента Республики Казахстан от 15 января 2016 года, №176. Утратил силу Указом Президента Республики Казахстан от 19 апреля 2019 года № 29. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан "Денсаулық" на 2016 - 2019 годы и внесении дополнения в Указ Президента Республики Казахстан от 19 марта 2010 года, №957 "Об утверждении Перечня государственных программ".

Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системы здравоохранения: принят 7 июля 2020 года, №360-VI ЗРК.

Постановление Правительства Республики Казахстан «Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы»: утв. 12 октября 2021 года, №725.

Указ Президента Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы»: утв. 29 ноября 2010 года, №1113 (с изменениями и дополнениями по состоянию на 02.07.2014 год).

Указ Президента Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы и внесении дополнения в Указ Президента Республики Казахстан от 19 марта 2010 года, №957 «Об утверждении Перечня государственных программ»: утв. 15 января 2016 года, №176 (утратил силу).

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 марта 2022 года №ҚР ДСМ -25. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 19 марта 2022 года № 27182. Об утверждении стандарта организации оказания педиатрической помощи в Республике Казахстан.

Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан. «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования»: утв. 30 октября 2020 года, №ҚР ДСМ-170/2020.

Постановление Правительства Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы: утв. 26 декабря 2019 года, №982.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 апреля 2022 года №ҚР ДСМ-37. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 29 апреля 2022 года №27833. Об утверждении правил оказания специализированной медицинской помощи в амбулаторных условиях.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 20 октября 2020 года, №ҚР ДСМ - 142/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 22 октября 2020 года, №21479. Об утверждении перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных).

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 апреля 2022 года, №ҚР ДСМ-37 «Об утверждении правил оказания специализированной, в

том числе высокотехнологичной, медицинской помощи», регламентирующий порядок направления и оказания специализированной помощи пациентам, в том числе детям с тяжелой неврологической патологией.

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), раздел G35–G37 «Демиелинизирующие болезни центральной нервной системы», используемая для кодирования и классификации рассеянного склероза и заболеваний его спектра. Для рассеянного склероза применяется код G35.

Государственный стандарт Республики Казахстан «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice, GCP): СТ РК 1616-2006.

Государственный стандарт Республики Казахстан «Надлежащая лабораторная практика» (Good Laboratory Practice, GCP): СТ РК 1616-2006.

Кодекс этики медицинского работника Республики Казахстан. Нормы профессионального поведения и обеспечения качества медицинской помощи.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Белое вещество – состоит из пучков нервных волокон, которые соединяют различные области серого вещества (места расположения тел нервных клеток) мозга друг с другом и переносят информацию в виде нервных импульсов между нейронами.

Воспалительные демиелинизирующие заболевания (ВДЗ) – гетерогенная группа демиелинизирующих заболеваний – состояния, вызывающие повреждение миелина, защитной оболочки нервных волокон, - возникающие на фоне острого или хронического воспалительного процесса.

Рассеянный склероз (РС) – это состояние, которое может поражать головной и спинной мозг, вызывая широкий спектр потенциальных симптомов, включая проблемы со зрением, движениями рук или ног, чувствительностью или равновесием.

Заболевание спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – представляет собой заболевание центральной нервной системы, которое вызывает воспаление зрительного нерва и спинного мозга.

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) характеризуется коротким, но распространенным приступом воспаления в головном и спинном мозге, который повреждает миелин – защитную оболочку нервных волокон.

Лейкоэнцефалит Расмуссена – прогрессирующий энцефалит, затрагивающий только одну гемисферу головного мозга и имеющий хроническое течение.

Аутоиммунный энцефалит – это совокупность связанных состояний, при которых иммунная система организма атакует мозг, вызывая воспаление.

Аквапорин 4 (AQP4) – представляет собой белок водного канала, обнаруженный в клетках, известных как астроциты, которые окружают гематоэнцефалический барьер (слой клеток, отвечающих за предотвращение проникновения опасных веществ из крови в мозг).

HLA система или комплекс лейкоцитарного антигена человека – комплекс генов на 6-й хромосоме человека, которые кодируют белки клеточной поверхности, ответственные за регуляцию иммунной системы. Система HLA также известна как человеческая версия главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), обнаруженного у многих животных.

HLA-DRB1 – антиген гистосовместимости HLA класса II, бета-цепь DRB1, представляет собой белок, который у человека кодируется геном HLA- DRB1

Болезнь антител MOG (MOGAD) представляет собой неврологическое, иммуноопосредованное заболевание, при котором наблюдается воспаление зрительного нерва, спинного мозга и/или головного мозга.

Гликопротеин миелиновых олигодендроцитов (MOG) представляет собой белок, который расположен на поверхности миелиновых оболочек в центральной нервной системе.

EDSS (англ. Expanded Disability Status Scale) – расширенная шкала оценки степени инвалидизации — метод оценки неврологических поражений при рассеянном склерозе, предложенный Дж. Куртцке в 1983 году и широко применяющийся.

Аллель – различные варианты одной и той же последовательности нуклеотидов в том же месте на длинной молекуле ДНК.

Геномика – раздел молекулярной генетики, направленный на изучение анализу генома и генов живых организмов, включая изучение полного набора генов организма или значительной их части.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

КазНМУ	– Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
УК	– Университетская клиника
ЦНС	– Центральная нервная система
ПНС	– Периферическая нервная система
ВДЗ	– Воспалительные демиелинизирующие заболевания
EDSS	– Expanded Disability Status Scale
РС	– Рассеянный склероз
ОНМ	– Оптический нейромиелит
ОДЭМ	– Острый диссеминированный энцефаломиелит
HLA	– Human Leukocyte Antigens
AQP4	– Аквапорин 4
ВЭБ	– вирус Эпштейна-Барра
ДНК	– Дезоксирибонуклеиновая кислота
РНК	– Рибонуклеиновая кислота
HLA-DRB1	– Антиген гистосовместимости HLA класса II, бета-цепь DRB1
МНС	– Major histocompatibility complex
ЭАЭ	– Экспериментальный аллергический энцефаломиелит
MPT	– Магнитно-резонансная томография
ОКТ	– Оптическая когерентная томография
RNFL	– Retinal Nerve Fibre Layer (слой нервных волокон по краю диска)
MBP	– Основной белок миелина
MOG	– Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (аутоантитела к миелиноолигогликопротеину)
MAG	– Миелин-ассоциированный гликопротеин
СМЖ	– Спинно-мозговая жидкость
ГЭБ	– Гематоэнцефалический барьер
VCAM	– Молекула адгезии сосудистых клеток
РРРС	– Рецидивирующий ремиттирующий рассеянный склероз
ВРРС	– Вторичный прогрессирующий рассеянный склероз
ПРРС	– Прогрессирующий рецидивирующий рассеянный склероз
OCBs	– Инtrateкальный синтез иммуноглобулинов
IgG	– Иммуноглобулины G
IgM	– Иммуноглобулины M
IPMSSG	– Международная группа по изучению педиатрического рассеянного склероза
КИС	– Клинически изолированный синдром
MLD	– Метакрохроматическая лейкодистрофия
АМН	– Аденомиелоневропатии
FS	– Functional Systems
ИФА	– Иммуноферментный анализ
ПЦР	– Полимеразная цепная реакция
ПСПЭ	– Подострый склерозирующий панэнцефалит

США
GWAS

- Соединенные штаты Америки
- Полногеномные ассоциативные исследования (genome- wide association studie)

ВВЕДЕНИЕ

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы представляют собой группу воспалительных аутоиммунных патологий, преимущественно поражающих белое вещество головного мозга — его полушария, подкорковые структуры и ствол. Нередко в патологический процесс вовлекаются также черепные нервы. Эти состояния нередко объединяют под термином нейроиммунные заболевания ЦНС. К ним относятся постинфекционные острые диссеминированные энцефалиты (ОДЭМ), мультифазные формы диссеминированных энцефалитов, рассеянный (множественный) склероз, энцефалит Рассмуссена и лейкоэнцефалит Шильдера [1,2].

Острый диссеминированный энцефалит и РС воспроизведен на моделях животных в виде экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ) [3]. Но, как и в случае с РС, у него нет единого четко определенного антигена, иммунизация которым вызовет все возможные проявления заболевания. В связи с этим, демиелинизирующие расстройства ЦНС относятся к иммунно-медиаторным заболеваниям [4]. Воспалительный процесс при таких заболеваниях может быть вторичным, по отношению к первичной деструкции нервной ткани или вирусной атаки [5]. Согласно современным представлениям, в патогенезе нейроиммунных заболеваний, к которым относятся ЭАЭ, ведущую роль играют 3 фактора: триггер-фактор (вирус), запускающий аутоиммунную реакцию к определенному мозговому белку; общая иммуносупрессия (конституциональная или ситуационно обусловленная) и генетическая предрасположенность со стороны генов главного комплекса гистосовместимости (HLA класса II) [6-8].

Воспалительные заболевания нервной системы (нейроинфекции, демиелинизирующие заболевания ЦНС и ПНС, системные аутоиммунные заболевания с поражением нервной системы) по данным Университетской клиники «Аксай» составляет примерно 5-15 % от общего числа госпитализированных детей. У детей раннего возраста от 3 месяцев до 4 лет наиболее часто встречаются поражения нервной системы, связанные с перенесёнными внутриутробными инфекциями, а также острые и подострые разновидности энцефалитов, включая лейкоэнцефалиты. У школьников и детей дошкольного возраста чаще диагностируются истинные аутоиммунные патологии нервной системы — такие как демиелинизирующие острые диссеминированные энцефаломиелиты, рассеянный склероз и демиелинизирующие процессы, возникающие на фоне системной красной волчанки и других заболеваний.

По данным литературы заболеваемость только хроническим демиелинизирующим заболеванием нервной системы — рассеянным склерозом составляет на юге США 17 на 100000, в Канаде более 50 на 100000, а на ближнем Востоке 30 на 100000 [9]. При этом R. Dale, 2007 [10] на большой когорте больных, более 200 (мультицентровые данные), показал, что в 96 % случаев рассеянный склероз начинается в детском возрасте, так даже при

моносимптомной презентации рассеянного склероза, современные МРТ технологии указывают на давность заболевания 5 лет и более у молодых людей с моносимптомной презентацией болезни, т.е. детский возраст.

В мире в 2022 году насчитывается более 3млн человек с рассеянным склерозом.

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.

Рассеянный склероз у детей относится к категории орфанных заболеваний и по данным международных и национальных регистров лидируют США и Европа, где распространенность достигает 3–5 случаев на 100 000 детского населения. В России этот показатель составляет 2,5–4,0 на 100 000, в Казахстане ориентировочно 0,3 - 0,55 данной патологии в детском возрасте.

Рассеянный склероз занимает второе место по причинам неврологической инвалидности у молодых людей в возрасте от 18 лет. У 90% пациентов с рассеянным склерозом имеются двигательные нарушения. Наибольшее число пациентов зарегистрировано в Акмолинской, Восточно-Казахстанской, Карагандинской Туркестанской областях, городах Алматы, Астана, Актобе.

Рассеянным склерозом страдают, в основном, молодые люди, в возрасте от 20 до 40 лет, что приводит к инвалидизации молодого населения, так же у 30% начало заболевания приходится на детский возраст. В связи с чем ранняя диагностика и своевременное начало лечения, поможет улучшить показатели инвалидизации.

Летальность в группе воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС колеблется от 2% до 90% в зависимости от конкретной нозологии, при этом показатель летальности резко возрастает при поздней диагностике или неверно установленном диагнозе [11]. Именно установление правильного клинического диагноза, ведущего иммунологического механизма, позволяют назначить целенаправленное лечение и добиться ремиссии заболевания или снизить его прогрессирование.

Анализ инвалидизации тяжелой степени (невозможность самостоятельно передвигаться) в исследованиях Emmanuelle Leray, с соавт. 2010 составляет 35 %, при этом 2/3 этих лиц с прогрессирующими формами заболевания, а 1/3 с ремитирующими (обострения и ремиссии) [12,13]. При раннем дебюте заболевания РС, уже к возрасту 30 годам пациенты становятся инвалидами, тогда как разработанное в ведущих медицинских центрах Западного мира критерии ранней диагностики, а это в основном нейровизуализационные МРТ-критерии Mc Donald, 2005 и иммунологические критерии (наличие и титр аутоантител, олигоклональные банды в ликворе и др.) позволяют выставить диагноз до возникновения стойкой инвалидности и предотвратить ее развитие.

Объективизировать глубину демиелинизирующего процесса может также новый метод оптической когерентной томографии (ОКТ) представляет собой новый метод, который может помочь в анализе нейродегенерации при

рассеянном склерозе [14]. Метод основан на фиксации истончения слоя нервного волокна сетчатки (RNFL). Оказалось истончение слоя RNFL у пациентов с РС (Axel Petzold, Johannes F de Boer, Sven Schippling, et al., 2010) значительно больше, чем ожидалось [15]. Толщина слоя нервных волокон по краю диска (RNFL) коррелирует с визуальным и неврологическим функционированием, а также с параклиническими данными.

Нейроиммунные и воспалительные заболевания нервной системы относятся к достаточно широкому спектру патологии нервной системы [16]. К классическим иммуно-обусловленным заболеваниям нервной системы относят так называемые демиелинизирующие заболевания.

Главными иммунокомпетентными клетками, вовлеченными в иммунный ответ при демиелинизирующих заболеваниях, являются клетки микроглии [17]. В повышенном количестве в областях поражения присутствуют Т-лимфоциты, которые, как и макрофаги, могут проникать в мозг из-за повреждения гематоэнцефалического барьера. Генетически кодированные иммунологические маркеры могут определять реактивность мозга по отношению к эпилептогенным факторам.

Общим для всех демиелинизирующих, нейроиммунных заболеваний или заболеваний спектра рассеянного склероза, включая острый диссеминированный энцефаломиелит, лейкоэнцефалит Расмуссена, лейкоэнцефалит Шильдера, оптикомиелит Девика и ювенильный рассеянный склероз являются несколько факторов [18]:

1. Нарушение гемато-энцефалитического барьера, что облегчает поступление аутоиммунных Т-реактивных лимфоцитов, макрофагов, аутоантител непосредственно к миелиновой оболочке и нейрону;

2. Таргетный триггер-антиген (белки миелина (миелин- олигогликопротеин, миелин-ассоциированный гликопротеин, основной белок миелина, и др.;

3. Особенности генов иммунного ответа, DR-области ГКГ (Главного комплекса гистосовместимости человека).

Отработка этих трех этапов даст достаточно четкий диагностический алгоритм для установки иммунной природы заболевания, точной постановки диагноза и проведения адекватной терапии этих заболеваний.

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).

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.

Объект исследования

– дети и подростки с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы, относящимися к спектру рассеянного склероза.

Объем наблюдения

- 226 источника литературных данных;
- 34 пациента с демиелинизирующим заболеванием.

Единицы наблюдения

- Пациент с демиелинизирующим заболеванием
- Истории болезней пациентов;
- Учетные и отчетные медицинские документы.

Предмет исследования

- профиль генов DR-области HLA системы.

Методы исследования

1. Библиографический (обзор литературы).
2. Клинический (осмотр пациентов, сбор анамнеза, оценка неврологического статуса).
3. Инструментальный (MPT FLAIR в режиме >1,5, нейроофтальмологическое исследование с ОКТ (оптическая когерентная томография глаза) и электрофизиологическое исследование глаз (ЭФИ)).
4. Лабораторный.
5. Выкопировка данных.
6. Социологическое исследование.
7. Статистический анализ.

Научная новизна

Впервые в Казахстане проведено типирование HLA-локусов DRB1, DQA1 и DQB1 молекулярно-генетическим методом у детей с демиелинизирующими заболеваниями.

Впервые установлены особенности распределения HLA-аллелей и гаплотипов у детей с демиелинизирующими заболеваниями.

Впервые были выявлены генетические особенности демиелинизирующих заболеваний, в том числе и РС у детей в казахской популяции.

Впервые на основе HLA-типирования разработан персонифицированный подход к диагностике РС у детей

Практическая значимость

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

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

- 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.

- 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.

Основные положения, выносимые на защиту

– У детей казахстанской популяции с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы установлена значимая ассоциация с гаплотипом HLA-DRB1/5–DQA1/01:02–DQB1*06:02, выявляемым в состоянии неравновесного сцепления.

– 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.

– 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.

– 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.

– 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.

Апробация работы

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 society post industrial. Barcelona. ESP 24.04.2020. Испания, г. Барселона.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано:

– 1 статья в международном научном издании, входящем в базу данных Scopus: A. Galym, N. Akhmetova, M. Zhaksybek, S. Safina, M.N. Boldyreva, F. Rakhimbekova, Zh. Idrissova. 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:

– 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. <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. <https://doi.org/10.32921/2663-1776-2026-61-1-jhd055>

Внедрение результатов исследования

Предложенный комплексный алгоритм диагностики РС у детей в казахской популяции внедрен в клиническую деятельность университетской клиники «Аксай» НАО Казахского национального медицинского университета (Акт внедрения «Комплексный алгоритм диагностики РС у детей в казахской популяции» от 13.06.22).

Личный вклад автора

Все этапы диссертационного исследования выполнены автором самостоятельно в рамках реализации индивидуального плана докторантуры.

Проведён отбор пациентов и сформированы клинические группы, включающие детей с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы и пациентов контрольной группы с иной неврологической патологией с учетом критериев включения и исключения.

Автором осуществлён сбор, систематизация и анализ клинико-неврологических данных, включая оценку дебюта, течения и тяжести заболевания. Самостоятельно выполнены клинические обследования пациентов, лабораторно-генетические исследования, включая типирование генов HLA.

Выполнен статистический анализ данных, включающий оценку частоты аллелей и гаплотипов, анализ неравновесного сцепления, расчет относительного

риска и выявление ассоциаций между генетическими маркерами и клиническими характеристиками заболевания.

Автором разработан инструментарий исследования (анкета), проведён опрос родителей пациентов, выполнен анализ медико-социальных аспектов заболевания, включая оценку информированности, доступности медицинской помощи и факторов, влияющих на своевременность обращения за медицинской помощью.

Автор принимал непосредственное участие в организации и проведении исследования на всех этапах, включая разработку дизайна, сбор данных, их обработку, интерпретацию, формулирование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Результаты исследования апробированы на международных и республиканских научных конференциях. В рамках подготовки диссертации пройдена научная стажировка по профилю исследования.

Объем и структура 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.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности заболеваний белого вещества у детей

Болезни белого вещества – это состояние, которое главным образом проявляется поражением белого вещества мозга. Белое вещество мозга состоит из аксонов и миелиновых оболочек, олигодендроцитов, астроцитов, кровеносных сосудов, микроглии и других ненервных клеток, встроенных во внеклеточный матрикс. Аксоны простираются от нервных клеток (нейронов) и передают нервные импульсы по всему телу [1,р. 125]. Их структура имеет решающее значение для быстрого и эффективного проведения нервных импульсов [3,р. 263]. Внеклеточный матрикс развивается внутриутробно и в течение первых лет постнатальной жизни посредством механизмов спецификации, дифференцировки и созревания клеток, управляемых внутренними сигналами и регулируемых межклеточными взаимодействиями.

Центральным признаком развития белого вещества является отложение миелина вокруг рецептивных аксонов [4,р. 121]. Это осуществляется олигодендроцитами, когда они достигают полной зрелости. Таким образом, нарушение созревания олигодендроцитов является механизмом, который может препятствовать развивающейся миелинизации и регенерации миелина при повреждении [3,р. 263].

Миелиновая мембрана представляет собой сложную биологическую систему, имеющую смесь различных липидов [18,р. 663]. Цитоплазматические листочки миелина содержат пять доминирующих компонентов, которые изменяются при заболеваниях демиелинизации [6,р. 314].

Учитывая причины развития демиелинизирующих заболеваний, можно выделить три основные группы: аллергические, инфекционно-аллергические и генетически детерминированные заболевания. А также разделить на врожденные и приобретенные заболевания [2,р. 3291].

Этиопатогенетический можно разделить на:

I. Приобретенные формы заболевания, относящиеся к демиелинизаций (миелинокластии)

А. Воспалительные заболевания с демиелинизацией:

- Идиопатического характера – к ним относятся рассеянный склероз, оптикомиелит и ряд сходных патологий;
- Развивающиеся после инфекционных заболеваний или вакцинации – такие как острый диссеминированный энцефаломиелит, острый геморрагический лейкоэнцефалит и другие.

Б. Заболевания, возникающие вследствие перенесённых вирусных инфекций:

- Подострый склерозирующий панэнцефалит;
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

II. Наследственные патологии, обусловленные нарушением процессов миелинизации (дисмиелинизации):

- В эту группу входят различные формы лейкодистрофий.

Отдельную группу составляют болезни неясного (идиопатического) происхождения, для которых характерна аутоиммунная природа, в то время как для остальных патологий установлен четкий этиологический фактор [19].

Воспалительная демиелинизация характеризуется инфильтрацией воспалительных клеток, невоспалительная демиелинизация, проявляется распадом миелина при частичном или полном отсутствии периваскулярных инфильтраций. Тонкая миелинопатия вызывает аутоиммунное воспаление и, следовательно, представляет собой непосредственный фактор воспалительной демиелинизации [20].

Биохимический измененный миелин, в частности, удаление основного белка миелина, основного компонента миелина, который влияет на его уплотнение, является одним из таких локализованных факторов, которые ранее были связаны с развитием аутоиммунитета [21].

Связь между изменённой биохимией миелина и патологической демиелинизацией становится все более очевидной. Недавние исследования, повлияли на структурные изменения в миелиновых мембранах [22], особенно в основном белке миелина [23], как инициаторы распада миелиновой оболочки.

Миелин – это мембрана, которая состоит из связанных между собой белков и липидного бислоя. Белки миелина делятся на внутренние и внешние. Внутренние крепко связаны с мембраной, а расположенные внешне, связаны слабее [24].

Потеря миелина и неспособность олигодендроцитов, клеток, ответственных за выработку и поддержание миелина, восстанавливать повреждения миелина могут быть дополнительными центральными признаками болезней белого вещества [25]. Из-за существенной роли линии олигодендроцитов в продукции миелина и процессах ремиелинизации изменения количества олигодендроцитов или их клеток-предшественников и/или их дисфункция могут влиять на целостность миелина и, следовательно, быть потенциально вовлеченными в патогенез болезней белого вещества [26-28].

Изменения белого вещества головного мозга могут возникать вследствие ишемических процессов, дегенеративных нарушений, сопровождающихся деменцией, а также в результате внутримозговых кровоизлияний, а также с различными цереброваскулярными нарушениями, мигренями и нейроиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз, нарушениями обмена веществ, митохондриальными заболеваниями и другими. Несмотря на то, что многое известно о нейроиммунологических состояниях, наши знания о патофизиологии этих поражений, их роли и последствиях для лечения цереброваскулярных заболеваний или инсульта, особенно у пожилых людей, ограничены [10, р. 901]. Существует несколько инструментов клинической оценки для определения границ поражений белого вещества в клинической практике. Однако их включение в процесс принятия клинических решений и, в частности, в прогнозирование и ведение пациентов является неоптимальным для использования в стандартах лечения [29].

Заболевания белого вещества у детей и их последствия представляют собой

серьезную клиническую проблему, связанную со значительной заболеваемостью и смертностью в мире [30]. Генетические формы встречаются по крайней мере у 1:7500 живорожденных, в то время как общая частота приобретенных поражений белого вещества неизвестна, включая, среди прочего, врожденные инфекции, перинатальные повреждения и воспалительные заболевания [31]. Эмоциональное и экономическое бремя для пациентов, семей и общества от заболеваний белого вещества огромно [32].

Таким образом, понимание патофизиологии нарушений белого вещества у детей необходимо, чтобы найти новые возможности для лечения и, если возможно, излечения.

1.2 Воспалительные демиелинизирующие заболевания у детей

Воспалительные демиелинизирующие заболевания (ДЗ), поражающие центральную нервную систему (ЦНС), всё чаще встречаются у детей. За последнее десятилетие в этой области был достигнут значительный прогресс [33]. Воспалительные демиелинизирующие болезни у детей представляют собой неоднородную группу патологий, возникающих на фоне острого или хронического воспалительного состояния.

Иммунно-опосредованные и воспалительные поражения центральной нервной системы (ЦНС) охватывают широкий спектр состояний, при которых отмечается нарушение иммунной регуляции с вовлечением структур ЦНС [34]. Хотя специфические нейроиммунные патологии в детском возрасте встречаются относительно редко, в совокупности они составляют заметную долю среди неврологических заболеваний у детей [35]. Для большинства таких состояний характерно острое начало и склонность к самоограничению, однако в некоторых случаях они могут представлять собой дебют хронического заболевания [36]. Раннее выявление и своевременная терапия имеют ключевое значение, поскольку эти расстройства могут приводить к серьезным долгосрочным последствиям и значительному влиянию на качество жизни ребенка [4, р. 121].

За последние годы спектр подобных заболеваний значительно расширился. При этом механизмы нарушения иммунной регуляции отличаются большим разнообразием [37]. Установлены различные патогенетические варианты — от клеточно-опосредованных до антителозависимых реакций, а также инфекционно-индуцированные, паранеопластические и генетически обусловленные формы. Все они могут проявляться у ранее здоровых детей и участвовать в формировании различных стадий патологического процесса [38].

Некоторые из этих заболеваний развиваются вследствие нарушений функции ЦНС, связанных с иммунным повреждением миелина [10, р. 901]. Недавно Международная педиатрическая исследовательская группа по рассеянному склерозу (МПИГРС) обновила критерии диагностики приобретённых педиатрических воспалительных демиелинизирующих синдромов (ВДС), с целью унификации терминологии и оптимизации подходов как в научных исследованиях, так и в клинической практике [39,40].

В детском возрасте ОДЭМ обычно встречается чаще у детей клинические

проявления могут иметь свои особенности: примерно у 9–16% пациентов детского возраста выявляется монофокальный вариант приобретённого демиелинизирующего синдрома [41-43]. Как правило, острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) чаще диагностируется у детей младше 10 лет, тогда как зрительно-спинальный оптиконевромиелит (ЗСОНМ) преимущественно встречается у детей старшей возрастной группы – после 10 лет [44]. Другие расстройства могут присутствовать в виде КИС, что может предвещать начало РС у детей или оставаться единичными эпизодами без прогрессирования в полномасштабную РС [45].

Клиницистам следует поставить правильный диагноз различных типов демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей [46], чтобы гарантировать соответствующее индивидуальное лечение и своевременно выявить факторы риска для возможного хронического рецидивирующего течения [47]. Кроме того, первостепенное значение имеет дифференциальная диагностика этих субъектов по широкому спектру других воспалительных заболеваний белого вещества [48].

1.3 Клинические проявления, генетические аспекты, факторы риска, этническая предрасположенность и диагностика рассеянного склероза

Рассеянный склероз (РС) относится к числу иммуновоспалительных заболеваний, при которых происходит демиелинизация структур центральной нервной системы (ЦНС) [49]. Данное заболевание представляет собой хронический патологический процесс, сопровождающийся персистирующим воспалением, повреждением миелиновых оболочек аксонов и нейродегенерацией, что в конечном итоге приводит к нарушению проведения нервных импульсов и формированию стойкого неврологического дефицита, потерей миелина, глиозом, различной степенью патологии аксонов и олигодендроцитов и прогрессирующей неврологической дисфункцией [13,р. 145].

Несколько эпидемиологических исследований показали, что до 10% всех пациентов с РС может дебютировать в детском и подростковом возрасте – до 18 лет [50], при этом, по разным данным, около 2–5% случаев заболевания выявляются у пациентов младше 16 лет [13,р. 145]. Наиболее часто первые проявления РС наблюдаются именно в подростковом периоде, и после полового созревания заболеваемость резко возрастает [14,р. 2074]. В целом, РС у детей с пре-пубертатным началом встречается редко и составляет 20–30% всех случаев РС у детей [14,р. 2074]. Менее 1% всех пациентов с РС имеют начало в возрасте до 10 лет [51].

В педиатрическом РС наблюдается преобладание девочек. Тем не менее, соотношение полов при педиатрическом рассеянном склерозе варьирует в зависимости от возраста. Отношение девочек к мальчикам почти одинаково в случаях с препубертатным началом и резко увеличивается в пользу девочек после полового созревания. Соотношение женского и мужского пола составляет 0,8: 1 у пациентов с началом до 6 лет, 1,6: 1 для начала в возрасте от 6 до 10 лет и от 2,2: 1 до 3: 1 для начала в возрасте от 13 до 18 лет [52]. РС проявляет

несколько характеристик, которые являются общими для демиелинизирующих заболеваний, включая относительно высокую частоту, склонность у молодых людей и разнообразие проявлений. Эти расстройства также имеют общие черты воспаления и избирательного разрушения миелина ЦНС [53].

РС является наиболее распространенной причиной приобретенной неврологической инвалидности, возникающей в период от раннего до среднего взрослого возраста, затрагивающее приблизительно 2 миллиона человек во всем мире [54].

Клинические симптомы при РС крайне разнообразны [55,56]. Течение может быть ремиттирующим или прогрессирующим, тяжёлым или лёгким.

Более 95% педиатрических пациентов с РС изначально имеют рецидивирующе-ремиттирующее течение, а первичная прогрессирующая РС встречается редко и составляет менее 5% всех РС у детей и подростков [57].

Первоначальное клиническое проявление РС у детей может широко варьироваться [58], как у взрослых, и включает зрительные, сенсорные, двигательные, стволовые или мозжечковые симптомы [59]. Тем не менее, у пациентов детского возраста, страдающих рассеянным склерозом, поражения стволовых структур головного мозга и мозжечка выявляются значительно чаще, чем у взрослых больных, тогда как вовлечение спинного мозга, напротив, наблюдается реже [60]. Как отмечают результаты ряда исследований, у педиатрических пациентов с рассеянным склерозом мультифокальные клинические проявления на ранних этапах заболевания фиксируются значительно чаще, чем у взрослых — примерно в 50–70% случаев [61,62]. Кроме того, у около 20% детей с рассеянным склерозом начальные симптомы могут напоминать острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ), проявляясь многоочаговыми неврологическими нарушениями в сочетании с энцефалопатией [63]. Хотя мультифокальные проявления чаще наблюдаются у пациентов до наступления половой зрелости, монофокальные проявления чаще встречаются у подростков и встречаются в 30–50% случаев у детей [64].

Детская РС имеет более высокую частоту рецидивов и более короткий интервал между первоначальным и последующими рецидивами по сравнению со взрослым РС [65]. Однако педиатрические пациенты имеют меньшую физическую нетрудоспособность [66], чем взрослые пациенты с той же продолжительностью заболевания [67]. Несколько ретроспективных исследований с более длительными периодами наблюдений также показали, что у детей с РС требуется приблизительно на 10–20 лет дольше, чтобы достичь установленных ориентиров инвалидности, измеренных с помощью Расширенной шкалы статуса инвалидности [68]. Кроме того, у педиатрических пациентов с РС более длительное время и более низкая вероятность перехода во вторично-прогрессирующий РС [69]. Одна из причин того, почему у детей с РС наблюдается более медленное прогрессирование, может заключаться в том, что восстановление после клинического обострения в педиатрической популяции происходит быстрее по сравнению со взрослой популяцией [70,71]. Несмотря на более медленное прогрессирование, из-за более раннего начала заболевания, у

педиатрических пациентов с РС достигают установленных показателей инвалидности и прогрессируют до вторичной прогрессирующей РС в возрасте примерно на 10 лет моложе и раньше, чем у взрослых пациентов [72,73]. Таким образом, следует иметь в виду, что педиатрические пациенты с РС могут стать инвалидами в более молодом возрасте, и ранняя диагностика и раннее начало лечения являются обязательными для педиатрического РС [74].

В отличие от физической инвалидности, у детей, страдающих рассеянным склерозом, когнитивные расстройства проявляются более выражено, чем у взрослых пациентов [75]. По данным различных исследований, частота когнитивных нарушений у педиатрических больных варьирует от 30 % до 80 %, в зависимости от используемых диагностических критериев [76]. Наиболее уязвимыми оказываются такие функции, как комплексное внимание, скорость переработки информации, визуально-моторная координация и зрительная память, что существенно влияет на учебную успеваемость и социальную адаптацию ребёнка [77].

РС геномика.

Обширные эпидемиологические и молекулярные данные показывают [78], что гены играют основную роль в определении того, кто подвержен риску развития РС, как прогрессирует заболевание и как кто-то реагирует на терапию, большую роль в терапевтической возможности играет генетические данные [79]. Полагают, что генетический компонент этиологии РС является результатом действия аллельных вариантов в нескольких генах [80-82]. Важно то, что существует вероятность гетерогенности локуса, при которой определенные гены влияют на восприимчивость и патогенез у некоторых людей, но не у всех [83]. Предрасположенность к рассеянному склерозу связана с антигеном лейкоцитов гистосовместимости человека (HLA)-DR2 (DRB1*1501) гаплотипом [84]. Многочисленные исследования показали, что гаплотип DR2 (DRB1*1501) присутствует с повышенной частотой у пациентов с РС. Данный гаплотип включает вариант гена: DRB1*1501, DRB5*0101, генотипом DQA1*0102 и DQB1*0602 [85-89].

На сегодняшний день HLA-DRB1 * 1501, как сообщается, связан с более ранним возрастом начала заболевания, женским полом, тяжелыми, рецидивирующими и легкими формами РС [90].

Факторы окружающей среды.

Эпидемиологические исследования, потенциальное влияния окружающей среды на РС занимают важную роль [91]. Большое количество экологических воздействий были исследованы. К ним относятся вирусные и бактериальные инфекции, факторы питания, потребление воды из скважин, воздействие на животных, минералы, травмы в результате несчастного случая или операции, загрязнение, солнечная радиация, температура, осадки, влажность, химические вещества, металлы, органические растворители [92,93].

Вирусы являются одними из наиболее часто изучаемых и биологически вероятных предполагаемых инфекционных агентов, связанных с патогенезом рассеянного склероза, и многие предположительно являются возбудителями РС

[94]. Немаловажную роль играют вирусы кори, краснухи, эпидемического паротита и вируса герпеса, включая вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ), вирус простого герпеса 1 и 2 и вирус ветряной оспы [95,96]. Более высокие титры антител против каждого из них были обнаружены в образцах сыворотки и СМЖ пациентов с РС [97]. Тем не менее, большинство попыток выделить причинный триггер окружающей среды при РС были в основном непродуктивными и не смогли дать общее представление о механизмах восприимчивости к болезням и патогенеза [98]. Ожидание того, что какой-либо один агент будет обладать достаточной специфичностью и универсальностью для учета всех случаев одного расстройства, нереально [99].

Патология РС

Патология РС характеризуется множественными поражениями в ЦНС [100]. Патогенетические механизмы поражений головного мозга до конца не изучены [101]. Тем не менее предполагается, что ключевую роль в их развитии играет нейродегенерация, возникающая в результате воспалительных процессов и иммунного ответа, направленного против клеток нервной ткани, играет центральную роль. Интересно, что очаги демиелинизации при РС встречаются преимущественно в белом веществе вокруг боковых желудочков и зрительного нерва [102-105]. Эти поражения могут быть обнаружены на ранней стадии и коррелировать с тяжестью заболевания [106]. Очаги поражения, локализующиеся в перивентрикулярных зонах вдоль IV желудочка, в области среднего мозга и ножек мозжечка, также могут наблюдаться при рассеянном склерозе, хотя встречаются они значительно реже [107,108].

Особый интерес представляет топографическая близость данных очагов к желудочкам мозга, внутри которых располагается сосудистое сплетение — структура, выполняющая функцию барьера между кровеносным руслом и спинномозговой жидкостью, что может играть роль в патогенезе воспалительных изменений при РС [109].

Предполагается, что развитие аутоагрессивных Т-лимфоцитов на периферии может быть спровоцировано рядом факторов, включая воздействие солнечного света, уровень витамина D в сыворотке крови, вирусные инфекции и генетическую предрасположенность [110]. Эти Т-клетки, распознающие миелин как антиген, способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и достигать структур центральной нервной системы [111]. Внутри мозга они инициируют воспалительную реакцию, сопровождающуюся разрушением миелиновой оболочки [112].

Таким образом, длительное воспаление и потеря миелина приводят к нарушению функционирования нейронов, что клинически проявляется симптомами рассеянного склероза [113]. Данное предположение подтверждается обнаружением активированных моноклеарных клеток - лимфоцитов и макрофагов - в зоне поражения, и дендритные клетки, встречаются вблизи ГЭБ [114-116]. По-видимому, РС- лимфоциты обладают более высокой способностью пересекать ГЭБ [117]. Процесс миграции лейкоцитов строго контролируется и осуществляется за счёт взаимодействия между клеточными молекулами адгезии

(КМА), расположенными на эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), и их лигандами, присутствующими на поверхности лейкоцитов [118].

Особую роль играет связывание интегрина VLA-4 (очень поздний антиген-4) с молекулой адгезии сосудистых клеток VCAM-1, что является ключевым этапом проникновения активированных Т-лимфоцитов через ГЭБ при рассеянном склерозе. Наличие лейкоцитарной инфильтрации, экспрессирующей VLA-4, было также выявлено в очагах поражения головного мозга при заболевании РС [119]. В настоящее время ведущая роль лимфоцитов Т-хелперов (Th)17 и Th1 в патогенезе демиелинизации головного мозга РС хорошо известна [120]. Клетки типа Th17 способны относительно легко преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), поскольку вырабатывают цитокины и хемокины, а также экспрессируют рецепторы, влияющие на его проницаемость [121–125].

Согласно многочисленным исследованиям [126–130], подтверждающим участие лимфоцитов Th1 и Th17 в развитии рассеянного склероза, предполагается, что реакция, опосредованная Th17, играет ключевую роль на ранних этапах заболевания, тогда как Th1-клетки в большей степени ответственны за поддержание хронического локального воспаления на более поздних стадиях [131].

Кроме того, существенный вклад в патогенез рассеянного склероза вносят В-лимфоциты. Это подтверждается результатами исследований, выявивших их повышенное содержание в крови и спинномозговой жидкости больных [132,133], а также присутствие олигоклональных полос антител в цереброспинальной жидкости пациентов с РС [134]. Наиболее убедительные доказательства участия В-клеток получены при проведении клинических испытаний с использованием моноклональных антител, нацеленных на CD20, что привело к выраженному клиническому эффекту у пациентов [135-137], которые истощают популяцию В-клеток [138].

Аутореактивные лимфоциты нацелены на основной миелиновый белок, который является компонентом миелиновых листов, которые покрывают нейроны. Апоптоз олигодендроцитов обнаруживается в месте демиелинизации при РС [139], что приводит к активации нейроглии [140,141]. Реактивные миелиновые лимфоциты обнаруживаются в кровообращении и в случаях СМЖ при РС по сравнению со здоровыми субъектами [142,143]. Роль в развитии рассеянного склероза была подтверждена в экспериментальных моделях на животных: введение миелин-специфических цитотоксических CD8⁺-лимфоцитов вызывало выраженное аутоиммунное поражение центральной нервной системы у мышей [144].

Однако данный иммунный ответ носит поликлональный характер – отсутствует чёткое совпадение антител или Т-клеточных клонов между отдельными пациентами с РС и различными исследованиями. Кроме того, остаётся не до конца ясным, связаны ли структурные изменения самого миелинового белка с запуском патологического иммунного ответа, который

типизирует РС или ответы на него [145-147].

Этническая предрасположенность при РС.

Различные исследования предполагают генетическую предрасположенность к РС [148-154]. Отмечаются выраженные различия в риске развития рассеянного склероза среди различных этнических и популяционных групп. Хотя заболевание встречается по всему миру, наибольшие показатели заболеваемости фиксируются в европейских странах [155,156]. Наиболее высокая распространённость (более 200 случаев на 100 000 населения) зарегистрирована в Шотландии и Северной Ирландии и в некоторых группах населения в Скандинавии и Сицилии [157-159]. Распространённость РС на Британских островах варьировала от 96/100 000 до более 200/100 000, причем самые высокие показатели в Шотландии и Северной Ирландии (от 7,2 до 12,2 на 100 000) [160-162]. Похоже, что население североευропейского происхождения подвержено более высокому риску развития РС. В восемь раз более низкие показатели рассеянного склероза были обнаружены в азиатских и африканских популяциях в также отмечены более высокие показатели заболеваемости рассеянным склерозом среди приезжих по сравнению с коренным населением [163,164]. Похожие тенденции наблюдались и на Мальте, где распространённость РС у иммигрантов из Северной Европы оказалась примерно в десять раз выше, чем среди местных жителей [165]. Эти наблюдения указывают на наличие генетической предрасположенности к развитию заболевания, независимо от влияния географических факторов, таких как широта.

Кроме того, накоплено множество данных, свидетельствующих о повышенном риске возникновения РС у ближайших родственников пациентов - особенно у братьев, сестёр [166-168] и других членов семьи, находящихся в тесной родственной связи с пробандами РС [169]. Высокий риск диагноза РС среди близкородственных людей предполагает связь между гаплотипом HLA и заболеванием. Многочисленные исследования получили широкую поддержку, в том числе исследования с широкими геномными ассоциациями для аллеля HLA DRB1 * 15: 01 как (14%) в популяциях Северной Европы [170] и 18-19% в популяциях Южной Европы [171,172].

Факторы экологического риска для РС

Широта. Связь между широтой обитания и риском развития РС широко документирована. Так, наибольшее количество случаев рассеянного склероза отмечается в умеренных климатических зонах, где интенсивность солнечного излучения сравнительно ниже [173,174]. Считается, что вероятность развития заболевания возрастает по мере увеличения расстояния от экватора [175]. Более того, даже в пределах одной страны распространённость РС выше в северных, более широтных регионах, чем в областях, расположенных ближе к экватору [176,177].

Предполагается, что на данный эффект могут влиять такие факторы, как пигментация кожи и уровень воздействия ультрафиолетового излучения. Наблюдаемый широтный градиент заболеваемости рассеянным склерозом хорошо подтверждён: наибольшие показатели зарегистрированы у населения,

проживающего в районах, расположенных севернее 42° широты [178]. Следовательно, высокая распространенность РС в Шотландии и Англии соответствует широтному риску заболевания [179,180]. Убедительные доказательства связи между широтой и распространенностью РС были представлены в метаанализе Simpson et al. [181]. Интересно, что авторы предполагают, что эта ассоциация может быть изменена местными генетическими и поведенческо-культурными вариациями.

Прямые доказательства, объясняющие роль широты в патофизиологии РС, ограничены [182]. Наиболее правдоподобным объяснением того, почему больше случаев РС диагностируется на более высоких широтах, является меньшее воздействие солнечного света. В частности, более низкая продукция витамина Д у людей с меньшим воздействием солнца была предложена в качестве объяснения связанных с широтой различий в риске рассеянного склероза [183]. Предполагается, что интенсивность ультрафиолетового В излучения, необходимого для синтеза витамина Д в коже [184], ниже в северных широтах [185]. Это связано с тем, что ультрафиолетовый свет легко поглощается озоновым слоем [186]; поэтому увеличение длины пути озона в более высоких широтах приводит к уменьшению УФ-излучения, достигающего Земли [187]. Это объясняет низкую выработку витамина Д у всех людей, живущих на широте выше 33 ° [188]. Сходным образом, синтез витамин Д не был показан у людей, живущих на широте 90°, и не был обнаружен зимой на широтах выше 50° (Антарктида, большая часть Гренландии и Аляски, северные районы Канады, Россия и Европа) [189]. Было доказано, что во всех этих северных местах за пределами лета происходит небольшое производство витамина Д. Кроме того, значительное снижение синтеза витамина Д было обнаружено у людей, которые переехали из южных регионов [190].

Интересно, что солнечный свет также оказывает прямое иммуносупрессивное действие [191]. Используя экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ), модель РС на животных, Wang et al. показали, что ультрафиолетовое излучение может ослаблять симптомы независимо от производства витамина Д [192]. Аналогичные результаты были представлены Becklund et al. [193], где УФ-излучение ингибирует воспаление и наиболее значимого генетического фактора риска развития РС, особенно для раннего возраста [194]. Этот аллель также присутствует в очень высокой частоте демиелинизацию спинного мозга. Кроме того, УФ-излучение резко уменьшило синтез мРНК и белка CCL5, а также увеличило миграцию макрофагов и выработку IFN-γ в спинном мозге. Авторы предполагают, что ультрафиолетовое излучение предотвращает миграцию воспалительных клеток в ЦНС за счет фокального ингибирования хемокинов и системного повышения иммунодепрессивного IL-10 [195].

Клиническая картина рассеянного склероза (РС) отличается выраженной вариабельностью, что значительно затрудняет выделение специфических симптомов, позволяющих с уверенностью установить диагноз [196].

Согласно результатам многочисленных исследований, у детей заболевание

может начинаться остро или, напротив, иметь столь слабые проявления, что пациент длительное время не обращается за медицинской помощью. Первичные симптомы РС в детском возрасте, как правило, схожи с проявлениями заболевания у взрослых [197]. В большинстве случаев они нестойкие, сохраняются несколько недель и постепенно регрессируют, что осложняет своевременную диагностику и нередко приводит к её задержке на 5–7 лет [198].

Хотя общие клинические признаки детского РС во многом совпадают с таковыми у взрослых, некоторые исследования отмечают определённые отличия. У детей заболевание чаще начинается более остро, сопровождаясь такими симптомами, как выраженная головная боль, тошнота и рвота, головокружение, повышение температуры, судороги и гемипарез [199]. Подобная симптоматика нередко приводит к первоначальному ошибочному диагнозу, например, менингоэнцефалита, особенно у детей младше 6 лет.

Полисимптомный дебют РС наблюдается примерно у 48,9% детей, тогда как среди взрослых этот показатель не превышает 12%. Тем не менее, как отмечают исследователи, острое или тяжёлое начало заболевания в раннем детском возрасте не всегда ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [200].

В многочисленных исследованиях показало, что чаще у детей клинические проявления бывают полисимптомные, затрагивающие ствол мозга или двигательные нарушения, и, как правило, имеют более серьезные острые нарушения, чем у пожилых пациентов. Например, вопрос о том, способны ли маленькие дети выражать слабые сенсорные нарушения или предупреждать родителей о симптомах легкой потери зрения остается спорным [115, р. 20].

Рассеянный склероз у детей связан с более длительным периодом между первым приступом и физической инвалидностью (балл по шкале EDSS) по сравнению с рассеянным склерозом у взрослых [201]. Рассеянный склероз у детей возникает в период активного созревания мозга.

Клинически распознаются несколько форм РС которая проявляется чередованием эпизодов неврологического дефицита и последующих периодов частичного или полного восстановления [117, р. 238]. По мере прогрессирования заболевания у 60–70% пациентов наблюдается постепенное ухудшение состояния с нарастающим и стойким усугублением симптоматики [18, р. 663], что соответствует вторично-прогрессирующему типу РС (ВПРС).

У небольшой части больных, примерно у 10%, заболевание изначально протекает как первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС), при котором отмечается постоянное нарастание неврологических нарушений без фаз ремиссии [29, р. 75].

Каждая клиническая форма РС характеризуется своими особенностями в частоте обострений и длительности ремиссий. Отмечено, что перивентрикулярные очаги чаще выявляются при прогрессирующих вариантах заболевания по сравнению с рецидивирующими формами [120, р. 661]. Однако ни количество, ни расположение очагов в спинном мозге не имеют чёткой связи с типом течения РС или степенью инвалидизации.

Тем не менее, локализация и число очагов поражения в головном мозге

напрямую коррелируют с клиническими проявлениями - количество зон демиелинизации увеличивается с каждым новым рецидивом [201,р. 267]. При этом воспалительный процесс в ЦНС продолжается даже в фазе ремиссии, а число очагов постепенно возрастает, несмотря на клиническое улучшение.

Клинические симптомы рассеянного склероза зависят от анатомической локализации поражений: очаги в различных отделах мозга вызывают специфические нарушения. Так, поражение спинного мозга проявляется снижением чувствительности и мышечной слабостью, тогда как поражение ствола мозга ведёт к двигательным и сенсорным расстройствам, затрагивающим функции, контролируемые соответствующими структурами центральной нервной системы и диплопию. Когда воспаление локализуется в зрительном нерве, обычно описываются такие признаки, как нарушение зрения, боль в глазах и потеря зрения [202,203].

Amy Waldman и соавт., анализируя в своей работе пришли к выводу, что рецидивирующе-ремиттирующего течение заболевания встречается более чем у 97% пациентов с началом рассеянного склероза в возрасте до 18 лет [204].

Первичный прогрессирующий рассеянный склероз очень редко встречается у детей и подростков и должен всегда требовать обширной оценки. Также Amy Waldman описывала в своей работе о высокой частоте рецидивов в первые несколько лет после начала заболевания у детей с рассеянным склерозом по сравнению со взрослыми пациентами [205].

Диагноз рассеянного склероза как у детей, так и у взрослых основывается на активных воспалительных признаках в нескольких областях ЦНС [205,р. 781]. Предыдущие диагностические критерии включали начало рассеянного склероза после 10 лет [206], нынешние критерии Макдональда касающиеся диагностики рассеянного склероза у детей, предоставляют конкретные комментарии по применению МРТ при педиатрическом рассеянном склерозе. Способность подтвердить диагноз рассеянного склероза во время приступа атаки является уникальной для критериев Макдональда, при условии, что клинические признаки являются типичными для приступа рассеянного склероза и что МРТ обычно у пациентов с рассеянным склерозом показывает два поражения T2 в двух из четырех местах, (перивентрикулярный, юкстакортикальный, ствол головного мозга или спинной мозг) [207].

Сравнительные исследования магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали, что у педиатрических пациентов с рассеянным склерозом наблюдается более высокая нагрузка T2 в начале заболевания и более высокая активность заболевания при контрольном сканировании по сравнению со взрослыми пациентами на той же стадии заболевания [208]. Это указывает на то, что педиатрические пациенты с РС имеют более воспалительную активность, чем взрослые пациенты, что согласуется с выводом о том, что количество гадолиний-повышающих повреждений уменьшается у взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующей формой рассеянного склероза с возрастом отмечается тенденция к изменению характера поражений головного мозга [209]. Как правило, патологический процесс при РС проявляется в виде

множественных, чётко очерченных очагов демиелинизации, локализующихся в перивентрикулярных, юстакортикальных, инфратенториальных областях, а также в белом веществе спинного мозга.

У детей с рассеянным склерозом, аналогично взрослым пациентам, МРТ-изменения чаще всего выявляются в перивентрикулярных и юстакортикальных зонах белого вещества, что указывает на сходство патоморфологических механизмов заболевания в разных возрастных группах; тем не менее, у педиатрических пациентов с РС отмечается более частое вовлечение инфратенториальной зоны, чем у взрослых пациентов, что согласуется с наблюдением, что у педиатрических РС чаще встречается начало ствола мозга / мозжечка по сравнению со взрослыми [210]. Кроме того, крупные и плохо очерченные поражения, а также глубокие поражения серого вещества чаще наблюдаются в препубертатных случаях по сравнению со случаями после полового созревания [211,212]. Такие поражения у препубертатных пациентов могут исчезать или уменьшаться в размере и количестве при повторном сканировании, что не наблюдается у подростков и взрослых. Это различие может быть частично объяснено возрастной способностью к отечному поражению и ремиелинизации. В то время как у педиатрических пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со взрослыми отмечается меньшее количество повреждений коры головного мозга и более медленный прогресс атрофии головного мозга, при педиатрическом рассеянном склерозе происходит широко распространенное повреждение тканей в нормальном белом веществе [213,214].

СМЖ при РС. В исследовании Amy Waldman, оценивающем особенности СМЖ у 107 пациентов с рассеянным склерозом, У детей, у которых заболевание началось У детей младше 11 лет наблюдалось повышенное количество лейкоцитов в спинномозговой жидкости по сравнению с подростками в возрасте 11–18 лет. Кроме того, у пациентов младшей возрастной группы (<11 лет) чаще выявлялось присутствие нейтрофилов в ликворе, тогда как у более старших детей данный признак отмечался значительно реже. Одним из ключевых диагностических методов при рассеянном склерозе является исследование спинномозговой жидкости на наличие олигоклональных иммуноглобулинов, что позволяет подтвердить наличие внутрисистемного иммунного ответа и играет важную роль в дифференциальной диагностике заболевания. Интратекальный синтез иммуноглобулинов (ОСВs) в СМЖ, наличие олигоклональных полос (ОСВ) в спинномозговой жидкости является характерным диагностическим признаком рассеянного склероза. В том же исследовании данный маркер был выявлен у 21 ребёнка (43%) из группы младшего возраста, тогда как среди пациентов 11–18 лет олигоклональные полосы определялись у 49 человек (63%) [215].

Интерпретация результатов анализа спинномозговой жидкости на наличие олигоклональных иммуноглобулинов класса G должна проводиться в совокупности с исследованием сыворотки крови на аналогичные показатели, что было учтено при выполнении данного исследования. Такой комплексный подход позволяет разграничить заболевания,

характеризующиеся изолированным интратекальным синтезом IgG (например, рассеянный склероз) [216], от системных патологий, при которых обнаружение олигоклональных IgG в ликворе обусловлено повышенной продукцией антител на периферии, без активации иммунных процессов в центральной нервной системе.

Сывороточные антитела

Сывороточные антитела, направленные против белка миелина, выявляются у 25–50% детей с острой демиелинизацией ЦНС [217,218]. В многочисленных исследованиях у детей с рассеянным склерозом, анализ иммуноблота [219] выявил антитела, направленные как против зрелого, так и незрелого основного белка миелина.

Например, в своем исследовании М. Е. Щепарева предположила, что при переходе миелин-олигодендроцитарного гликопротеина (MOG) в выделяемую форму данного белка способна проникать в центральную нервную систему (ЦНС), а затем выходить в периферическое русло, что в конечном итоге может приводить к формированию аутоиммунного ответа. В ходе исследования было выявлено наличие MOG-IgG в сыворотке крови у пациентов с рассеянным склерозом (РС) и оптико-спинальным миелитом. При этом концентрация данного антитела в центральной нервной системе у пациентов с рассеянным склерозом и острым рассеянным энцефаломиелитом не отличалась от показателей контрольной группы, что совпадает с данными литературы [220] и подтверждает предположение о периферическом происхождении аутоиммунного процесса.

Кроме того, не установлено статистически значимых различий в уровне MOG-IgG между больными с рецидивирующе-ремиттирующей (РРРС) и вторично-прогрессирующей (ВПРС) формами рассеянного склероза, а также между фазами обострения и ремиссии, что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований.

Согласно литературным источникам, уровень MOG-IgG может варьировать в зависимости от активности заболевания и характера терапии, однако во многих случаях антитела сохраняются на протяжении всего течения болезни [221,222].

В одном из исследований [221,р. 268] была подтверждена высокая специфичность антител MOG-IgG для рассеянного склероза, хотя их прогностическая ценность остаётся дискуссионной. В рамках проведённого анализа чувствительность данного маркера составила 40,5 %, а специфичность - 65 %, что свидетельствует о его высокой диагностической информативности при РС. Дополнительным доказательством патогенетического значения MOG-IgG является выявленная корреляция между уровнем антител и такими клинико-неврологическими параметрами, как длительность заболевания, частота обострений и показатель по шкале EDSS [223].

1.4 Клинические проявления, факторы риска, этническая предрасположенность и диагностика оптиконевромиелита

Оптический нейромиеелит (ЗСОНМ, также известный как синдром Девика)

представляет собой клинический синдром, характеризующийся приступами острого неврита зрительного нерва и поперечного миелита. У большинства пациентов ЗСОНМ вызывается патогенетическими сывороточными аутоантителами IgG к аквапорину 4 (AQP4) [144,р. 16], наиболее распространенному белку водных каналов в центральной нервной системе. В подгруппе пациентов, отрицательных по AQP4-IgG, присутствуют патогенные сывороточные антитела IgG к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов, антигену внешней миелиновой оболочки нейронов центральной нервной системы [145,р. 443]. Другие причины ЗСОНМ (такие как паранеопластические расстройства и нейросаркоидоз) встречаются редко. Ранее ЗСОНМ ассоциировался с плохим прогнозом; однако лечение стероидами и плазмаферезом при острых приступах и иммунодепрессантами (в частности, агентами, разрушающими В-клетки) для предотвращения приступов значительно улучшило отдаленные результаты. Ряд исследований демонстрирует существование различий в различных популяциях отмечаются отличия в распространённости, клинической картине и демографических особенностях зрительно-спинального оптиконевромиелита (ЗСОНМ). Кроме того, этнические и расовые характеристики рассматриваются как важные детерминанты, оказывающие влияние на фенотипические проявления заболевания, его динамику и клиническое течение [146,р. 21].

ЗСОНМ считался вариантом РС, и диагноз пациентов с ЗСОНМ был отложен на многие годы из-за отсутствия конкретных критериев для распознавания и отличия заболевания от РС [149,р. 120]. С открытием антител к AQP4 заболеваемость начала изучаться более точно [151,р. 643].

На основании отчетов эпидемиологических и популяционных исследований распространенность ЗСОНМ находится между $<1/100000$ и $44/100000$ в Европе и Северной Америке. У более чем 90% пациентов расстройства оптического спектра нейромиеелита является непредсказуемым рецидивирующим заболеванием с невритом зрительного нерва. В результате аутоиммунного процесса происходят дегенеративные изменения в одном или двух зрительных нервах и не менее чем в трех смежных сегментах спинного мозга. ЗСОНМ составляет приблизительно одну треть случаев РС, которые встречаются в Азии, где он известен как зрительно-спинномозговой РС [152,р. 637]. Характерная иммунопатология ЗСОНМ ограничена спинным мозгом и зрительными нервами и затрагивает серое и белое вещество. IgG, IgM и продукты активации комплемента откладываются в васкулоцентрической структуре, что свидетельствует о патогенной роли аутоантитела [153,р. 375].

Женский пол преобладает среди пациентов с ЗСОНМ, как в педиатрии, так и среди взрослых [154,р. 95]. Во многих регионах мира наблюдается преобладание пациентов – девочек [163,р. 2]. Из-за высокой распространенности среди женщин некоторые исследователи предполагают возможность гормонов, влияющих на развитие ЗСОНМ [165,р. 21].

Факторы генетического риска при ЗСОНМ

Генетическая предрасположенность ЗСОНМ к различным аллелям антигена

лейкоцитов человека I и II класса (HLA) была изучена, поскольку ЗСОНМ считался вариантом РС. В работы, выполненные до 2010 года среди коренных жителей Канады с демиелинизирующими поражениями зрительного нерва и шейного отдела спинного мозга, выявил связь этих изменений с наличием аллелей HLA DRB1 и DQB1 [166,р. 149]. Согласно данным, полученным в азиатских странах, как серопозитивный, так и серонегативный по AQP4-Ig вариант HLA-DRB1*0901 проявляет защитное влияние в отношении формирования зрительно-спинального оптиконевромиелита (ЗСОНМ) [168,р. 697].

В то же время среди представителей южнокитайской (ханьской) популяции выявлена повышенная встречаемости аллеля HLA-DRB1*0901 оказалась ниже по сравнению со здоровыми лицами, что также может указывать на его возможную защитную роль контролей ($P_{uncorr} = 0,022$, OR: 0,194, 95% ДИ: 0,043–0,876) [169,р. 193]. В этой популяции снижение риска ЗСОНМ связано с полиморфизмом в CD58 с гаплотипом HATTACGG [171,р. 1-7].

Ключевым патологическим механизмом поражения при серопозитивных формах ЗСОНМ считается взаимодействие аутоантител AQP4-IgG с водными каналами аквапорина-4, расположенными в астроцитах головного и спинного мозга, а также зрительного нерва. Это связывание инициирует воспалительный процесс, приводит к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и вызывает комплемент-зависимую цитотоксичность [173,р. 87]. Установлено, что антитела к AQP4 способны распознавать как минимум два различных эпитопа данного белка, что указывает на сложность и многоуровневость аутоиммунного ответа, из трех внеклеточных петель, что изменяет их конформацию, превращая их в надмолекулярную структуру [175,р. 1389]. Обнаружено, что человеческие астроциты плода, полученные из ЦНС, реагируют на сыворотку от ЗСОНМ -IgG-серопозитивных пациентов наблюдается активация иммунных механизмов, приводящих к дегрануляции естественных киллерных клеток, развитию антитело-зависимой клеточной цитотоксичности в отношении астроцитов, а также к комплемент-зависимому привлечению гранулоцитов. В результате этих процессов происходит повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и усиление воспалительного повреждения тканей гематоэнцефалического барьера [176,р. 1549]. Сыворотка пациентов с РС с астроцитами плода не реагировала [177,р. 102].

Симптомы ЗСОНМ. Международные диагностические критерии ЗСОНМ включают ключевые клинические признаки, затрагивающие зрительный нерв, спинной мозг, стволые, диэнцефальные и церебральные структуры [178,р. 12]. Поражение зрительного нерва может наблюдаться как с одной стороны, так и с обеих [179,р. 885], и нередко именно оно становится первым проявлением заболевания [180,р. 596]. В течение пяти лет с момента начала болезни около половины пациентов утрачивают функциональное зрение [183,р. 511]. Типичное поражение спинного мозга при ЗСОНМ характеризуется вовлечением более трёх его сегментов [184,р. 381]. У больных нередко отмечаются расстройства мочеиспускания, связанные с поражением спинного мозга [185,р. 2039]. Часто

проявляются сенсорные нарушения: онемение, парестезии, болевой синдром, тонические спазмы, а также внезапная потеря слуха, вызванная сенсоневральными нарушениями [188,р. 201]. Кроме того, у ряда пациентов наблюдаются головные боли различного происхождения, которые также могут быть одним из ранних симптомов заболевания [189,р. 13]. У пациентов с ЗСОНМ повышен риск развития судорог [190,р. 374]. Так же встречаются такие симптомы, как тошнота, рвота и икота [193,р. 3116].

У 12% пациентов с положительным AQP-4 статусом заболевание начинается с приступов рвоты [194,р. 993]. К нетипичным проявлениям могут относиться кратковременные бессимптомные повышения уровня креатинкиназы. При поражении стволовых, диэнцефальных или церебральных структур возможны такие начальные симптомы, как выраженная сонливость или нарколепсия, которые связаны с поражением гипоталамических областей или височной доли мозга [196,р. 527]. Гипоталамическое поражение может также включать гипертермию [198,р. 367]. Когнитивные изменения были замечены у пациентов с ЗСОНМ, включая нарушения психо-эмоционального фона, депрессию и суицидальные мысли [201,р. 267]. Было обнаружено, что этот критерий также применим к педиатрической популяции [202,с. 4].

Клиническая дифференциация. Преобладающим симптомом в ЗСОНМ является неврит зрительного нерва. Клиническая симптоматика зрительно-спинального оптиконевромиелита (ЗСОНМ) во многом схожа с проявлениями рассеянного склероза (РС). При ЗСОНМ значительно чаще наблюдается неврит зрительного нерва, сопровождающийся выраженным снижением зрения, центральной скотомой и нередко тяжёлой стойкой потерей зрения в хронической фазе заболевания. Кроме того, для ЗСОНМ характерны симптомы поражения стволовых структур мозга, включая упорную икоту, тошноту, выраженный миелит с нейропатической болью, а также тяжёлую параплегию и тонические спазмы, которые встречаются существенно чаще, чем при рассеянном склерозе [203,р. 59]. Несмотря на то, что частота и характер когнитивных нарушений и депрессивных расстройств сопоставимы с таковыми при рассеянном склерозе, для ЗСОНМ характерно значительно более частое развитие рецидивирующей депрессии [204,р. 28]. Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) является еще одним демиелинизирующим расстройством ЦНС, где так же проявляется неврит зрительного нерва.

Диагностика ЗСОНМ. В первую очередь проводится дифференциальная диагностика с РС. Клинические и инструментальные данные часто бывают похожими, однако для подбора терапии нужна дифференциация, так как препараты эффективные при лечении РС не только не эффективны при ЗСОНМ, они могут повышать частоту обострений [204,р. 60].

Наиболее информативным является проведение оптической когерентной томографии, что позволит увидеть истончение ретинальных волокон, которое более выраженное при ЗСОНМ, нежели при РС. Так же при ОНМ истончение нервных волокон сетчатки характерно в темпоральной области, при РС изменение во всех квадрантах [205,р. 781].

При РС двигательные расстройства в конечностях, за счет поражения всего поперечника спинного мозга, являются ассиметричными, функции тазовых органов нарушены незначительно. При ЗСОНМ спинной мозг поражается по типу поперечного миелита, и в клинике проявляется симметричными двигательными и чувствительными нарушениями. Отличительной чертой при нейровизуализации является наличие 3 и более вовлеченных в патологический процесс сегментов при ЗСОНМ, при РС обычно проявляется поражение одного или двух сегментов.

Оптическая когерентная томография при ЗСОНМ.

Поражение зрительного нерва является одним из ведущих клинических признаков, выявляемых примерно у 55% пациентов с ЗСОНМ, является поражение зрительного анализатора, проявляющееся постепенным ухудшением зрения, снижением его остроты как при высокой, так и при низкой контрастности, а в ряде случаев полной потерей зрения в течение нескольких недель после дебюта заболевания [206,р. 60]. В патологический процесс вовлекаются зрительный нерв и хиазма, при этом сетчатка часто страдает наиболее выражено вследствие истончения перипапиллярного слоя нервных волокон и внутреннего плексиформного слоя ганглиозных клеток [205,р. 781]. В последние годы ведётся активное изучение оптической когерентной томографии (ОКТ) как неинвазивного метода визуализации, применяемого для диагностики ЗСОНМ и оценки степени нейродегенеративных изменений перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки и внутреннего плексиформного слоя ганглиозных клеток сетчатки через ретинальное обследование у пациентов с ЗСОНМ. ОКТ использует низкокогерентный свет для получения обратно-отраженных и отраженных в поперечном сечении трехмерных изображений структур сетчатки с высоким разрешением, которые обнаруживают ЗСОНМ - специфические внутриретиальные патологии, но, что наиболее важно, ОКТ может обеспечить дифференциальную диагностику между РС и ЗСОНМ [207,р. 2832]. У пациентов с ЗСОНМ острая одиночная атака неврита зрительного нерва, вызывает большее повреждение слоев перипапиллярного и внутреннего плексиформного слоя ганглиозных клеток сетчатки, которые могут быть обнаружены с помощью ОКТ. В настоящее время ОКТ широко используется для измерения течения прогрессирования заболевания ЗСОНМ, а также для определения исхода реакции на нейропротективную терапию ЗСОНМ [208,р. 147].

МРТ спинного мозга при ЗСОНМ.

Отличительной чертой ЗСОНМ является острый миелит, который связан с острыми непрерывными паттернами поражения поперечного миелита, которые выявляются с помощью Т2-взвешенной сагиттальной МРТ позвоночника [209,р. 894].

Очаги поражения при ЗСОНМ обычно располагаются в центре и распространяются на три и более позвонковых сегмента [210,р. 753]. По данным ряда исследований, подобные изменения нередко сопровождаются увеличением объема серого вещества спинного мозга и могут простирались от шейного отдела

вплоть до ствола мозга [211,р. 715]. При хроническом течении заболевания или при давних очагах наблюдается неравномерное, мозаичное поражение тканей с выраженной продольно ориентированной атрофией спинного мозга, что является типичным проявлением для ЗСОНМ [212,р. 8422]. Для сравнения, приступы РС имеют тенденцию быть менее серьезными, у пациентов с РС наблюдаются неоднородные поражения МРТ спинного мозга, очаги поражения распространяются за пределы одного позвоночного сегмента и нередко располагаются по периферии спинного мозга [213,р. 288].

Исследование спинномозговой жидкости при ЗСОНМ

Анализ спинномозговой жидкости (СМЖ) проводится у пациентов с диагностированным зрительно-спинальным оптиконевромиелитом с целью оценки характера воспалительного процесса, выявления иммунологических и биохимических изменений, а также для проведения дифференциальной диагностики с другими демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы, с целью оценки воспалительных и иммунологических изменений, сопровождающихся с острыми приступами ЗСОНМ, поскольку многие отличительные типы клеток и биомаркеры ЗСОНМ СМЖ исчезают, когда у пациентов наступает ремиссия [190,р. 374]. Предполагающие результаты диагностики ЗСОНМ СМЖ включают умеренный или тяжелый плеоцитоз (до 1000 /3 мм), высокое количество нейтрофильных гранулоцитов и наличие эозинофилов. Наличие этих типов клеток в ЗСОНМ СМЖ способствует отличению ЗСОНМ от РС.

У 30% пациентов выявляются олигоклональные полосы в спинномозговой жидкости [214,р. 6]. Кроме того, нередко наблюдается повышение концентрации глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), что указывает на повреждение астроцитов и отражает степень выраженности воспалительного процесса в центральной нервной системе, у пациентов с СМЖ у пациентов с ЗСОНМ [215,р. 103]. GFAP, промежуточная нить цитоскелета, указывающая на повреждение астроцитов, в настоящее время служит новым биомаркером, полезным для дифференциации ЗСОНМ от РС, особенно во время острых эпизодов ЗСОНМ оптический неврит (ОН) [192,р. 45].

Современные исследования показывают, что у пациентов с ЗСОНМ наблюдается повышенное содержание электролитов, в частности хлоридов, в спинномозговой жидкости, аналогично изменениям, выявляемым в острой фазе рассеянного склероза. Однако во время периода острого миелита концентрация хлоридов, напротив, значительно снижается [216,р. 1052]. Кроме того, в последние годы получены убедительные данные о повышении уровней интерлейкина-6 (IL-6) и его рецептора (IL-6R) у больных с ЗСОНМ по сравнению с пациентами с РС. Эти показатели рассматриваются как перспективные дополнительные биомаркеры, способные помочь в дифференциальной диагностике и оценке активности заболевания, облегчающих дифференциацию ЗСОНМ от других демиелинизирующих заболеваний, таких как ОДЭМ, болезнь Бехчета и наследственная оптическая нейропатия Лебера [217,р. 1592].

AQP4-AB IGG при ЗСОНМ

Помимо характерных клинических признаков и специфических нейровизуализационных изменений, а также выявление антител к водному каналу аквапорины-4 (AQP4), расположенному в плазматической мембране астроцитов, играет ключевую роль в подтверждении диагноза ЗСОНМ [165, p. 21]. Около 80% пациентов с данным заболеванием демонстрируют положительный результат на AQP4-IgG. Хотя аквапорин-4 присутствует и в периферических тканях, в центральной нервной системе он выполняет важные функции — регулирует водный обмен, способствует формированию гематоэнцефалического барьера и поддерживает структурную целостность мозга. Антитела AQP4-IgG продуцируются плазмобластами в периферическом кровотоке и чаще выявляются у пациентов с ЗСОНМ, у которых на МРТ определяются поражения зрительного нерва и признаки поперечного миелита [218, p. 512].

В тех случаях, когда результат теста на AQP4-IgG является отрицательным, рекомендуется выполнить исследование на наличие антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG), которые взаимодействуют со структурами центральной нервной системы. Пациенты, у которых выявлены положительные титры MOG-IgG, также относятся к группе высокого риска развития зрительно-спинального оптиконевромиелита (ЗСОНМ) и требуют соответствующего клинико-диагностического наблюдения [157, p. 49]. В отличие от AQP4-IgG, антитела MOG-IgG преимущественно воздействуют на нервные волокна сетчатки, а у таких пациентов часто выявляются протяжённые поражения зрительного нерва. Оба антитела измеряются количественно методом ELISA; однако течение и прогрессирование заболевания ЗСОНМ не зависит от размера титра. У пациентов с низким титром ЗСОНМ наблюдается такое же течение и прогрессирование заболевания, как и у пациентов с высоким титром.

Современные исследования показывают, что у пациентов с положительными биомаркерами AQP4-IgG и MOG-IgG могут возникать зрительные, двигательные и когнитивные расстройства, обусловленные нарушением согласованности работы нейрональных сетей и снижением эффективности проведения нервных импульсов [219, p. 875]. Несмотря на то что антитела AQP4-IgG также экспрессируются в ряде периферических тканей, включая почки, желудок и скелетную мускулатуру, эти органы, как правило, не подвергаются патологическим изменениям, что свидетельствует о специфическом воздействии аутоиммунного процесса преимущественно на структуры центральной нервной системы, не подвергаясь патологическому воздействию антител при ЗСОНМ.

По данным недавних исследований, это связано с тем, что эпитопы рецепторов AQP4-Ab IgG образуют различные супрамолекулярные комплексы, что снижает сродство антител к рецепторам в периферических тканях [199, p. 897]. Такое различие, вероятно, объясняет избирательное воздействие AQP4-IgG преимущественно на структуры центральной нервной системы, приводя к характерным неврологическим изменениям [199, p. 897]. В ряде современных научных работ также рассматривается возможная роль растворимых белков в

развитии и прогрессировании данного патологического компонента в раннем повреждении олигодендроцитов у пациентов с ОНМ. Каскад компонента активируется после AQP4 -IgG связывается с рецептором эпитопа AQP4 астроцита, что приводит к последующему отложению компонента MAC на тех же или соседних олигодендроцитах [220,р. 1229].

1.5 Клинические проявления, факторы риска, этническая предрасположенность и диагностика острого диссеминированного рассеянного энцефаломиелита

В последнее время Международная группа по изучению педиатрического рассеянного склероза (IPMSSG) обновила диагностические критерии приобретённых воспалительных демиелинизирующих синдромов у детей, с целью унифицировать терминологию и разработать более чёткие рекомендации для научных исследований и клинической практики [221,р. 268]. К данной группе патологий относятся острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ), клинически изолированный синдром (КИС), нейромиелит зрительного нерва и рассеянный склероз.

По данным эпидемиологических наблюдений, частота ОДЭМ среди детского населения составляет от 0,6 до 1,66 случаев на 100 000 детей в год [222,р. 1858]. Во всех исследованиях распространенность ОДЭМ у детей может отличаться: у 9–16% детей может наблюдаться монофокальный приобретенный демиелинизирующий синдром, 19–24% ОДЭМ, 3–22% поперечного миелита, 2–36% неврита зрительного нерва, и 2-4% ЗСОНМ [23,р. 22].

В детском возрасте ОДЭМ обычно встречается чаще у детей в возрасте до 10 лет. Другие расстройства могут присутствовать в виде КИС, что может предвещать начало РС у детей или оставаться единичными эпизодами без прогрессирования в полномасштабную РС. ОДЭМ является разновидностью воспалительного демиелинизирующего заболевания ЦНС, которое обычно возникает вторично после предшествующей инфекции или иммунизации. Хотя патофизиологический механизм ОДЭМ неизвестен, считается, что он представляет собой иммуноопосредованный ответ Т-клеток на основной белок миелина, вызванный инфекциями или вакцинацией.

ОДЭМ – это воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС, характеризующееся энцефалопатией, с распространенностью в младенчестве. Это скорее гетерогенный синдром, чем специфическое расстройство, с частотой 0,3–0,6 на 100 000 в год [44,р. 39]. Популяционные исследования сообщают о росте числа случаев, связанных с увеличением расстояния от экватора [207,р. 2832]. Заболеваемость обычно выше в зимние и весенние месяцы, что согласуется со связью с инфекциями.

ОДЭМ обычно наблюдается у детей младшего возраста в возрасте 5–8 лет с преобладанием у мальчиков [205,р. 781]. ОДЭМ считается монофазным заболеванием, хотя монофазное течение может быть подтверждено после длительных продольных наблюдений с течением времени.

Диагностика ОДЭМ. По современным диагностическим критериям, острый

диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) рассматривается как диагноз исключения после устранения иных возможных причин демиелинизирующего воспалительного процесса. Классическая монофазная форма заболевания определяется как единичный многоочаговый эпизод поражения центральной нервной системы, сопровождающийся энцефалопатией – изменением сознания или поведенческими нарушениями, не связанными с другими системными заболеваниями, лихорадкой либо постприступным состоянием.

На нейровизуализации в остром периоде заболевания, как правило, в течение первых трёх месяцев, на нейровизуализации выявляются типичные патологические изменения – крупные (более 1–2 см) очаги демиелинизации, имеющие диффузный характер и размытые границы. Наиболее часто такие очаги локализуются в белом веществе головного мозга, отражая активный воспалительный процесс и нарушение целостности миелиновых структур. В отдельных случаях поражения могут также затрагивать серое вещество, таламус, базальные ганглии и спинной мозг [76,р. 45].

В подгруппе пациентов (1–10%) может произойти второй клинический эпизод, соответствующее диагностическим критериям ОДЭМ. Второй клинический эпизод может включать новые неврологические симптомы и поражения головного мозга или может характеризоваться повторением предыдущих. Рецидивирующие эпизоды последующего ОДЭМ, возникающие после второй энцефалопатической атаки, не могут рассматриваться как многофазное ОДЭМ. Последние исследования показывают увеличение выявления антител к миопиновому олигодендроцитному гликопротеину (MOG) при иммуноопосредованных нарушениях ЦНС. Пациенты с положительным MOG-антителом обычно моложе, чаще мужчины, чаще монофазное течение и лучший результат лечения [17,р. 6]. Обнаружение антител против MOG может исключить последующий диагноз РС.

Клинические проявления острого диссеминированного энцефаломиелита (ОДЭМ) обычно развиваются остро и сопровождаются энцефалопатией, на фоне которой появляются множественные неврологические симптомы. В ряде случаев заболеванию предшествует продромальный период с признаками общего недомогания: головной болью, повышением температуры тела, сонливостью, раздражительностью, тошнотой и рвотой. После этого состояние стремительно ухудшается, и в течение нескольких дней (обычно 2–5) развиваются выраженные неврологические нарушения [115,р. 20].

При проведении неврологического осмотра часто выявляется поражение черепных нервов, нарушения речи (дизартрия или афазия), пирамидные симптомы, атаксия, гемипарез. У некоторых пациентов могут наблюдаться признаки поражения спинного мозга или полирадикулоневропатии. Судорожный синдром, включая затяжные приступы и эпилептический статус, встречается достаточно часто. Нарушение дыхания вследствие вовлечения ствола мозга фиксируется редко. В отдельных случаях отмечается сочетание центральной и периферической демиелинизации, что требует проведения тщательной дифференциальной диагностики с другими аутоиммунными и

наследственными лейкоэнцефалопатиями.

К числу клинических особенностей, которые могут указывать на иную природу заболевания, относят стойкие менингеальные симптомы, выраженные головные боли, эпизоды, напоминающие инсульт, частые или атипичные судороги, дистонию, паркинсонические проявления, психоневрологические расстройства, прогрессирующее течение болезни, а также наличие в анамнезе задержки или регресса психомоторного развития и повторные рецидивы. Подобные состояния следует отличать от инфекционного и аутоиммунного энцефалита, а также от метаболических, генетических и системных аутоиммунных заболеваний [223,р. 45].

С морфологической точки зрения для ОДЭМ характерна демиелинизация в периваскулярных зонах, сопровождающаяся воспалительными инфильтратами, состоящими преимущественно из макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, отдельных плазматических клеток и гранулоцитов [79,р. 580]. Эти данные отличаются от поражений, типичных для РС, которые состоят из слитых и полностью демиелинизированных областей, связанных с инфильтратами макрофагов, смешанными с реактивными астроцитами [78,р. 240].

МРТ особенности ОДЭМ. Типичными находками нейровизуализации являются множественные поражения. На МРТ данные очаги, как правило, выглядят гиперинтенсивными в режимах T2 и FLAIR. Они имеют двустороннюю, но нередко асимметричную локализацию, характеризуются нечеткими контурами и различными размерами, что указывает на поражение миелиновых структур. Обычно такие изменения затрагивают подкорковое белое вещество, участки на границе коркового серого и белого вещества, а также таламус, базальные ганглии, мозжечок и структуры ствола мозга. Также сообщалось о поражении спинного мозга, и оно характеризуется большими сливными поражениями, распространяющимися на несколько сегментов. Повышение гадолиния было зарегистрировано у одной трети пациентов. Напротив, наличие перивентрикулярных поражений, яйцевидных перивентрикулярных поражений, перпендикулярных краю желудочка (пальцы Доусона), поражения, ограниченные мозолистым телом или четко очерченными поражениями, (гипоинтенсивные поражения T1) должны вызывать подозрения на РС.

СМЖ при ОДЭМ. Обследование спинномозговой жидкости (СМЖ) необходимо для исключения излечимых инфекций ЦНС, а при ОДЭМ она обычно не имеет подтверждающих признаков. Сообщалось о легком плеоцитозе с высокой распространенностью лимфоцитов и моноцитов; также могут присутствовать слегка увеличенные белки. Повышенный индекс IgG также может наблюдаться; напротив, олигоклональные полосы (OCBs) в спинномозговой жидкости встречаются сравнительно редко — менее чем у 10% пациентов, а при их наличии часто наблюдается зеркальный тип распределения. Проведение дифференциальной диагностики ОДЭМ с другими заболеваниями, в особенности с рассеянным склерозом, имеет ключевое значение, поскольку определяет выбор лечебной тактики и прогноз дальнейшего течения

заболевания.

Постановка диагноза затрудняется, потому что в 30% случаев первый эпизод ОДЭМ впоследствии развивает типичный РС. Возникновение рецидивирующих периодов и рецидивов у некоторых пациентов затрудняет их отличие от РС. Хотя рецидив может произойти, прогноз обычно хороший, и большинство детей полностью выздоравливают.

Прогноз при ОДЭМ. У большинства детей с ОДЭМ полное выздоровление, и поражения мозга при МРТ очень часто также быстро исчезают. Неврологическое улучшение может быть обнаружено в течение нескольких дней после начала лечения, и выздоровление обычно происходит в течение нескольких недель, а не месяцев. Показатели смертности в 1-3% [214,р. 6], а некоторые незначительные остаточные нарушения и долгосрочный когнитивный дефицит наблюдались в незначительной подгруппе пациентов [215,р. 103].

Таким образом, ОДЭМ – это воспалительный демиелинизирующий синдром ЦНС часто встречающийся у детей. Более детальное изучение потенциальных этиологических факторов, включая анализ биомаркеров центральной нервной системы, таких как антитела к AQP4 и MOG, способствует углублённому пониманию патогенеза заболевания, повышает точность дифференциальной диагностики и оптимизирует подходы к его лечению и ведению. Кроме того, вопрос о том, как часто ОДЭМ может быть первой атакой РС, до сих пор не решен и требует многоцентровых совместных исследований.

1.6 Дифференциальная диагностика РС и демиелинизирующих заболеваний

Одна из основных проблем после одного демиелинизирующего эпизода заключается в том, можно ли ожидать других приступов (например, РС). Некоторые особенности могут изменить баланс в сторону того или другого, но правильный диагноз становится очевидным только со временем. Классически ОДЭМ характеризуется мультифокальным вовлечением в начале, тогда как РС часто имеет моносимптомные нарушения. Однако ОДЭМ может вызывать унифокальные симптомы, а рассеянный склероз может иметь многоочаговое поражение ЦНС, особенно у детей. Моносимптомные нарушения, вызванные ОДЭМ, чаще бывают тяжелыми, такими как двусторонний оптический неврит и полный поперечный миелит [45,р. 280].

Молниеносное развитие ОДЭМ является отличительным, но не патогномоничным, потому что редкая форма РС, известная как марбургская РС, также быстро начинается и часто смертельна. Проявления в стволе головного мозга, перивентрикулярных и множественных крупных поражений белого вещества головного мозга могут отличать вариант Марбурга от ОДЭМ.

В редких случаях воспалительные демиелинизирующие поражения могут достигать больших размеров и напоминать опухоли (особенно лимфомы) при МРТ, что требует уточнения и биопсии. Обычно имеется одно доминирующее поражение, но отдельные меньшие поражения могут быть идентифицированы.

Миелинокластический диффузный склероз Шильдера является еще одним редким заболеванием, которое можно спутать с РС, ОДЭМ или другими демиелинизирующими состояниями.

Это прогрессирующее демиелинизирующее расстройство обычно начинается в детстве. Эти признаки часто атипичны и включают деменцию, афазию, одноименную гемипарезию, судороги и психоз. Наиболее характерным открытием является наличие двух крупных, примерно симметричных повреждений на МРТ, по одному в каждом полушарии. Диагноз ставится путем исключения наследственных лейкодистрофий, особенно адренолейкодистрофии.

Диффузный склероз Шильдера имеет агрессивную тенденцию развития, которая приводит к смерти в течение нескольких недель и месяцев. Наследственные нарушения адренолейкодистрофии и метахроматическая лейкодистрофия могут напоминать прогрессирующий РС. Однако при этих заболеваниях большую роль играет генетический фактор, так как они относятся к наследственным патологиям [218,р. 512].

Лейкодистрофии обычно не трудно отличить от РС. Болезнь Краббе (дефицит галактоцереброзид- β -галактозидазы), метахроматическая лейкодистрофия (MLD; дефицит арилсульфатазы А), адренолейкодистрофии (ALD) и адреномиелоневропатии (AMN) проявляют как центральную, так и периферическую демиелинизацию [217,с. 391].

Дифференциальный диагноз РС и ОНМ. В соответствии с международными критериями, принятыми в 2015 году, присутствие AQP4-Ab в сыворотке пациентов занимает центральное место в диагностике ОНМ- AQP4. И все же, определение клинических и радиологических отличий ОНМ-AQP4 имеет существенное значение по ряду причин: (1) в реальной медицинской практике тестирование на антитела AQP4-Ab проводится не у всех пациентов с воспалительными поражениями центральной нервной системы или может быть недоступно из-за ограниченных ресурсов. И РС и ОНМ являются воспалительными заболеваниями ЦНС с рецидивирующим течением, особенно на ранних стадиях заболевания [218,р. 512]. Поскольку эти две болезни имеют некоторые фенотипические признаки, были дискуссии о том, представляют ли собой эти два заболевания самостоятельные нозологические единицы. Однако после открытия специфического для ОНМ аутоантитела к аквапорину-4 (AQP4-Ab) многочисленные последующие исследования убедительно показали, что данные патологии существенно различаются по эпидемиологическим характеристикам, серологическому профилю, патоморфологическим особенностям, ответу на терапию и прогнозу. Дифференциальный диагноз РС от ОНМ является критически важным, поскольку лечение РС не только неэффективно, но и может усугубить ОНМ [79,р. 580].

Влияние аллеля HLA-DRB1 на рассеянный склероз у детей.

Этиопатология РС включает генетические факторы и факторы окружающей среды. В частности, аллели лейкоцитарного антигена человека (HLA), а так же связь восприимчивости к болезни.

Эпидемиологические исследования показали, что генетические факторы в первую очередь ответственны за предрасположенность к РС, а исследования подтвердили, что различия в области человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) оказывают наибольшее индивидуальное влияние на риск развития РС [224-226]. За последние 10 лет в рамках исследований геномной ассоциации (GWAS) было выявлено более 200 вариантов риска, независимо способствующих восприимчивости к РС, но ни один из них не продемонстрировал такого же фактора риска, как аллели HLA, так как самый сильный сигнал генетической ассоциации до сих пор находится в хромосоме 6p21.3, области HLA [221,р. 268].

Относительный семейный риск РС, в значительной степени определяется генами, в то время как на популяционный риск сильно влияют факторы окружающей среды. Это подтверждается генетическими эпидемиологическими исследованиями, которые также предполагают олигогенное наследование восприимчивости. Гаплотип HLA DRB1 * 1501, DQA1 * 0102, DQB1 0602 связан с заболеванием, но HLA лишь незначительно влияет на общую восприимчивость. Было установлено, что основной комплекс гистосовместимости и его полиморфизмы оказывают сильное генетическое влияние на риск развития РС. Аллель HLA-DRB1*15:01 ассоциируется с троекратным увеличением риска развития рассеянного склероза, тогда как вариант HLA-A*02:01 рассматривается как фактор, обеспечивающий защиту от заболевания [202,р. 4113]. Ряд исследований подтвердил предрасполагающую роль HLA-DRB1*15 в формировании раннего дебюта РС у детей [204,р. 15]. Тем не менее вопрос о том, существует ли связь между наличием аллеля HLA-DRB1*15:01 и более ранним возрастом начала заболевания, остаётся дискуссионным и требует дальнейшего изучения [65,р. 102].

Набор аллелей HLA, связанных с различными аутоиммунными нарушениями, может варьироваться между популяциями и даже внутри них, и что различные аллели могут быть связаны с различными аутоиммунными нарушениями. В разных популяциях и даже в одной и той же популяции гены HLA имеют высокую полиморфность, и на сегодняшний день наблюдается более 21 000 аллелей. HLA комплекс содержит более 220 генов, регулирующих различные функции, которые сгруппированы в шесть классических подсемейства, включающий в себя гены I класса HLA, HLA- B и HLA-C , и гены класса II HLA-DPB1 , HLA-DQB1 и HLA - DRB1. Эти гены кодируют по меньшей мере 132 белка с различными функциями в модуляции иммунной системы [27,р. 1022], таких как представление антигенных пептидов Т- лимфоцитам CD4 + и CD8 +. Ранние исследования типирования HLA выявили, что наличие аллеля HLA-A02 связано с пониженным риском развития рассеянного склероза, играя защитную роль и снижая предрасположенность к заболеванию, независимо от присутствия аллеля DRB115 [220,р. 1229]. Также было установлено, что гаплотипы HLA-A02–HLA-B12–HLA-Cw05 и HLA-A02–HLA-B44–HLA-Cw05 ассоциируются с аналогичным защитным эффектом и снижают риск развития РС [210,р. 753]. Совсем недавно, исследование ассоциации всего генома

обнаружило, что основной сигнал восприимчивости к РС сопоставляется с геном HLA-DRB1 в области II класса МНС, объясняя до 10,5% генетической дисперсии, лежащей в основе риска [211,р. 715]. Как и ожидалось, самая сильная связь с восприимчивостью к РС наблюдалась в HLA-DRB1*15: 01.

Существует отдельные корреляции HLA-DRB1*15 с низкой частотой рецидивов, зависящих от витамина D и, возможно, с более поздним возрастом наступления менархе [134,р. 373].

Таким образом, клиническая значимость преобладания HLA-DRB1*03 дополнительно усиливается сравнительным анализом клинических характеристик пациентов на основе наиболее часто встречающихся генотипов HLA. HLA-DRB1*03-положительные пациенты с РС демонстрируют повышенное количество клинических рецидивов и повышенную тяжесть поражения на грудном уровне по сравнению с HLA-DRB1*03- отрицательными пациентами. Отмечено, что HLA-DRB1*03:01- положительные пациенты имели одинаковую продолжительность заболевания, и вышеуказанные эффекты оставались значимыми в проведенном анализе чувствительности. На основании этого открытия мы предполагаем, что аллель HLA-DRB1*03 не только предрасполагает к РС, но также коррелирует с повышенной активностью заболевания. Этот вывод нуждается в дальнейшей проверке на более крупных выборках, даже в разных этнических группах, для более надежных выводов. Существует мало исследований генотипической/клинической корреляции HLA при РС, за некоторыми исключениями. В частности, существуют отдельные корреляции HLA-DRB1*15 с низкой частотой рецидивов, зависящих от витамина D и, возможно, с более поздним возрастом наступления менархе.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Исследование проводилось в университетской клинике «Аксай» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова города Алматы, Казахстан.

Исследование было одобрено локальной этической комиссией Казахского Национального Медицинского Университета имени С. Д. Асфендиярова. Разрешение на проведение работы получено 30 мая 2018 года, согласно протоколу заседания ЛЭК №12 (123) от 22 декабря 2021 года.

Все родители участников исследования предварительно подписали письменное информированное согласие на участие своих детей. Отдельные этапы работы реализованы в рамках грантового проекта AP09562785, финансируемого МОН Республики Казахстан.

Проведено клинико-генетическое исследование методом «случай – контроль». В исследование включено 34 ребёнка с демиелинизирующими заболеваниями (основная группа) из них 10 детей из русской национальности с рассеянным склерозом (сравнительная группа) и 15 детей с другими неврологическими заболеваниями (контрольная группа). Исследование проводилось в период с 2015 по 2021 годы. Место проведения: университетская клиника «Аксай» Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова (г. Алматы, Казахстан) и Институт фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований им. Б.А. Атчабарова.

На первом этапе было проведено клиническое обследование 34 больных с демиелинизирующими заболеваниями. Были собраны такие детали, как – клинические неврологические данные, MPT FLAIR в режиме > 1,5, нейроофтальмологическое исследование с ОКТ (оптическая компьютерная томография глаза) и электрофизиологическое исследование глаз (ЭФИ) в динамике для определения уровня и глубины демиелинизации.

На втором этапе было проведено исследование крови на генетическом уровне. Для проведения данного исследования у пациентов был произведен забор венозной крови в объеме 4,5 – 5,0 мл. Забор крови осуществлялся в вакутейнеры с EDTA (специальные пробирки, содержащие антикоагулянт). Генетическое исследование проводилось в специализированной лаборатории в Институте фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований им. Атчабарова (Казахстан).

2.2 Организация и методы исследования

2.2.1 Клинические методы исследования

Для изучения клинических особенностей демиелинизирующих заболеваний и выявления наиболее характерных дебютных проявлений применялся социологический метод – анкетирование с использованием специально разработанной формы. При сборе анамнеза учитывались такие параметры, как место рождения ребёнка, национальность, семейная история заболеваний,

психомоторное развитие, сроки вакцинации и перенесённые ранее болезни. Проводился детальный анализ жалоб и истории заболевания на основании очного анкетирования родителей и изучения амбулаторных карт, что позволяло выявить первые признаки текущего заболевания.

Неврологический статус больных проводился по общепринятой схеме с оценкой состояния черепно-мозговой иннервации, двигательной, чувствительной сфер, мозжечковой системы, высших мозговых функций. Неврологический статус пациентов оценивали с использованием шкал Куртцке: шкалы неврологического дефицита (Functional Systems, FS), которая позволяет количественно оценивать неврологические нарушения по 10-балльной системе, и шкалы инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Для прогностического анализа учитывались такие параметры течения рассеянного склероза.

Все собранные данные, включая детальный анамнез, клиническое течение болезни, результаты неврологического обследования, параклинических исследований и проводимой терапии, заносились в специально разработанную электронную карту исследования. Всем пациентам при госпитализации проводилось комплексное обследование, включающее неврологическое, нейрофизиологическое, нейрорадиологическое и иммунологическое исследования.

2.2.2 Нейровизуализационные методы исследования

Для изучения активности демиелинизирующего процесса применялись методы нейровизуализации. Оценка проводилась с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) с разрешением более 1,5 Тесла (рисунок 1). При анализе МРТ головного и спинного мозга фиксировалось количество демиелинизирующих очагов на снимках, что позволяло количественно характеризовать степень поражения тканей.

2.2.3 Иммуногенетические методы исследования

Генетическое исследование проводилось с генотипированием на гены HLA. Развитие РС может быть обусловлено сочетанием отдельных генов. Рассеянный склероз является примером многофакторного сложного состояния, понимание которого изменилось благодаря достижениям в области геномики и особенно иммуногеномики. Конвергентные эпидемиологические и лабораторные результаты согласуются с полигенной моделью наследования, в то время как данные также подтверждают давнее мнение о том, что восприимчивость к РС зависит от действия полиморфизмов, распространенных в популяции. Неполная пенетрантность и умеренный индивидуальный эффект, наблюдаемые для большинства генетических ассоциаций при РС, скорее всего, отражают взаимодействие с другими генами, посттранскрипционные регуляторные механизмы и значительные влияния окружающей среды (рисунок 1).



Рисунок 1 - Кабинет магнитно-резонансной томографии в режиме $> 1,5$ в университетской клинике «Акса́й»

Примечание - Источник: сайт УК «Акса́й»

Генотипирование по локусам DRB1, DQA1, DQB1 проводили на уровне групп аллелей (низкое разрешение). Режим амплификации: $94,0^{\circ}\text{C}$ -30 сек, $64,0^{\circ}\text{C}$ -15 сек (5 циклов); $94,0^{\circ}\text{C}$ -10 сек, $64,0^{\circ}\text{C}$ 15 сек (45 циклов); $25,0^{\circ}\text{C}$ -15 с-50 циклов, «Кривая плавления», $\Delta t = 1^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{кон}} = 75^{\circ}\text{C}$. Были протестированы следующие гены: HLA-DRB1.

2.2.4 Нейроофтальмологическое исследование

Нарушения зрения, вызванные воспалительными и демиелинизирующими процессами зрительной системы, главным образом в зрительном нерве, являются распространенным симптомом РС. Оптическая когерентная томография (ОКТ) – это инструмент, который все чаще используется для количественной оценки повреждений сетчатки при РС (рисунок 2).

Основанный на спектральной интерферометрии, он использует низкокогерентный инфракрасный свет для создания пространственных изображений сетчатки с высоким разрешением, обеспечивая передачу визуальной информации от сетчатки к центральной нервной системе. ОКТ позволяет проводить неинвазивные измерения толщины СНВС в микрометровом разрешении. С помощью ОКТ исследователям удалось продемонстрировать, что глаза пациентов с РС демонстрируют отчетливое истончение СНВС после случая острого неврита зрительного нерва при рассеянном склерозе (рисунок 2).

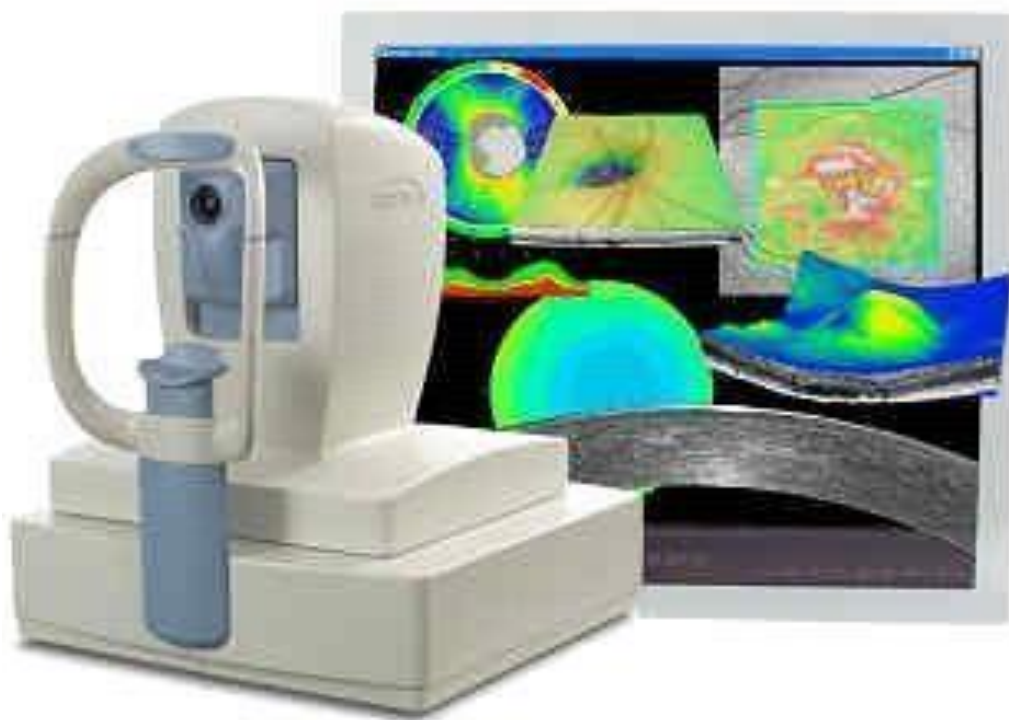


Рисунок 2 - Оптическая когерентная томография

Данный метод позволяет определить истончение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), что рассматривается как потенциальный новый биомаркер рассеянного склероза. В этой связи становится особенно актуальным изучение толщины СНВС у пациентов с РС для оценки степени нейродегенеративного поражения. ОКТ также является полезным инструментом с точки зрения обеспечения дифференциальной диагностики РС по отношению, например, к ЗСОНМ, заболеванию, которое обычно проявляется более сильным истончением сетчатки.

2.2.5 Социологическое исследование.

На данном этапе осуществлялась оценка медико-социальных аспектов заболевания на основе изучения восприятия состояния здоровья и качества жизни детей со стороны родителей. Нами был проведен социологический опрос с использованием специально разработанной структурированной анкеты, включающей блоки вопросов, отражающие демографические характеристики, длительность заболевания, клинические проявления, частоту обращаемости за медицинской помощью, а также субъективную оценку состояния здоровья ребёнка и факторов, влияющих на качество жизни. Анкета (вспомогательная информация, приложение В) включала 39 основных пункта, касающихся демографических данных детей, давность заболевания, в частности в вопросах аллергологического статуса, заболеваемости, нарушений со стороны всех органов, проявления симптомов, частота обращений.

В качестве объекта исследования выступили родители 34 детей, проходивших лечение в Университетской клинике «Аксай» (из них 32 матери и 2 отца). Возраст родителей варьировал от 24 до 50 лет, средний возраст составил

37 лет. Исследование проводилось в период с марта по май 2019 года. Анкетирование осуществлялось после получения информированного согласия в дружелюбной и доверительной атмосфере; анкеты заполнялись родителями самостоятельно.

Анкета включала 20 основных вопросов. При статистической обработке по каждой позиции количество включённых ответов различалось, так как не все участники заполнили все пункты полностью.

На втором этапе проводилась оценка организационных аспектов оказания медицинской помощи, включая диагностику и маршрутизацию пациентов. Для этого было выполнено качественное исследование с применением метода полуструктурированных интервью с экспертами системы здравоохранения, непосредственно вовлечёнными в процессы ведения пациентов с подозрением на демиелинизирующие заболевания. Исследование проводилось на базе педиатрических отделений государственных поликлиник и частных медицинских организаций города Алматы, что позволило охватить различные уровни оказания медицинской помощи и обеспечить комплексную оценку функционирования системы здравоохранения в условиях сочетания государственного и частного секторов.

Формирование выборки осуществлялось методом целенаправленного отбора, что соответствует методологии качественных исследований и позволяет включить в анализ наиболее информированных участников, непосредственно вовлечённых в процессы диагностики и маршрутизации пациентов. В исследование были включены представители ключевых профессиональных групп, формирующих траекторию оказания медицинской помощи детям с подозрением на демиелинизирующие заболевания: 8 врачей-педиатров первичного звена, 8 детских неврологов, 4 специалиста по магнитно-резонансной томографии и 2 врача-генетика.

Сбор данных осуществлялся методом полуструктурированных интервью с использованием предварительно разработанного тематического гайда. Вопросы интервью охватывали ключевые аспекты маршрутизации пациентов, включая этапы направления, временные задержки на различных уровнях системы, доступность диагностических методов (в частности МРТ и генетических исследований), особенности межуровневого взаимодействия, а также факторы, влияющие на своевременность постановки диагноза и начала лечения.

Все интервью проводились в очной или дистанционной форме с предварительного согласия участников, аудиозаписывались и впоследствии дословно транскрибировались. Для обеспечения достоверности и воспроизводимости результатов анализ данных осуществлялся с применением тематического контент-анализа. Кодирование текстов проводилось двумя независимыми исследователями с последующим сопоставлением результатов. Возникающие расхождения обсуждались и разрешались путём консенсуса, что позволило минимизировать субъективность интерпретации.

2.2.6 Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью SPSS (версия 16).

Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Клинические параметры выражены как средние значения с указанием стандартного отклонения ($M \pm m$). Для определения статистической достоверности различий между выборками использовался t-критерий Стьюдента, при этом уровень значимости $p < 0,01$ принимался как показатель достоверных различий.

Сравнение генетических характеристик (частот аллелей) пациентов с данными популяционного контроля выполнялось методом прямого подсчёта. Для статистической обработки применялись критерий χ^2 и тест Фишера (при малом объёме выборки). Кроме того, рассчитывался относительный риск (RR) развития заболевания, что позволило оценить вклад отдельных аллелей в предрасположенность к патологии. Значимостью считали $p < 0,01$.

Корреляция Спирмена использовалась для выявления связи с этнической принадлежностью. Тест Манна-Уитни использовался для выявления различий генетического профиля мальчиков и девочек.

При обработке данных анкетирования рассчитывалась статистическая доля ответов и ошибка выборочной доли. Статистическая обработка данных включала: расчет процентных показателей (%) для каждого вопроса; определение ошибки выборки; и анализ различий между группами с использованием t-критерия Стьюдента (для пропорций). Допустимый уровень значимости составлял $p < 0,05$.

Для оценки силы связи между клиническими характеристиками детей и сообщениями родителей о функциональных ограничениях были рассчитаны отношения шансов (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ), а статистическая значимость определялась с использованием точного критерия Фишера.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка клинических особенностей демиелинизирующих заболеваний

Исследованные больные с демиелинизирующим заболеванием составили основную группу исследования, куда вошли 34 ребёнка в возрасте от 4 до 18 лет (основная группа) из них 10 детей из русской национальности с рассеянным склерозом (сравнительная группа) и 15 детей с другими неврологическими заболеваниями (контрольная группа), госпитализированные с неврологическими расстройствами в университетскую клинику «Аксай» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, в период с 2015 года по 2021 год. В контрольную группу были включены 15 детей с иной неврологической патологией, средний возраст которых составил так же от 5 до 18 лет [49, с. 28].

Контрольная группа была набрана для проведения генетических исследований крови – генотипирование на гены HLA. Таким образом, клиническая стратификация позволила выделить два основных типа хронических демиелинизирующих состояний.

Первый тип включал детей с рассеянным склерозом, в том числе случаи клинически изолированного синдрома (КИС), отражающие ранние проявления хронического демиелинизирующего процесса.

Второй тип состоял из пациентов, страдающих оптиконейромиелитом (ОНМ), который, согласно мнению ряда исследователей, может рассматриваться как особая форма или вариант течения рассеянного склероза, характеризующийся преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга. Но отличается устойчивым прогрессированием без периодов ремиссии на протяжении длительного времени, прогрессирующее уменьшение объема головного мозга (больше похоже на первично-прогрессирующий РС) Было обследовано 21 пациент с рассеянным склерозом (11 казахов и 10 русских, 17 девочек и 4 мальчика) и 6 пациентов с ЗСОНМ, 7 пациентов с лейкоэнцефалитом (5 девочек и 2 мальчика) – дети, составившие основную группу, и 15 пациентов с другими заболеваниями, включённых в контрольную группу.

Всем участникам проводилось офтальмологическое обследование, включавшее оценку остроты зрения и определение рефракции. После этого выполнялось исследование глазного дна с использованием спектрального оптического когерентного томографа (ОКТ).

Толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) измерялась методом кругового сканирования диаметром 3,4 мм вокруг диска зрительного нерва с применением стандартного протокола устройства и алгоритма автоматической сегментации, при котором был активирован трекинг движения глаза. Для анализа использовались параметры средней перипапиллярной толщины СНВС.

У пациентов, страдающих рассеянным склерозом (РС) и оптиконейромиелитом (ЗСОНМ), острота зрения с полной коррекцией была значительно ниже, чем у лиц контрольной группы. Перипапиллярная толщина СНВС у больных РС колебалась от 41 до 108 мкм,

при этом среднее значение составило $57 \pm 1,97$ мкм в правом глазу и $87 \pm 2,13$ мкм в левом. Статистически значимых различий между глазами выявлено не было ($t = 0,01$; $p > 0,05$).

У пациентов с другими демиелинизирующими заболеваниями СНВС колебалась от 65 до 110 мкм, средние значения составили $92 \pm 1,80$ мкм в правом глазу и $95 \pm 1,84$ мкм в левом глазу. Общее истончение СНВС у детей с РС достоверно отличалось от контрольной группы ($t=4,15$; $p<0,05$).

В таблице 1 представлены диагностические критерии и определения случаев демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, использованные для формирования исследуемой выборки. Критерии включения основаны на современных международных клинко-диагностических подходах и учитывают особенности течения заболеваний у детей (таблица 1).

Таблица 1 – Определения случаев и критерии включения

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ)	Полисимптоматическое клиническое начало с острым подострым началом, которое должно включать энцефалопатию (изменение поведения или изменени сознания). МРТ показывает многоочаговые поражения, преимущественно с участием белого вещества. Рецидивирующий ОДЭМ: симптомы или признаки течение 3 месяцев после первоначального проявления ОДЭМ.
ЗСОНМ	Три из следующих четырех критериев: - Оптический неврит - Острый миелит - Поражение при МРТ позвоночника распространяется на три или более сегментов - Тест на антитела к AQP4 положительный.
РС	Два или более эпизода демиелинизации ЦНС бе ОДЭМ, разделенных по времени (4 недели). Для детей в возрасте > 10 лет: - МРТ показывает три из: 1) ≥ 9 поражений белого вещества или 1 очаг усиливающего гадолиний 2) ≥ 3 перивентрикулярных очагов 3) одного юстакортикального поражения 4) инфратенториальное поражение. ИЛИ аномальная СМЖ (олигоклональные полосы или повышенный индекс IgG) с 2 очагами на МРТ (одно в головном мозге).
Лейкоэнцефалопатии	1. МРТ головного мозга выявляют поражение белого вещества больших полушарий мозга. 2. методы ДНК-анализа 3. быстро прогрессирующая полисимптомная клиника

Секторный анализ показывает значительное истончение височных сегментов (Т, ТI, TS) и папилломакулярного пучка у больных РС. А также снижение площади и объема НРП (Rimarea), уменьшение толщины СНВС, уменьшение глубины головки зрительного нерва, признаки атрофии

зрительного нерва.

3.1.1 Клиническая картина пациентов с деминерализирующими заболеваниями

У пациентов с ЗСОНМ средний возраст проявления составил 12-13 лет (диапазон: 12–17 лет, все казахи). Из шести случаев пятеро были девочками, и один – мальчик. Инфекционно-токсический синдром с гипертермией 37,6–38,2°C, сонливостью, общим недомоганием, слабостью, снижением аппетита в дебюте заболевания отмечен у всех 6 детей с лейкоэнцефалитом. Больные РС были старше детей с лейкоэнцефалитом ($14,4 \pm 2,5$ года против $5,25 \pm 0,75$, $p < 0,01$). Средняя продолжительность заболевания у больных РС составила $21,77 \pm 17,28$ мес, у больных лейкоэнцефалитом – $20,75 \pm 9,25$ мес.

При этом клиническая картина РС была представлена обострениями и ремиссиями. Наиболее частыми проявлениями были изменение мышечного тонуса (66,7%), парепарез (33,3%), атаксия (66,7%) и нарушения зрения у 90% детей. По сравнению с РС намного реже были такие проявления как- гипостезия, гемипарез и гиперкинезы, чаще – судороги у 3 из 6 пациентов. У всех была внезапная потеря зрения, которая была односторонней в пяти случаях и двусторонней в трех случаях. У пациентов с ЗСОНМ так же частым проявлением была головная боль.

У пациентов с лейкоэнцефалитом средний возраст проявления составил 11 лет (диапазон: 9–13 лет). Наиболее частыми проявлениями были судороги у 90% детей, а также атаксия, нарушения зрения и речи, снижение интеллекта и когнитивные нарушения, парезы и головная боль у 80% детей.

У пациентов с РС средний возраст проявления составил 14 лет (диапазон: 10–18 лет). Из двадцати одного случая семнадцать были девочками, и четыре – мальчиками. Рецидивы были отмечены во всех случаях. Общими проявлениями были температура в начале заболевания, сенсорные нарушения, гипостезия, нарушения зрения, атаксия, гиперкинезы и паразы. Из двадцати одного пациента гипостезия наблюдалась у шестерых детей, гиперкинезы у четырех пациентов, парезы у десяти детей из них у девяти – гемипарез и у одного парепарез, а также изменение мышечного тонуса у четырнадцати пациентов. Особо частыми проявлениями были атаксия – у шестнадцати детей, эмоциональные нарушения у пятнадцати детей, а также снижение зрения у четырнадцати пациентов.

Семейный анамнез – у 90% пациентов неотягощён, у 10 % имеются родственники с РС.

Перинатальные осложнения выявлены у 2 детей (10%), что соответствует частоте этих состояний в общей популяции. Психомоторное развитие всех детей с рассеянным склерозом до дебюта заболевания соответствовало возрастной норме.

В анамнезе 70% детей имели частые ОРВИ, у 30% - перенесённые ветряная оспа или ангина, у 10% - черепно-мозговая травма.

Дебют заболевания мог быть моносимптомным или полисимптомным. При моносимптомном начале отмечались изолированные признаки поражения головного мозга: чувствительные нарушения - у 5 пациентов, диплопия - у 3,

снижение остроты зрения - у 5, системное головокружение - у 2, пирамидные расстройства - у 4. Полисимптомное начало наблюдалось у 70% детей, при этом достоверно чаще встречались мозжечковые и общемозговые симптомы, пирамидные нарушения и оптический неврит по сравнению с моносимптомным дебютом.

Снижение остроты зрения было выявлено у 14 из 23 пациентов, часто внезапное, иногда сопровождающееся ощущением «тумана» в одном или обоих глазах. В 9 случаях снижение зрения было односторонним, в 5 – двусторонним асимметричным. У некоторых детей отмечались нарушения цветового восприятия: преобладание серых оттенков, «черно-белое» видение, мелькание предметов. Боль при движении глаз или при надавливании на глазное яблоко предшествовала потере зрения или сопровождала её, иногда длится несколько часов или дней.

При исследовании полей зрения отмечалось сужение на 10-20%, центральные или периферические скотомы. Нарушения зрения, как и другие симптомы, могли изменяться в течение суток.

Мозжечковые расстройства проявлялись церебеллярной атаксией и неустойчивостью у 16 пациентов, сочетаясь с общемозговыми симптомами, пирамидными нарушениями, снижением зрения и диплопией. Спонтанный нистагм выявлен у 9 детей, чаще двусторонний, с ротаторным компонентом; у 6 пациентов сочетался со спонтанным и вертикальным нистагмом. Интенционный тремор чаще наблюдался в руках, затрудняя целенаправленные движения, на ранних стадиях чаще имел рудиментарный характер.

Пирамидные расстройства выявлены у 14 пациентов, чаще у девочек (9) чем у мальчиков (5). Двигательные нарушения проявлялись гемипарезом (9) и парапарезом (1). Ранними признаками парезов были быстрая утомляемость нижних конечностей и ощущение «тугоподвижности» в ногах; одна нога часто была слабее другой, с анизорефлексией сухожильных рефлексов. Среди патологических рефлексов наиболее ранним и постоянным был рефлекс Бабинского. Брюшные рефлексы выпадали полностью, иногда выявлялась их асимметрия.

Среднее количество обострений составило 2-4, при этом 55% детей имели 3-4 обострений, 30% детей имели 2 обострений, 15% детей 5-6 обострений. Более 5 обострений имели дети, наблюдавшиеся в течение 5-6 лет. Одним из основных клинических проявлений, обнаруженных у 55% пациентов с ЗСОНМ, и приводит к прогрессирующим изменениям зрения, снижению остроты зрения с высокой или низкой контрастностью и потенциальной полной потерей.

У всех больных РС имелись активные демиелинизирующие очаги (T2-активные и/или Gd+). У детей с лейкоэнцефалитом T2-активные очаги диагностированы у всех детей (100%). Уменьшения объема головного мозга не было выражено, только у 3 детей с лейкоэнцефалитом через 6-8 мес после дебюта заболевания отмечалось уменьшение объема головного мозга (таблица 2).

3.2 Клинико-генетическое исследование у детей с рассеянным склерозом и близкими по патогенезу состояниями: акцент на генах комплекса HLA

На данном этапе в исследование были включены все педиатрические пациенты с подтвержденным диагнозом расстройств спектра рассеянного склероза, госпитализированные в Аксайскую клинику Казахского национального медицинского университета в период с 2015 по 2021 год. Всем им были проведены клинические, нейровизуализационные и иммунологические исследования. Данный фрагмент исследования опубликован в нашей статье в международном рецензируемом журнале [224,р. 1874].

В таблице 2 представлены сравнительные клинические и нейровизуализационные характеристики детей с рассеянным склерозом (РС) и лейкоэнцефалитом. Анализ демонстрирует существенные различия между группами как по возрастным параметрам, так и по особенностям течения заболевания и данным магнитно-резонансной томографии.

Таблица 2 – Основные клинические и нейровизуализационные характеристики детей с заболеваниями спектра рассеянного склероза

Характеристика	Больные с РС (М ± m)	Дети с лейкоэнцефалитом (М±m)
Возраст (лет)	14.4 ± 2.5	5.25 ± 0.75
Длительность заболевания на момент взятия пробы (месяцы)	21.8 ± 17.28	20.75 ± 9.25
Количество рецидивов	3.7 ± 1.7	3 ± 0.5
Количество очагов Т-2 и МРТ головного мозга	6 ± 3.73	3 ± 1
Количество пациентов с поражениями, вызванными гадолинием+	6 (40%)	0

Как было указано выше, в исследование было включено 34 ребенка с демиелинизирующими поражениями ЦНС в возрасте от 4 до 18 лет (24 девочки и 10 мальчиков). Среди них у 21 ребенка установлен диагноз рассеянного склероза (11 казахов и 10 русских; 17 девочек и 4 мальчика), у 7 детей лейкоэнцефалит (все казахи; 5 мальчиков и 2 девочки), и у 6 детей выявлен оптический нейромиелит Девика (все казахи; 5 девочек и 1 мальчик).

Диагноз рассеянного склероза и других нейроиммунных заболеваний ставился в соответствии с последней версией критериев McDonald's [58,р. 20]. Всем детям проведена Магнитно-резонансная томография головного мозга на МРТ-сканере 1,5 Тесла (Simens 1,5 Тесла Aero, 16-канальный) проводилась в режиме FLAIR с применением гадолиниевого контрастирования. У больных с НМО уровень антител к аквапорину-4 в сыворотке определяли с помощью наборов ИФА (Anti-AQP4 Kit, AEA582Hu, Cloud-Clone Corp., США).

Генотипирование локусов HLA выполнялось в Институте фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований им. Атчабарова.

Данные для здорового казахского населения были взяты из работы Kuranov et al. [59,р. 96], для здоровой русской популяции - из Voiko et al. [60,р. 477]. Выделение ДНК проводилось по стандартному протоколу [60,р. 477]. Локусы HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 определяли методом ПЦР в реальном времени, исследуя ряд специфических аллелей: DRB1 * 01, 03, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16; DQA1 * 01:01, 01:02, 01:03, 02:01, 03:01, 04:01, 05:01, 06:01; DQB1 * 02, 03:01, 03:02, 03:04, 03:05, 04:01/04:02, 05:01, 05:02/05:04, 05:03, 06:01, 06:02-8. Количество аллелей равно удвоенному количеству больных.

Качественные данные были представлены в виде абсолютных чисел и процентов. Генетические данные сравнивали между детьми с нейроиммунными нарушениями и здоровым населением с помощью теста Фишера. Значение $p < 0,01$ считалось статистически значимым. Также был рассчитан относительный риск (RR).

Статистический анализ выполнен с помощью SPSS (версия 16). Генетические данные (группа аллелей) наших пациентов и популяционный стандарт рассчитывались методом прямого подсчета и сравнивались по критерию χ^2 в тесте Фишера для малых выборок и рассчитывался относительный риск (RR), $p < 0,01$ считался значимым.

3.2.1 Клинические характеристики детей с РС

Включенные в исследование 21 ребенок имели подтвержденный диагноз рассеянного склероза (РС), 11 детей были казахской национальности, а 10 – русской. Средний возраст дебюта заболевания составил $14,3 \pm 2,7$ года. Все пациенты имели рецидивирующе-ремиттирующую форму РС. В течение периода наблюдения 6 детей (28,6%) перенесли по два рецидива, 8 детей (38,1%) – по три рецидива, 4 ребенка (19,05%) – по четыре рецидива и один пациент (4,8%) – пять эпизодов обострения. Среднее число рецидивов составило $3,15 \pm 1,09$, а среднее количество обострений на протяжении всего наблюдения - $3,5 \pm 0,85$.

Исходная оценка неврологического дефицита по расширенной шкале статуса инвалидности (EDSS) показала среднее значение $1,62 \pm 0,6$, что через 2–4 года наблюдения увеличилось до $2,05 \pm 0,71$ ($p = 0,001$), указывая на умеренное прогрессирование неврологического дефицита в течение раннего педиатрического периода.

На момент дебюта заболевания у большинства детей выявлялись следующие клинические признаки: неврит зрительного нерва – у 17 из 21 (80,9%), атаксия конечностей – у 13 (61,9%) и атаксия туловища – у 11 (52,4%). Через 2–4 года наблюдалось увеличение частоты пирамидных нарушений (14 из 21, 66,7%) и атаксии конечностей (15 из 21, 71,4%), что отражает постепенное вовлечение новых отделов центральной нервной системы и формирование многоочаговой клинической картины демиелинизации.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга была проведена всем пациентам на аппарате с напряженностью поля 1,5 Тл с использованием FLAIR-последовательностей и гадолинийсодержащего контраста. После первого клинического эпизода у всех пациентов выявлялись T2-гиперинтенсивные очаги

в перивентрикулярной и подкорковой белом веществе. Гадолинийпозитивные очаги регистрировались у 9 из 21 ребенка (42,9%), что соответствует данным о повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера при активных воспалительных очагах. Через 2-4 года наблюдения количество Т2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге увеличилось до 19 случаев (90,5%), а гадолинийпозитивные очаги сохранялись у 8 детей (38,1%).

Клиническая характеристика детей с РС представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика детей с РС (n = 21)

Клинические симптомы	Начало	через 2-4 года	p-value
EDSS (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение $M \pm m$)	1.62 ± 0.6	$2,05 \pm 0.71$	0.001
Количество рецидивов ($M \pm m$)	-	3.15 ± 1.09	0.001
Неврит зрительного нерва	17 из 21 (80,9%)	11 из 21 (52,4%)	
Косоглазие	3 из 21 (14,3%)	1 из 21 (4,8%)	
Атаксия нижних конечностей	13 из 21 (61,9%)	15 из 21 (71,4%)	
Туловищная атаксия	11 из 21 (52,4%)	12 из 21 (57,1%)	
Пирамидные симптомы	10 из 21 (47,6%)	14 из 21 (66,7%)	
Гемипарез	7 из 21 (33,3%)	9 из 21 (42,9%)	
Парапарез	3 из 21 (14,3%)	4 из 21 (19,1%)	
Гиперкинезы	2 из 21 (9,5%)	1 из 21 (4,8%)	
Нарушения настроения	6 из 21 (28,6%)	11 из 21 (52,4%)	
Легкая когнитивная дисфункция	0	2 из 21 (9,5%)	

При исследовании спинного мозга Т2-гиперинтенсивные поражения выявлены у 2 детей (9,5%) в дебюте заболевания, тогда как через 2-4 года их число возросло до 5 пациентов (23,8%). Такие данные подтверждают распространение патологического процесса на продолговатый и шейный отделы спинного мозга с течением заболевания, что характерно для педиатрической формы РС.

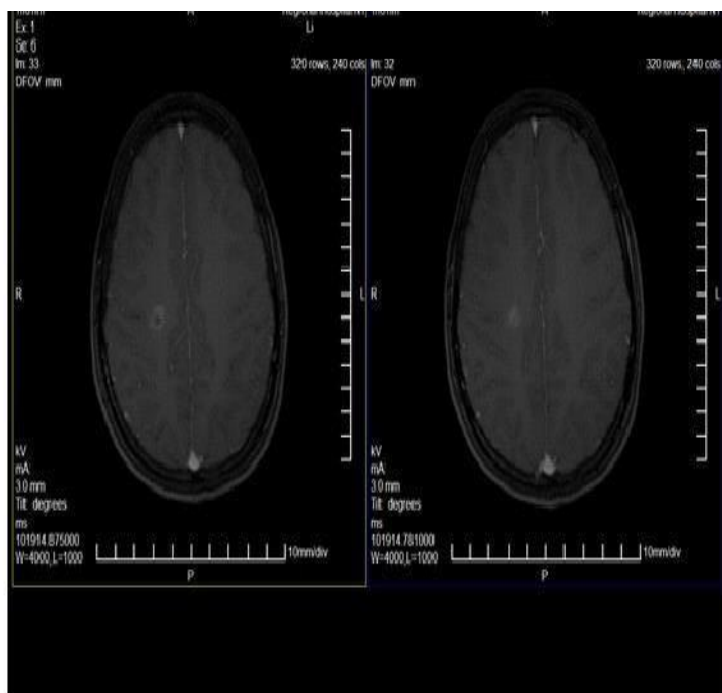
Следует отметить, что данные результаты коррелируют с современными представлениями о патогенезе РС, где ранние очаги воспалительной демиелинизации головного и спинного мозга сопровождаются активацией периферической иммунной системы, включая Т- и В-лимфоциты, что усиливает риск формирования новых очагов и клинических рецидивов. Применение МРТ с контрастированием позволяет не только выявлять активные воспалительные очаги, но и отслеживать динамику демиелинизации, что имеет значение для прогнозирования течения заболевания и выбора терапии иммуномодулирующими препаратами.

Например, РС у одной девочки с тяжелым течением РС (рисунок 3А) и у

другой девочки с менее прогрессирующим РС (рисунок 3Б).

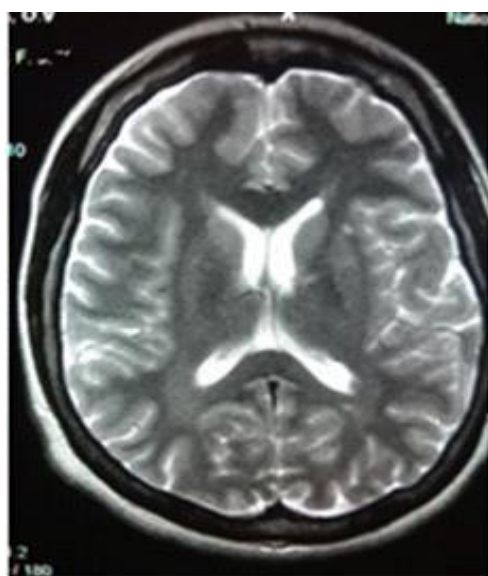


A

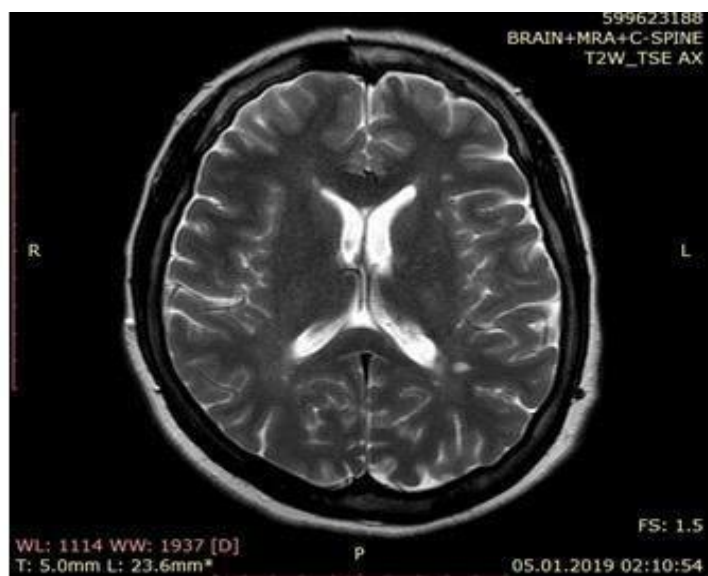


B

Рисунок 3 - МРТ после клинического дебюта 14-летней девочки с удвоенным аллелем DR*15 (гомозигота) с T2-активным поражением спинного мозга (А) и активным поражением Gd⁺ на МРТ головного мозга (Б)



A



B

Рисунок 4 - МРТ головного мозга 2015 г. – дебют РС у 17-летней девочки (DR*04 и DR*07 гена DRB1) (А), увеличение количества и объема перивентрикулярных поражений на МРТ 2019 г., но со сравнительно медленным прогрессированием (Б)

3.2.2 Клиническая характеристика детей с лейкоэнцефалитом

Из семи детей с лейкоэнцефалитом у четырёх был диагностирован энцефалит Шильдера, у двоих – энцефалит Расмуссена, и у одного – мультифазный диссеминированный энцефаломиелит (таблица 4). Возраст на момент начала заболевания варьировал от 3 до 12 лет, среднее значение составило $8 \pm 4,2$ года.

Таблица 4 – Клиническая характеристика детей с лейкоэнцефалитом

Клинические симптомы	Начало заболевания, количество детей (%)	Через 2-4 года, количество детей (%)
Гипертермия	7 из 7 (100%)	2 из 7 (28,6%)
Сонливость	7 из 7 (100%)	1 из 7 (14,3%)
Головная боль	5 из 7 (71,4%)	1 из 7 (14,3%)
Эпилептические припадки	3 из 7 (42,9%)	2 из 7 (28,6%)
Тетрапарез	1 из 7 (14,3%)	1 из 7 (14,3%)
Гемипарез	1 из 7 (14,3%)	1 из 7 (14,3%)
Диффузная гипотония	2 из 7 (28,6%)	2 из 7 (28,6%)
Гиперкинезы	2 из 7 (28,6%)	2 из 7 (28,6%)

Все дети с лейкоэнцефалитом имели выраженную гипертермию и сонливость. У пяти детей (71,4%) наблюдались головная боль и эпизодическая рвота, у трёх (42,9%) – судорожные припадки (таблица 3). Один мальчик, заболевший в возрасте 3 лет, имел перенесённую коревую инфекцию в 6 месяцев; он скончался через 2,5 года в связи с прогрессированием заболевания, что указывает на вероятный подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ). У одной девочки 4-х лет заболевание развилось после укуса клеща, при этом у неё выявлялись антитела IgG к тогавирусу; пациентка умерла через 3 года.

У двух мальчиков в анамнезе отмечалась перинатальная персистирующая цитомегаловирусная инфекция, после чего, начиная с 5-летнего возраста, у них развился лейкоэнцефалит. Остальные трое детей на момент дебюта болезни были старше 10 лет и перенесли вирусные инфекции верхних дыхательных путей за 2–4 недели до появления первых симптомов. Данные наблюдения подтверждают, что у детей с лейкоэнцефалитом важную роль играют как врождённые инфекционные факторы (например, перинатальная ЦМВ-инфекция), так и острые вирусные инфекции, способствующие развитию воспалительных демиелинизирующих процессов. Клиническая картина характеризуется сочетанием энцефалопатии, судорог, когнитивных и моторных нарушений, что требует тщательной дифференциальной диагностики с другими детскими нейроинфекциями и аутоиммунными энцефалитами.

Всем детям проводилась иммуномодулирующая терапия с использованием внутривенных иммуноглобулинов IgG и метилпреднизолонa с интервалом 2–3 месяца (таблица 5). Образцы сыворотки исследовались на присутствие антител к MOG и AQP4 методом анализа на живых клетках, что позволяет выявлять как серопозитивные, так и серонегативные формы заболеваний.

Магнитно-резонансная томография головного мозга показала наличие T2-

активных очагов у всех пациентов, однако гадолиний-позитивные очаги не были зарегистрированы. В течение 4-летнего периода наблюдения у одного ребёнка развилась симптоматическая эпилепсия, у трёх отмечались симптомы хронической усталости, а двое пациентов скончались. Клиническая картина у детей с оптико-невритом Девика (ЗСОНМ) характеризовалась выраженным снижением остроты зрения, что сопровождалось достоверным уменьшением толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) ($p = 0,01$), отражающим нейродегенеративное повреждение. Помимо этого, наблюдалось нарастание неврологического дефицита, включавшее парапарез, эпилептические судороги и задержку мочеиспускания. Данные наблюдения подчёркивают тяжёлое течение ЗСОНМ у детей и демонстрируют необходимость ранней агрессивной иммунотерапии, направленной на предотвращение необратимого поражения зрительного и спинального анализатора. Измерение толщины СНВС с помощью оптической когерентной томографии может служить чувствительным биомаркером прогрессирующего нейродегенеративного процесса и оценки эффективности терапии.

3.2.3 Клиническая характеристика детей с оптиконевромиелитом Девика

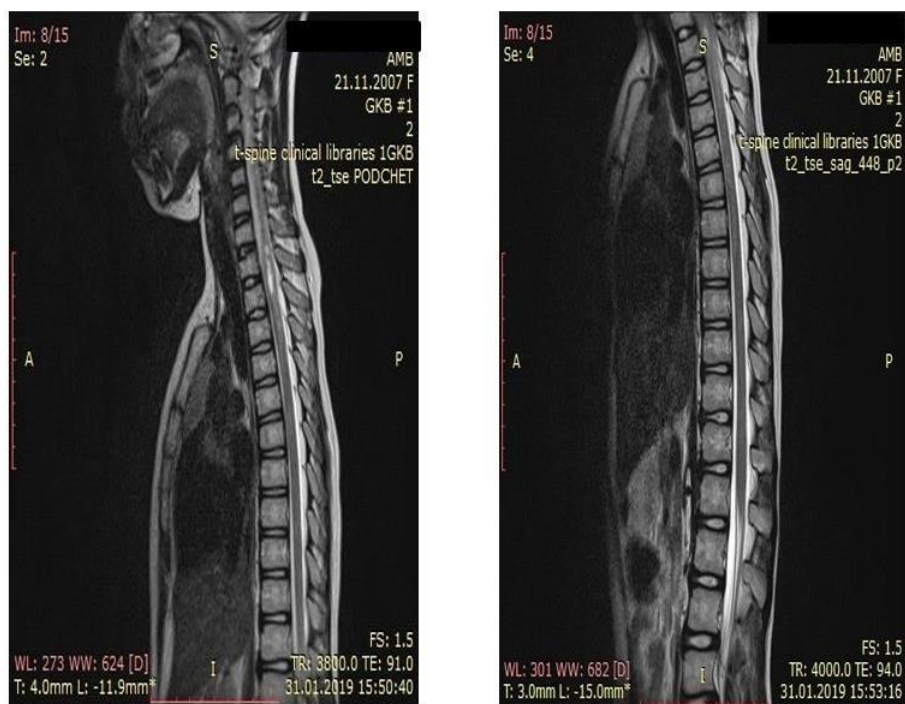
У 6 детей диагноз ЗСОНМ был подтвержден наличием в сыворотке крови.

Аутоантител к AQP-4, которые, определяли в разведении сыворотки. Положительным эталоном является разведение более 1:10, поэтому здесь максимальный уровень составил 1:160, минимальный - 1:20 (таблица 5). В течение года, а также через 2-3 года у всех детей, кроме одного, отмечалось снижение уровня аутоантител, но уровень анти-AQP-4 не достигал нормального уровня (<1:10). Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Антитела к аквапорину-4 у детей с ОНМ

Возраст дебюта	Пол	Антитело к аквапорину 4 (нормальное разведение сыворотки <1:10)		
		В начале заболевания	через 1 год	через 2-3 года
12	девочка	< 1:160	< 1:80	< 1:20
10	девочка	< 1:80	< 1:40	< 1:80
11	девочка	< 1:80	< 1:40	< 1:40
11	девочка	< 1:80	< 1:40	< 1:40
9	мальчик	< 1:80	< 1:80	< 1:20
9	девочка	< 1:80	< 1:40	< 1:40

На МРТ позвоночника у детей с ЗСОНМ выявлена продольно-поперечная шейная и грудная демиелинизация позвоночника. На рисунке 5 (А, Б) представлена динамика МРТ позвоночника девочки Ж. Б. 2007 г.р., с прогрессирующей потерей зрения и атрофией спинного мозга и выраженным парапарезом с недержанием мочи на фоне ОНМ аутоиммунно-некротического процесса (рисунок 5).



a)



b)

Рисунок 5 - МРТ спинного мозга, девочка 12 лет с ЗСОНМ Девика и воспалительным очагом на уровне С8-Th1, 2 в 2019 г. при дебюте НМО (а), МРТ спинного мозга, та же девочка с нейромиелитом Девика, воспалительное поражение на уровне Th1-Th12 и выраженная атрофия на уровне Th1-Th4 в 2020 г. (1 год 10 мес после дебюта ЗСОНМ) (б)

3.2.4 Генотипирование локусов HLA

Результаты генотипирования по генам локусов HLA у 21 ребенка с РС (17 девочек и 4 мальчика) представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Клиническая характеристика детей с ЗСОНМ

Клинические характеристики	Возраст начала заболевания	через 2-4 года	p-значение
Показатель EDS S (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, $M \pm m$)	$2,7 \pm 2,1$	$4,2 \pm 2,1$	0,01
Потеря поля зрения (в % от нормального объема зрения)	центр, 30%	центр, 67%	
	Справа, 34%	Справа, 71%	
Средняя толщина общая (мкм) СНВС	центр, $84,4 \pm 34,2$	центр, $69,2 \pm 26,2$	0,01
	Справа 76,8 $\pm$ 40,9	Справа 71,0 $\pm$ 38,0	0,01
Гемипарез	3 из 6	3 из 6	
Парапарез	2 из 6	3 из 6	
Эпилептические припадки	-	1 из 6	
Задержка мочеиспускания	-	1 из 6	
Изменения настроения	1 из 6	3 из 6	
Когнитивная дисфункция	1 из 6	2 из 6	

3.2.5 Иммуногенетическое исследование пациентов

Эпидемиологические исследования в мире показали, что генетические факторы в первую очередь ответственны за существенное увеличение частоты заболевания, наблюдаемого у родственников больных людей, а систематические попытки идентифицировать сцепление в мультиплексных семьях подтвердили, что вариации в пределах главного комплекса гистосовместимости оказывают наибольшее индивидуальное влияние на риск. Полногеномные ассоциативные исследования умеренной мощности (GWAS) позволили идентифицировать более 20 дополнительных локусов риска и показали, что множественные варианты, оказывающие умеренное индивидуальное воздействие, играют ключевую роль в восприимчивости к заболеванию. Большая часть генетической архитектуры, лежащей в основе восприимчивости к заболеванию, еще предстоит определить, и ожидается, что потребуется анализ размеров выборки, превышающих количество, доступное в настоящее время для отдельных исследовательских групп. В совместном GWAS с участием 9772 случаев европейского происхождения, собранных 23 исследовательскими группами, работающими в 15 разных странах, мы воспроизвели почти все ранее предложенные ассоциации и идентифицировали по крайней мере еще 29 новых локусов восприимчивости.

В Казахстане имеются ограниченные данные о распространенности нейроиммунных нарушений у детей. Одно исследование показало, что общая распространенность РС у детей составляет примерно 10,1 на 100 000 человек.

Соотношение мужчин и женщин составляло 1:2,5 [16,р. 85]. Панель DR-гена помогает верифицировать диагноз РС и родственных состояний, особенно у детей и в случаях, когда доступ к иммунологическим методам диагностики ограничен (например, определение олигоклональных полос в спинномозговой жидкости и другие специфические тесты), особое значение приобретает генетическое обследование [129,р. 31-32].

На данном этапе проведено иммуногенетическое исследование педиатрических пациентов с целью выявления возможной связи между вариантами генов в регионе главного комплекса гистосовместимости (HLA) и предрасположенностью к рассеянному склерозу или другим нейроиммунным расстройствам у детей казахстанской популяции. Результаты иммуногенетического анализа позволяют выявить ассоциации HLA-DR генов с повышенным риском развития ювенильного рассеянного склероза, что отражает предикторы заболевания в казахской популяции [129,р. 31-32].

Изучение полиморфизмов HLA может помочь в прогнозировании течения заболевания и выборе оптимальной стратегии терапии. Результаты генотипирования представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Генотипирование локусов HLA у детей с РС

Порядковый номер пациента	Возраст начала заболевания	Пол	Аллель DRB1		Аллель DQA1		Аллель DQB1	
1.	12	М	10	15	01:01	01:02	05:01	06:02-8
2.	14	М	09	14	03:01	01:01	03:03	05:03
3.	16	Д	15	15	01:02	01:02	06:02-8	06:02-8
4.	13	Д	15	15	01:02	01:02	06:02-8	06:02-8
5.	17	Д	04	07	02:01	03:01	02	04:01/04:02
6.	16	Д	13	15	01:02	01:03	06:02-8	06:02-8
7.	16	Д	12	15	01:02	05:01	03:01	06:02-8
8.	17	Д	03	15	05:01	01:02	02	06:02-8
9.	14	Д	13	15	01:02	01:02	06:02-8	06:02-8
10.	18	Д	03	11	05:01	05:01	02	03:01
11.	14	Д	09	15	03:01	01:02	03:03	06:02-8
12.	15	Д	04	15	03:01	01:03	03:02	06:01
13.	17	Д	10	15	01:01	01:02	05:01	06:02-8
14.	18	М	03	11	05:01	05:01	02	03:01
15.	11	Д	11	15	05:01	01:02	03:01	06:02-8
16.	13	Д	07	15	02:01	01:02	02	06:02-8
17.	12	Д	15	15	01:02	01:02	06:02-8	06:02-8
18.	11	Д	09	15	03:01	01:02	03:03	06:02-8
19.	14	М	07	15	01:03	02:01	02	06:01
20.	14	Д	09	15	03:01	01:02	03:03	06:02-8
21.	15	Д	08	15	04:01	04:01	04:01/04:02	06:02-8

Такой подход позволяет определить генетические маркеры риска и потенциально использовать их в качестве дополнительного инструмента ранней диагностики, особенно в случаях, когда иммунологические тесты недоступны или дают сомнительные результаты.

Для оценки вклада этнических особенностей в формирование генетической предрасположенности к заболеваниям спектра рассеянного склероза был проведён анализ распределения аллелей HLA класса II у детей казахской популяции. Полученные данные сопоставлялись с показателями здоровой популяции с целью определения ассоциации отдельных аллелей с риском развития заболевания. Дополнительно был рассчитан относительный риск (RR) и проведён статистический анализ значимости различий (χ^2 , p-value). Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Генотипирование локусов HLA у детей заболеваний спектра РС казахской популяции

Казахи	Возраст	Пол	DRB1		DQA1		DQB1	
12	14	мальчик	9	14	03:01	01:01	03:03	05:03
	16	девочка	12	15	01:02	05:01	03:01	06:02-8
	14	девочка	13	15	01:02	01:02	06:02-8	06:02-8
	18	девочка	3	11	05:01	05:01	2	03:01
	14	девочка	9	15	03:01	01:02	03:03	06:02-8
	17	девочка	10	15	01:01	01:02	05:01	06:02-8
	13	девочка	7	15	02:01	01:02	2	06:02-8
	11	девочка	9	15	03:01	01:02	03:03	06:02-8
	14	мальчик	7	5	01:03	02:01	2	06:01
	14	девочка	9	15	03:01	01:02	03:03	06:02-8
	15	девочка	8	15	04:01	04:01	04:01/04:02	06:02-8
	4	мальчик	4	15	01:02	03:01	03:02	06:02-8
	3	девочка	15(02)	16(02)	01:02	01:02	06:02-8	05:02/4
	5	девочка	11(05)	15(02)	05:01	01:02	03:01	06:02-8
	7	девочка	9	11	03:01	05:01	03:02	03:03
	6	девочка	12	16	01:02	05:01	03:01	05:02/05:04

Количество аллелей равно удвоенному числу пациентов (2n)

Таблица 9 - Аллель 15* DRB1

есть	нет
11	21
20	294
χ^2	27,9
p	0,000016
RR	7,7

Т.е. относительный риск РС в казахской популяции у детей с наличием аллеля 15 гена DRB1 превышает риск без наличия такового в 7,7 раз (RR=7,7).

С целью сравнительного анализа генетической предрасположенности к заболеваниям спектра рассеянного склероза в различных этнических группах было проведено генотипирование локусов HLA класса II у детей русской популяции. Анализ включал оценку частоты встречаемости аллелей, а также определение их ассоциации с риском развития заболевания по сравнению со здоровой популяцией. Рассчитанные показатели относительного риска и статистической значимости позволили выявить значимые генетические маркеры. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 10 - Генотипирование локусов HLA у детей заболеваний спектра РС в русской популяции

	Возраст	Пол	DRB1		DQA1		DQB1	
R1	12	девочка	10	15	01:01	01:02	05:01	06:02-8
R3	16	девочка	15	15	01:02	01:02	06:02-8	06:02-8
R4	13	девочка	15	15	01:02	01:02	06:02-8	06:02-8
R5	17	девочка	4	7	02:01	03:01	2	04:01/04:02
R6	16	девочка	13	15	01:02	01:03	06:02-8	06:02-8
R8	17	девочка	3	15	05:01	01:02	2	06:02-8
R12	15	девочка	4	15	03:01	01:03	03:02	06:01
R14	18	мальчик	3	11	05:01	05:01	2	03:01
R15	11	девочка	11	15	05:01	01:02	03:01	06:02-8
R17	12	девочка	15	15	01:02	01:02	06:02-8	06:02-8
5	4	мальчик	8	15	01:02	04:01	04:01/04:02	06:02-8
6	5	девочка	3	10	0,34792	01:01	2	05:01

Таблица 11 - Аллель 15* DRB1

есть	нет
12	24
38	232
χ^2	20
p	0,00008
RR	6,1

Т.е. относительный риск РС в Казахстане в русской популяции у детей с наличием аллеля 15 гена DRB1 превышает риск без наличия такового в 6,1 раз (RR=6,1) (рисунок 6).

По оси Y на рисунке представлены конкретные аллели гена DRB1, а по оси X - процент населения, у которого выявлен соответствующий генотип (рисунок 6).

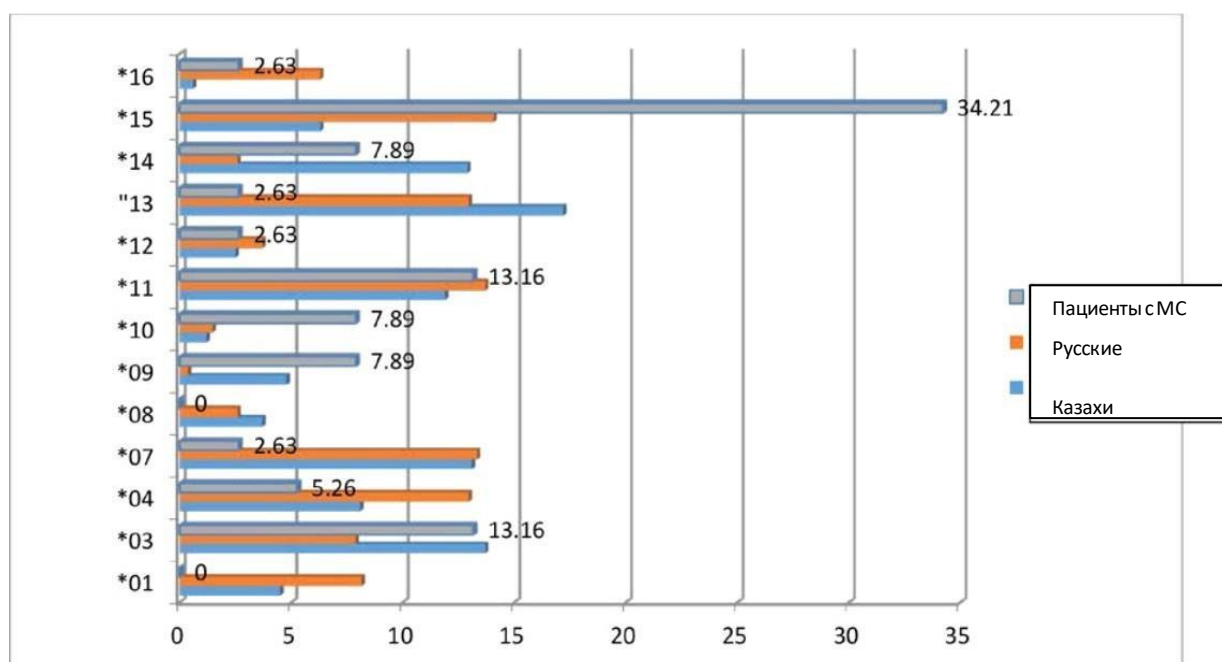


Рисунок 6 - Результаты генотипирования локусов DRB1 у пациентов и их сравнительный анализ с нормативными данными казахской и русской популяций

Анализ показал, что у пациентов с нейроиммунными расстройствами, ассоциированными с рассеянным склерозом, наблюдается несбалансированное сцепление аллеля DRB115 с другими связанными генами, что отражает его повышенную частоту в исследуемой группе по сравнению с контрольными популяциями. Эти данные подтверждают роль DRB115 как одного из ключевых генетических факторов предрасположенности к РС в казахстанской педиатрической популяции.

Этиология рассеянного склероза до сих пор неясна, но самая последняя рабочая модель патогенеза заболевания предполагает взаимодействие между генетическими факторами и факторами окружающей среды, необходимое для проявления рассеянного склероза. За заметным исключением главного комплекса гистосовместимости, идентичность генетических детерминант рассеянного склероза оставалась неясной на протяжении десятилетий. На сегодняшний день после ряда скринингов GWAS в европейских популяциях было обнаружено 110 вариантов риска рассеянного склероза за пределами локуса МНС. В будущем потребуются функциональные исследования для определения биологических путей и клеточной активности, связанных с этими вариантами.

Дети с DR15 (13 гетерозигот и 3 гомозиготы) были преимущественно женского пола (15 из 16 носителей аллеля). Средний возраст дебюта заболевания у обследованных детей был несколько ниже по сравнению с подростками старшего возраста (14,1 года против 16,2 года), что отражено в таблице 8. Тем не менее, эта разница не достигала статистической значимости ($p > 0,05$). У трёх гомозиготных русских девочек заболевание проявилось в возрасте 11, 12 и 16

лет, что указывает на возможное влияние генетического фона на возраст начала расстройства. Они показали классическое течение рассеянного склероза с прогрессированием по шкале EDSS и отчетливыми особенностями МРТ (рисунок 1-3).

С целью оценки влияния аллеля HLA-DRB1*15 на клинические и демографические характеристики детей с рассеянным склерозом был проведен сравнительный анализ пациентов в зависимости от наличия данного генетического маркера. Рассматривались различия по полу и возрасту дебюта заболевания, а также оценивалась статистическая значимость выявленных различий. Такой подход позволил определить возможную роль аллеля HLA-DRB1*15 в формировании клинко-эпидемиологических особенностей заболевания. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Генотипические характеристики детей с РС

Признак	Аллель HLA-DR15	Другие аллели
Количество мальчиков	1	3
Количество девочек	15	2
Средний возраст (лет)	14,1±2	16,2±2,05
p-значение (возраст)	0,045	
p-значение (пол)	0,046	

Результаты генотипирования по генам локусов HLA у 7 детей с лейкоэнцефалитом (2 девочки и 5 мальчиков) представлены в табл. 11. Гены гаплотипа HLA-DR15 выявлены у 3 из 7 детей и у 4 из 14 аллелей (28,6%) (RR=5,88, $\chi^2 = 9,74$, $p = 0,01$ по сравнению с русской национальностью). Аллель DRB1*16 обнаружен у двух детей (14,3%) (RR = 26, $\chi^2 = 20,7$, $p = 0,01$ по сравнению с казахской национальностью) (таблица 13).

Таблица 13 – Генотипирование локусов HLA у детей с лейкоэнцефалитом

Порядковый номер пациента	Пол	Аллель DRB1		Аллель DQA1		Аллель DQB1	
1	М	04	15	01:02	3:01	3:02	06:02-8
2	Д	15(02)	16(02)	01:02	01:02	06:02-8	05:02/4
3	Д	11(05)	15(02)	05:01	01:02	03:01	06:02-8
4	Д	09	11	03:01	5:01	3:02	3:03
5	М	8	15	1:02	4:01	04:01/04:02	06:02-8
6	Д	03	10	0:501	01:01	02	05:01
7	Д	12	16	1:02	5:01	3:01	05:02/05:04

Главный генный комплекс гистосовместимости человека расположен на хромосоме 6. Гаплотип DR15 включает гены человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) классов I и II. В нашем исследовании данный гаплотип был выявлен только у одного гетерозиготного ребенка (16,7%), что соответствовало относительному риску (RR) 2,94 при $\chi^2 = 1,02$ и не достигало статистической

значимости по сравнению с казахской популяционной нормой ($p = 0,3$) (таблица 11).

Как известно, гены HLA класса II кодируют молекулы HLA-DR, которые играют ключевую роль в презентации антигенов CD4⁺ Т-лимфоцитам и формировании иммунного ответа, что имеет особое значение при аутоиммунных нейродемиелинизирующих заболеваниях, и HLA-DQ, которые высоко полиморфны и в сочетании со многими другими локусами, не относящимися к HLA, в геноме способствуют наибольшему генетическому риску для обоих типов диабета и целиакии.

При генотипировании локусов HLA у детей с ОНМ аллель DRB1*14 присутствовал у 66% детей с ОНМ ($RR = 3,38$, $\chi^2 = 4,09$, $p = 0,05$ по сравнению со здоровыми казахами) (таблица 14).

Таблица 14 – Генотипирование локусов HLA у детей с ОНМ

Порядковый номер пациента	Пол	Аллель DRB1		Аллель DQA1		Аллель DQB1	
1	Д	08	12	04:01	06:01	03:01	04:01/04:02
2	Д	01	13	01:01	01:02	05:01	06:02-8
3	Д	11	14	03:01	05:01	03:01	03:01
4	Д	14	14	01:01	01:01	05:03	05:02/4
5	Д	03	14	01:01	05:01	02	05:02/05:04
6	М	09	15	01:02	03:01	03:03	06:02-8

В данном исследовании нами было показано, что дети с группой РС характеризовались рецидивирующе-ремиттирующим течением РС с прогрессированием EDSS от $1,62 \pm 0,6$ до $2,05 \pm 0,71$ через 2-4 года после дебюта. Первоначально около 90% из них были диагностированы с ОДЭМ, как описано в исследованиях других авторов [13, р. 145]. Наиболее выраженными синдромами в дебюте были неврит зрительного нерва (80,9%) и мозжечковая атаксия (61,9%), которые были частично обратимы.

По локусам HLA в качестве комплекса сцепления преобладал гаплотип DRB1*15 ~DQA1*01:02~ DQB1*06:02. Эта закономерность выявлена у 20 (47,6%) из 42 DR-аллелей и у 16 (76,2%) пациентов основной группы. Для сравнения, в нормальной казахской популяции этот гаплотип встречался у 6,3% исследованных DR-аллелей, у русской нормальной – у 14,07%. В нашей когорте детей относительный риск (RR) развития РС был в 13,4 раза выше у казахов и в 5,6 раз выше у русских. Носителями гаплотипов DRB1*15

~DQA1*01:02~DQB1*06:02 были в основном женщины (15 из 16) и характеризовались более молодым возрастом дебюта ($14,1 \pm 2$ против $16,2 \pm 2,05$ лет), 7, 61 – 63, как и в литературе [10, р. 901]. В предыдущих исследованиях гаплотипы DRB1*15, DQA1*01:02 и DQB1*06:02 были обнаружены в 32,2% анализируемых аллелей [64, р. 175]. Эта разница (47,6% против 32,2%) связана с набором данных (количество зарегистрированных пациентов). В предыдущем исследовании все дети с нейроиммунным расстройством были объединены

вместе, рассеянный склероз и родственные заболевания. В этом исследовании мы проанализировали пациентов в соответствии с их точными клиническими диагнозами.

Другие многочисленные исследования показали, что гаплотип DRB1*15~DQA1*01:02~DQB1*06:02 очень часто встречается при РС [5,р. 22]. Однако у афро-бразильских детей с РС самая сильная ассоциация наблюдалась с DQB1*06:02, а не с DRB1*15 [65,р. 102]. Некоторые авторы предположили, что эти гаплотипы не предсказывают клиническое течение РС [4,р. 121].

Тем не менее, мы описали, что наличие DRB1*15 негативно влияло на последующее наблюдение за РС, как описано другими авторами, особенно в отношении худших изменений МРТ головного мозга [66,р. 854]. Различные критерии диагностики РС, такие как исследования ЦСЖ и оптическая когерентная томография, в Казахстане имеют ограниченный доступ. Генетические исследования генов ГКГС класса II помогают верифицировать диагноз заболеваний спектра РС, что хорошо соответствует результатам других групп исследования РС, а также помогают оценить риски и оценить течение заболеваний с повышенной точностью.

У детей с лейкоэнцефалитом наличие гаплотипа DRB1*15~DQA1*01:02~DQB1*06:02 выявлено у 28,6% при RR=5,88. В японском исследовании поствирусной острой некротизирующей энцефалопатии аллели DRB1*09:01 и DQB1*03:03 встречались примерно в два раза чаще, чем в контроле [38,р. 20]. Таким образом, в нашем исследовании поствирусный лейкоэнцефалит типа Расмуссена по иммунному механизму был ближе к РС.

Дети с ЗСОНМ характеризовались снижением зрения и неврологическим дефицитом, в том числе спастическими гемипарезами и параспарезами. Генотипический анализ показал высокое присутствие DRB1*14 (наблюдается у 66% детей с ЗСОНМ с RR = 3,38), этот аллель уже был ассоциирован с системным васкулитом у японских пациентов [69,р. 515]. У арабов-мусульман из Израиля лица с ЗСОНМ против AQP4 характеризовались высоким присутствием DQB1*04:02 и DRB1*10 [70,р. 101]. У испанских пациентов с ЗСОНМ была ассоциация аллеля DRB1 * 010 по сравнению с РС; кроме того, у этих пациентов была ассоциация аллеля DRB1*03 по сравнению со здоровым контролем [71,р. 357].

По имеющимся данным, ЗСОНМ генетически ближе к системным иммунным заболеваниям, чем к РС.

Таким образом, результаты исследования выявили наличие у казахстанских пациентов с рассеянным склерозом и родственными нейроиммунными состояниями гаплотипа DRB1*15~DQA1*01:02~DQB1*06:02, который может служить одним из значимых диагностических маркеров. Обнаружение аллеля DRB1*15:02 в сочетании с DQA1*01:02 и DQB1*06:02, объединённых в указанный гаплотип, подтверждает данные, полученные в ряде международных исследований по изучению ассоциаций DR-генов с предрасположенностью к РС и родственными аутоиммунными демиелинизирующими заболеваниями. Это указывают на достоверно высокую ассоциацию 7,7-кратного риска развития РС

у детей и подростков казахской национальности и 3,12-кратного риска у детей русской национальности.

Это открытие позволяет казахстанским неврологам и родителям пациентов более точно устанавливать диагноз и вовремя назначать таргетную иммуномодулирующую терапию, включая бета-интерферон, глатирамера ацетат (Капаксон) и другие препараты. На данный момент в нашей стране подобное лечение официально доступно пациентам с ЗСОНМ начиная с 18 лет. Как правило, начало терапии задерживается на 6–9 месяцев из-за бюрократических процедур. Результаты нашего исследования подчёркивают необходимость как можно более раннего начала терапии у детей и подростков сразу после постановки диагноза, поскольку известно, что у пациентов с дебютом РС в детском возрасте ранние аксональные потери и уменьшение объёма мозговой ткани происходят быстро и в значительных объёмах, особенно до определённого возраста (например, к 40 годам) [5,р. 22].

Ранняя диагностика и своевременное назначение целевого лечения способствуют предотвращению дальнейшего уменьшения объёма головного мозга и снижению риска необратимых неврологических нарушений, отражаемых шкалой EDSS. В дальнейшем планируется расширение исследования за счёт включения большего числа пациентов и проведения более глубоких неврологических и иммунологических анализов, направленных на изучение рассеянного склероза и родственных аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний.

3.3 Мнение родителей о состоянии здоровья ребёнка

Для оценки восприятия родителями здоровья своего ребёнка был проведён социологический опрос с использованием специально разработанной анкеты [225,р. 55]. Метод анкетирования выбран как наиболее информативный для изучения субъективного опыта родителей и выявления факторов, влияющих на качество жизни ребёнка и эффективность терапии. Нами самостоятельно была разработана анкета (вспомогательная информация, приложение В), которая включала 39 основных пункта, касающихся демографических данных детей, давность заболевания, в частности в вопросах аллергологического статуса, заболеваемости, нарушений со стороны всех органов, проявления симптомов, частота обращений.

Объектом исследования стали родители (34 человек) больных детей с демиелинизирующим заболеванием в возрасте от 4 до 18 лет (24 девочки и 10 мальчиков), госпитализированных с демиелинизирующими расстройствами в Университетской клинике «Акса́й» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова в период с 2015 по 2021 год.

Анкетирование проводилось после получения письменного информированного согласия родителей в доверительной и комфортной обстановке. Анкеты заполнялись самостоятельно: 32 родителя – матери, 2 – отцы. Возраст участников исследования варьировал от 24 до 49 лет, средний возраст составил 38 лет.

Анкета включала 20 основных вопросов, однако при обработке данных количество анализируемых ответов по отдельным позициям различалось из-за неполноты заполнения некоторых анкет. Полученные данные позволяли включать ответы родителей из стационара в общую оценку состояния здоровья ребёнка. Для статистической обработки определяли долю ответов и ошибку выборочной доли. Достоверность различий между сравниваемыми показателями оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента, применяя онлайн-калькулятор «Медицинская статистика».

В таблице 15 представлены социально-демографические характеристики выборки, в которую вошли 34 родителя детей с демиелинизирующими заболеваниями. Возраст участников варьировался от 24 до 49 лет, средний возраст составил 38 лет. Большинство респондентов были женщинами – 32 (94,1%), и только двое (5,9%) были отцами. Среди детей преобладали девочки (24, 70,6%), а мальчиков – 10 (29,4%). Возраст детей варьировался от 4 до 18 лет. У всех детей (100%) был подтвержден диагноз демиелинизирующего заболевания.

Таблица 15 – Социально-демографические характеристики родителей (n = 34) и детей

Показатель	Значение	95% CI
Возраст родителей	38.0 ± 6.2	–
Родитель участника: Мать	32 (94,1%)	80.3–99.3
Отец	2 (5,9%)	0.7–19.7
Пол ребенка: Девочки	24 (70,6%)	52.5–84.9
Мальчики	10 (29,4%)	14.1–44.7
Возраст ребенка	11.3 ± 4.7	–

В целом, результаты ответов на вопросы анкеты распределились следующим образом. 64,7% (абс. 22) родителей отметили наличие наследственных заболеваний в семье, у остальных 35,3% отрицали их. По данным Yue Huang (2014) наследственные заболевания у детей с неврологическими расстройствами относительно часто встречаются в детском возрасте (рисунок 7).

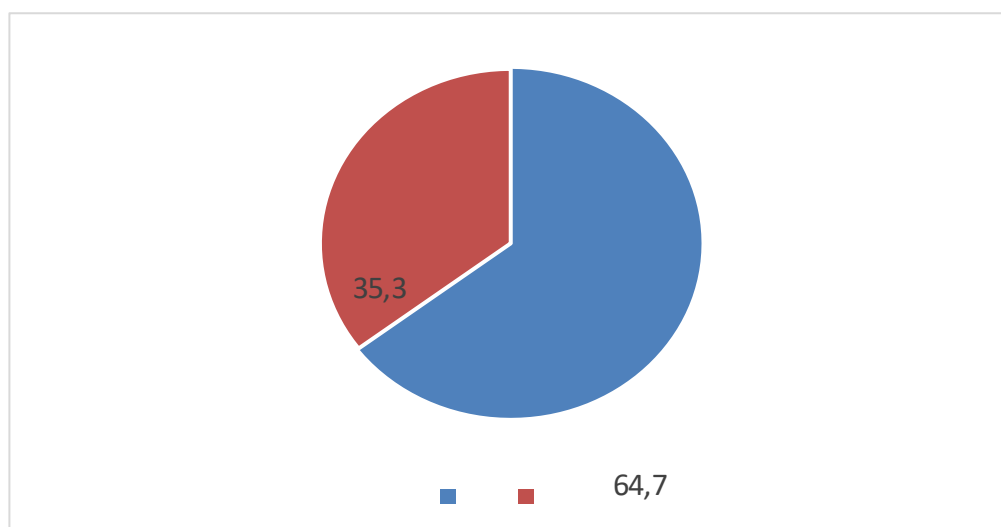


Рисунок 7 - Наличие наследственных заболеваний в семье опрошенных (%)

Основные результаты опроса родителей детей с демиелинизирующими заболеваниями представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Основные результаты опроса родителей детей с демиелинизирующими заболеваниями (n = 34)

Раздел	Показатель	Результаты	95% CI
Заболевания дыхательной системы	Часто	18 (53%)	35.0–70.0
	Редко	12 (35,3%)	20.6–53.0
	Очень редко	4 (11,7%)	3.3–27.5
История инфекционных заболеваний	Да	28 (82,4%)	69.6–95.2
	Нет	6 (17,6%)	4.8–30.4
Неврологические и соматические расстройства	Нарушение координации	12 (35,3%)	19.3–51.3
	Нарушение зрения	8 (23,5%)	10.7–41.2
	Дисфункция органов таза	2 (5,9%)	7.0–33.7
	Нарушение чувствительности	5 (14,7%)	4.9–31.1
	Нарушение речи	6 (17,6%)	0.7–19.7
Влияние симптомов на повседневную деятельность	Полное прекращение активности	4 (11,8%)	3.3–27.8
	Частичное влияние (активность продолжается)	12 (35,3%)	15.1–47.5
	Активность сохраняется	8 (23,5%)	19.3–51.3
	Значительное влияние	10 (29,4%)	10.7–41.2
Реабилитация	Один раз в год	17 (50%)	32.4–67.6
	Два раза в год	6 (17,6%)	7.0–33.7
	Постоянно	4 (11,8%)	3.3–27.8
	Никогда не получал	4 (11,8%)	3.3–27.8

Помимо множества других факторов риска осложнений респираторных заболеваний, дети с неврологическими и нервно-мышечными расстройствами подвергаются значительно более высокому риску серьезных осложнений [28]. По ответам родителей, частота респираторных заболеваний у детей с

демиелинизирующим заболеванием оказалась у более чем половины. У 53% (абс. 18) детей респираторные заболевания встречались часто, у 35,3% (абс. 12) – редко и у 11,7% (абс. 4) – очень редко (рисунок 8).

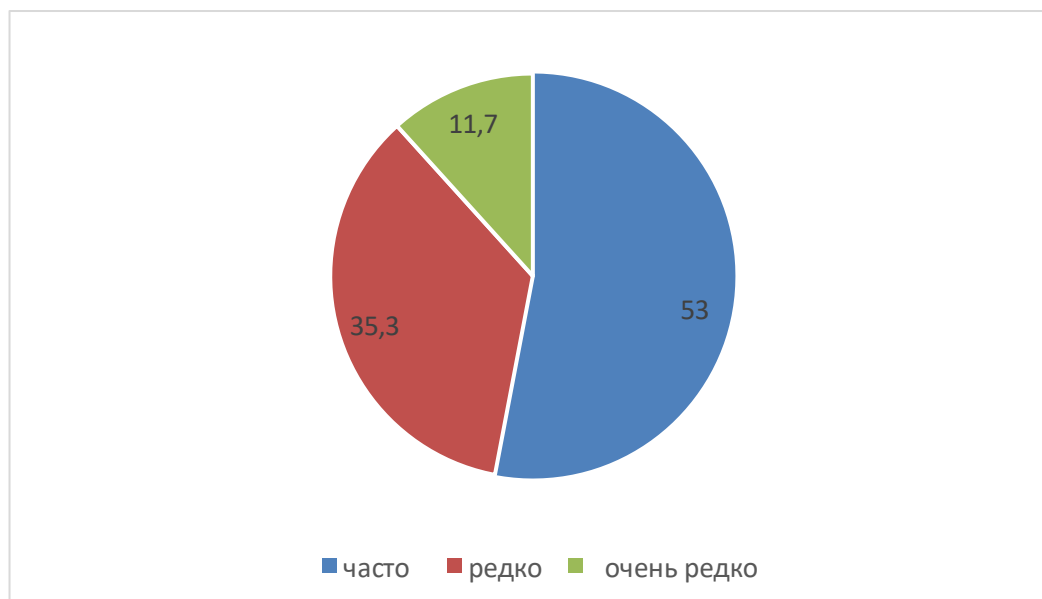


Рисунок 8 - Частота респираторных заболеваний (%)

Дети с нарушениями развития нервной системы обычно включаются в группу пациентов, нуждающихся в уходе и восприимчивых к инфекционным заболеваниям. Дети с хроническими неврологическими заболеваниями имеют сопоставимый с нормальной популяцией повышенный риск некоторых заболеваний. В частности, у них повышен риск осложнений от инфекционных заболеваний, а также более высокие показатели смертности и заболеваемости гриппом и пневмококковыми инфекциями по сравнению со здоровыми людьми. Большинство, то есть 82,4% опрошенных (абс. 28) подтвердили наличие в анамнезе детских инфекционных заболеваний. Остальные 17,6% (абс. 6) родителей отрицали их наличие (рисунок 9).

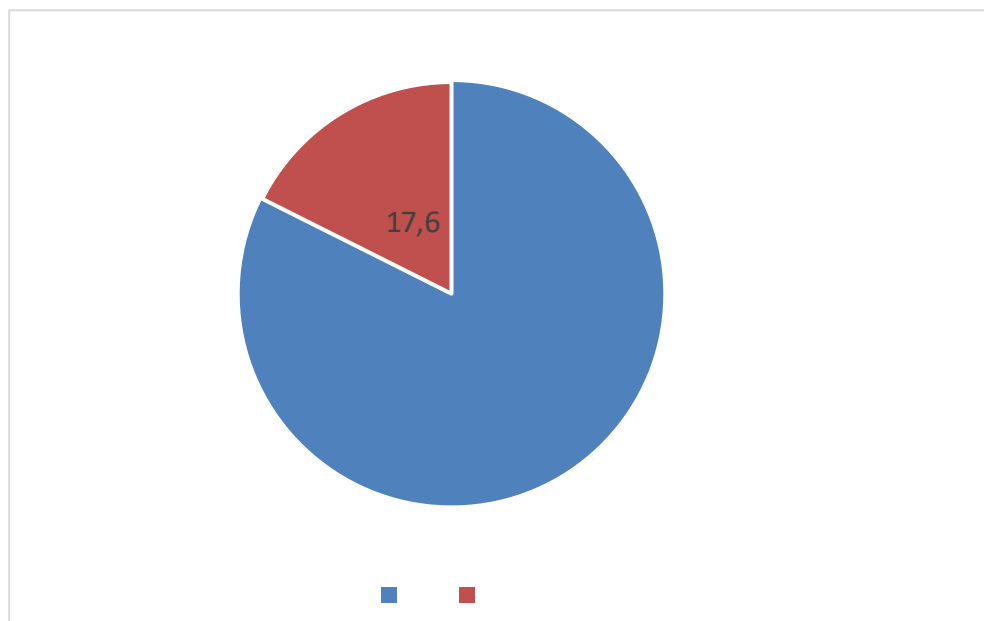


Рисунок 9 - Наличие в анамнезе детских инфекционных заболеваний (%)

Все родители отметили нарушения у ребенка со стороны разных органов тела. В частности, нарушение координации было определено у 12 пациентов (35,3%), нарушение зрения – у 8 (23,5%), нарушения функций тазовых органов – у 2 (5,9%), нарушение чувствительности у 5 (14,7%), нарушение речи у 6 (17,6%) пациентов.

На вопрос: «Имеются ли у вашего ребенка проявления болезненных состояний, связанных с данным заболеванием?», 16 (47%) респондентов отметили часто, но быстро проходящее проявления; 8 (23,5%) – иногда, быстро проходящие; у 4 (2,9%) проявления не имеются. 6 родителей (17,6%) отметили у своих детей частые или постоянные проявления болезненного состояния. Влияние этих симптомов на выполнение повседневных действий варьировало: у 4 детей (11,8%) деятельность полностью прекращалась, у 8 детей (23,5%) повседневная активность не страдала, у 12 детей (35,3%) присутствовало частичное влияние на деятельность, но она продолжалась, а у оставшихся детей влияние было значительным, и выполнение обычных дел временно приостанавливалось у 10 (34%) больных.

На вопрос: «Как Вы сами оцениваете состояние здоровья детей по всем системам органов», ответы распределились следующим образом:

По мнению родителей, перенесенные инфекции и простудные заболевания больше способствует обострению заболевания – 35,3% (абс. 12), нервное напряжение – 11,7% (абс. 4), физическая нагрузка – 5,9% (абс. 2).

Комплексная оценка состояния здоровья детей путем анкетной оценки позволил выявить потенциальные нарушения здоровья, не всегда фиксируемые при стандартном клиническом осмотре, а также определить потребность в медицинской помощи с точки зрения родителей. Результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Самостоятельная оценка состояния здоровья детей родителями

Оценка состояния здоровья:	Нет признаков заболеваний и в медицинской помощи не нуждается	Есть признаки заболевания, но в медицинской помощи не нуждается	Есть признаки заболевания и нуждается в рекомендациях врача	Есть признаки заболевания и нуждается в дополнительном медицинском исследовании и лечении
системы органов дыхания вашего ребенка		+		
уха, горла и носа у вашего ребенка		+		
органов зрения вашего ребенка				+
сердечно-сосудистой системы вашего ребенка			+	
нервной и психической деятельности вашего ребенка				+
эндокринной системы вашего ребенка			+	
кожных покровов вашего ребенка	+			
органов пищеварения вашего ребенка		+		
мочеполовой системы вашего ребенка	+			
костно-мышечной системы вашего ребенка			+	
признаки аллергии			+	

По мнению родителей, триггерами обострений у детей могут быть различные факторы: смена климата не отмечалась ни одним респондентом (0%), прием лекарственных и иных препаратов зафиксирован у 2,8% родителей (1 ребенок), переохлаждение - у 5,9% (2 ребенка), несоблюдение рекомендаций врача - у 26,5% (9 детей). Остальные 11,8% родителей (4 человека) затруднились ответить на этот вопрос.

Половина опрошенных родителей (50%) отметила, что их дети проходят лечебно-оздоровительные и восстановительные (реабилитационные) процедуры в медицинских организациях один раз в год для поддержания нормального функционирования организма и восстановления после обострений. У 17,6% детей такие процедуры проводятся дважды в год, а 11,8% проходят их постоянно по назначению врача. К сожалению, 11,8% детей, со слов родителей, не получают совсем данный вид процедур (рисунок 10).

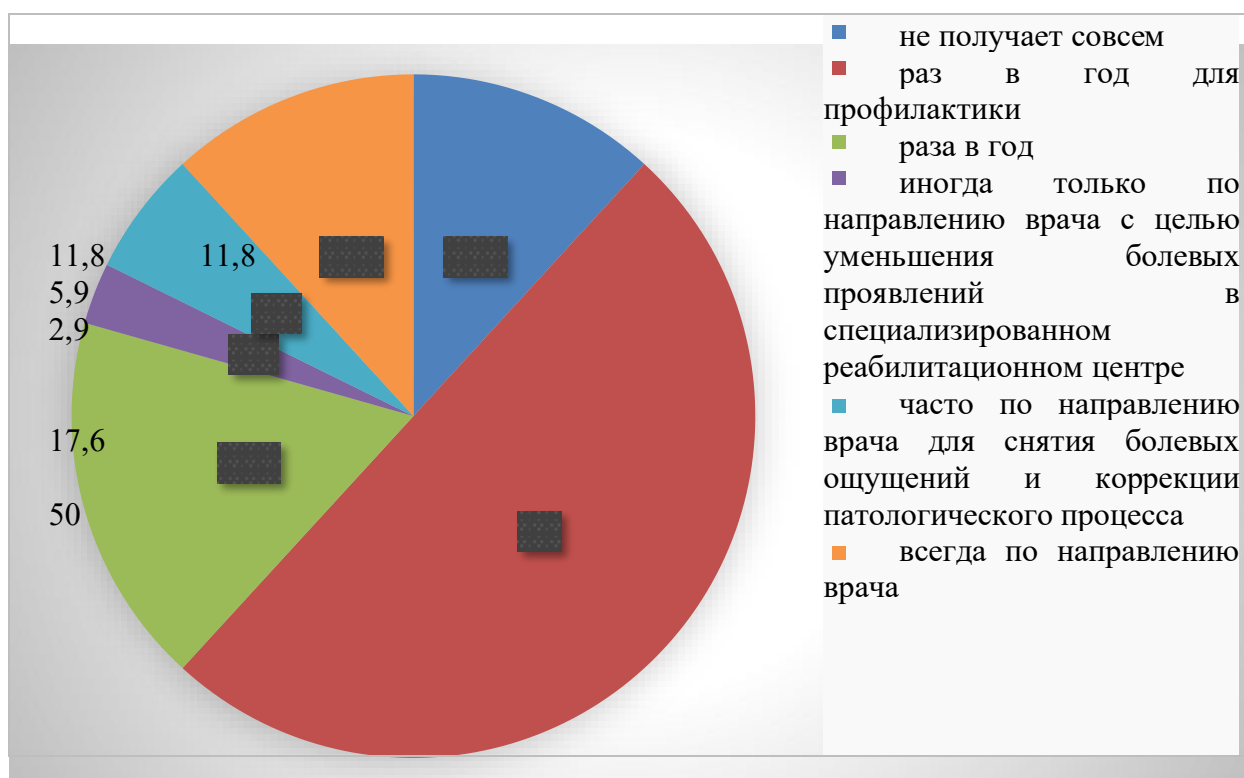


Рисунок 10 - Частота получения лечебно-оздоровительные и восстановительные (реабилитационные) процедуры в медицинских организациях

Таким образом, по данным опроса видно, что в большинстве случаев – 64,7% (абс. 22), родители отмечали наличие наследственных заболеваний в семье. Частота респираторных заболеваний была зафиксирована у более половины детей 53% (абс. 18). Начало формы

82,4% опрошенных (абс. 28) подтвердили наличие в анамнезе детских инфекционных заболеваний. Все родители отметили нарушения у ребенка со стороны разных органов тела, нарушение координации было определено у 12 пациентов (35,3%), нарушение зрения – у 8 (23,5%), нарушения функций тазовых органов – у 2 (5,9%), нарушение чувствительности у 5 (14,7%), нарушение речи у 6 (17,6%) пациентов.

Далее нами был проведен анализ взаимосвязи между клиническими характеристиками детей и сообщениями их родителей о функциональных ограничениях. Согласно данным, наличие в анамнезе инфекционных заболеваний статистически значимо связано с функциональными ограничениями. Среди детей с инфекциями ограничение повседневной активности наблюдалось в 92,9% случаев, по сравнению с 66,7% среди детей без инфекций (ОР = 3,1; 95% ДИ: 1,2–7,9; $p = 0,021$). В таблице 16 представлены результаты анализа.

Количество неврологических симптомов также оказалось значимым прогностическим фактором. Среди детей с двумя и более симптомами ограничение активности было зафиксировано в 91,7% случаев, по сравнению с

63,6% детей с одним или без симптомов (OR = 4,5; 95% ДИ: 1,1–18,2; p = 0,047). Это указывает на сильную взаимосвязь между полисимптомами и тяжестью функциональных нарушений (таблица 18).

Таблица 18 – Взаимосвязь между клиническими факторами и ограничением активности

Активность	Ограничивающий фактор (%)	OR	95% CI	p-value
Наличие инфекции	26/28 (92.9%)	3.1	1.2–7.9	0.021
≥2 неврологических симптомов	22/24 (91.7%)	4.5	1.1–18.2	0.047
Наследственность	20/22 (90.9%)	1.7	0.14–21.7	0.41

Наличие семейного анамнеза различных заболеваний показало лишь тенденцию к увеличению риска ограничения активности (OR = 1,7; 95% ДИ: 0,14–21,7; p = 0,41), однако полученные различия не достигли статистической значимости, что, вероятно, связано с небольшим размером выборки и широкой вариабельностью ДИ.

В таблице 19 представлено распределение факторов, которые родители связывали с обострениями демиелинизирующих заболеваний у своих детей.

Таблица 19 – Факторы, связанные с обострениями (n = 34)

Триггеры	n (%)	95% CI
Инфекции	12 (35.3%)	19.7–52.8
Несоблюдение рекомендаций	9 (26.5%)	12.9–44.4
Переохлаждение	2 (5.9%)	0.7–19.7
Применение лекарственных препаратов	1 (2.8%)	0.1–14.5
Изменение климата	4 (11.8%)	3.3–27.8

Наиболее часто упоминаемым триггером были перенесенные инфекционные заболевания, на которые указали 35,3% респондентов (95% ДИ: 19,7–52,8). Эта цифра значительно превышает долю других факторов. Она согласуется с клиническими данными, указывающими на роль респираторных и вирусных инфекций в активации иммунопатологических процессов у детей с демиелинизацией.

Вторым по распространенности фактором было несоблюдение медицинских рекомендаций, которое родители связывали с обострениями в 26,5% случаев (95% ДИ: 12,9–44,4). Эта цифра отражает важность режима лечения, соблюдения предписаний и регулярного мониторинга для поддержания стабильного течения заболевания. Такие факторы, как переохлаждение (5,9%; 95% ДИ: 0,7–19,7) и прием лекарств (2,8%; 95% ДИ: 0,1–14,5), отмечались значительно реже. Это указывает на ограниченную роль неспецифических внешних факторов по сравнению с инфекциями и соблюдением режима лечения.

11,8% родителей (95% ДИ: 3,3–27,8) не смогли определить потенциальные провоцирующие обстоятельства, что подчеркивает сложность оценки факторов обострения в семейной среде и возможное влияние скрытых или неосознанных детерминантов.

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

Важным выводом является высокая распространенность неврологических и соматических симптомов, о которых сообщают родители. Нарушения координации (35,3%), зрения (23,5%), речи (17,6%) и сенсорных функций (14,7%) соответствуют мультисистемному поражению, описанному при детских демиелинизирующих заболеваниях, в частности при рассеянном склерозе, ОДЭМ и клинически изолированных синдромах [4, р. 121]. Известно, что такие симптомы значительно влияют на функциональное состояние и успеваемость в детском возрасте [3, р. 263]. Тот факт, что более 80% детей в этом исследовании испытывают ограничения в повседневной деятельности, подчеркивает существенное влияние демиелинизации на качество жизни.

Данное исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов.

Во-первых, выборка была получена методом целенаправленной выборки и состоит только из родителей детей, госпитализированных в одном третичном центре, что ограничивает возможность обобщения результатов на более широкую популяцию.

Во-вторых, размер выборки, хотя и достаточен для качественного и описательного анализа, ограничивает возможность статистического вывода и выявления различий в подгруппах.

В-третьих, все данные основаны на самоотчетах и могут быть подвержены влиянию искажений памяти или родительской интерпретации симптомов. В-четвертых, исследование не включало клинические показатели, такие как результаты MPT, частота рецидивов или баллы по шкале инвалидности (например, EDSS), которые позволили бы установить корреляцию между восприятием родителей и объективными характеристиками заболевания. В-пятых, триггеры были описаны субъективно и не были подтверждены клиническими записями. Наконец, поперечное исследование не позволяет оценить временные изменения или долгосрочные результаты.

Несмотря на эти ограничения, исследование имеет ряд важных последствий для клинической практики и планирования здравоохранения. Необходимость структурированного обучения родителей: важная роль инфекций как воспринимаемых триггеров подчеркивает важность консультирования семей по вопросам профилактики инфекций, вакцинации и соблюдения рекомендаций по лечению.

Необходимо расширить доступ к реабилитации. Неравный доступ и отсутствие реабилитации для некоторых детей подчеркивают необходимость стандартизированных, справедливых путей реабилитации, включая региональные центры и модели телереабилитации.

Высокая вариативность в проявлении симптомов подчеркивает необходимость укрепления путей ранней диагностики – повышения квалификации педиатров и неврологов, а также своевременного доступа к нейровизуализации и иммунологическим исследованиям.

Функциональные ограничения и частые симптомы указывают на значительную нагрузку на лиц, осуществляющих уход, что усиливает необходимость семейного консультирования, психологической поддержки и социальных услуг.

3.4 Экспертная оценка организации диагностики и маршрутизации детей с заболеваниями спектра рассеянного склероза

Исследование было направлено на изучение существующей системы диагностики и маршрутизации детей с подозрением на демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы, выявление ключевых организационных, клиничко-диагностических и межуровневых барьеров, а также разработку предложений по оптимизации маршрута пациента на основе экспертной оценки. Методологически работа была выполнена в формате качественного исследования с элементами описательного количественного анализа [220,р. 1229].

Исследование проводилось в мае 2024 года на базе педиатрических подразделений государственных амбулаторно-поликлинических организаций и частных медицинских организаций города Алматы. В качестве объекта исследования рассматривалась система маршрутизации детей с подозрением на демиелинизирующие заболевания, а предметом исследования выступали организационные и диагностические барьеры, возникающие на этапах первичного обращения, специализированной консультации, нейровизуализации и генетической диагностики.

Для получения экспертной информации по выявлению узких мест в процессе оказания медицинской помощи использовалась целенаправленная выборка, соответствующая дизайну качественного исследования. В исследование были включены 22 специалиста, непосредственно участвующие в выявлении, диагностике, направлении и последующем ведении детей с подозрением на демиелинизирующие заболевания. В состав экспертной группы вошли 8 педиатров, 8 детских неврологов, 4 специалиста по магнитно-резонансной томографии и 2 врача-генетика. Формирование выборки осуществлялось по принципу профессиональной релевантности, то есть в исследование включались те специалисты, которые в реальной клинической практике принимают решения на различных этапах маршрута пациента и обладают опытом столкновения с диагностическими задержками, трудностями интерпретации симптомов и ограничениями доступности высокоспециализированных методов обследования.

Сбор данных проводился методом полуструктурированного интервью. Для этого предварительно был разработан тематический гайд, включающий ключевые блоки вопросов, посвященные последовательности маршрута пациента, срокам направления на разных уровнях медицинской помощи,

типичным причинам диагностических задержек, доступности МРТ и генетических исследований, особенностям взаимодействия между педиатрами, неврологами, радиологами и генетиками, а также факторам, влияющим на своевременность направления детей в специализированные или национальные референсные центры.

Интервью проводились с использованием предварительно разработанного руководства по темам, включающего вопросы об этапах направления пациента, типичных задержках, взаимодействии между уровнями, доступности диагностики и факторах, влияющих на своевременное направление. Интервью были записаны, расшифрованы и проанализированы с использованием тематического контент-анализа. Кодирование проводили два независимых исследователя, а разногласия разрешались путем консенсуса. Основные категории были сгруппированы в блоки: первичная медицинская помощь, диагностика (МРТ и генетика), специализированный уровень, система направления и коммуникация.

По результатам тематического анализа все выявленные проблемы были сгруппированы в несколько основных блоков: первичное звено, диагностический этап, специализированный неврологический уровень, генетическая диагностика, организационные механизмы маршрутизации и межпрофессиональная коммуникация.

Статистическая обработка данных проводилась в два этапа. На первом этапе была выполнена описательная статистика: для количественных показателей были рассчитаны медиана и межквартильный размах (МКР), а для категориальных показателей – абсолютные и относительные частоты. Наряду с качественным анализом высказываний в исследовании применялся элемент количественного описательного анализа. Для этого по каждому тематическому блоку подсчитывалась частота упоминания той или иной проблемы участниками исследования. В отношении количественных показателей использовались описательные статистики: для количественных переменных планировалось определение медианы и межквартильного размаха, а для категориальных переменных - расчет абсолютных и относительных частот.

На основании полуструктурированных интервью с 22 специалистами (8 педиатрами, 8 детскими неврологами, 4 специалистами по МРТ и 2 медицинскими генетиками) были выявлены системные узкие места на всех ключевых этапах оказания медицинской помощи пациентам с подозрением на демиелинизирующие и лейкодистрофические заболевания.

Как показано в таблице 18, на уровне первичной медицинской помощи большинство педиатров (79%) отметили недостаточную осведомленность о демиелинизирующей патологии, что приводит к частым ошибочным диагнозам, наиболее распространенными из которых являются энцефалит и посттравматические изменения. Более половины респондентов сообщили о трудностях в интерпретации ранних неврологических симптомов, что приводит к задержкам в направлении к специалистам (таблица 20).

Таблица 20 – Основные барьеры на пути к получению медицинской помощи детям с подозрением на демиелинизирующие заболевания, согласно данным полуструктурированных интервью (n = 22)

Этап маршрута	Барьеры	Процент участников, упомянувших проблему	Типичные проявления	Примеры ответов участников
1	2	3	4	5
Первичная медицинская помощь (педиатр)	Недостаточная осведомленность о дифференциальной диагностике	6 из 8 педиатров (75%)	Отсутствие ранних симптомов; задержка направления к специалистам	«Детей часто лечат как страдающих энцефалитом или травмой, пока не становится очевидно, что это демиелинизация».
	Ошибочные диагнозы	5 из 8 (62,5%)	Неправильная интерпретация неврологических расстройств	«Почти у всех диагностируют сосудистые заболевания или инфекцию».
Доступ к МРТ	Длительное время ожидания обследования	18 из 22 (82%)	Время ожидания от 2 до 6 недель, особенно в регионах	«Даже пациенты, нуждающиеся в срочной помощи, ждут неделями».
	Отсутствие стандартизированного протокола МРТ	15 из 22 (68%)	Различные схемы лечения, неполные анализы	«МРТ нужно переделать, потому что не было проведено FLAIR или DWI-исследование».
	Различная интерпретация изображений	13 из 22 (59%)	Ошибки в интерпретации возрастных изменений	«Не все радиологи уверены в своих знаниях по детской МРТ».
Доступ к специалистам	Недостаток опыта работы с редкими дифференциальными диагнозами	6 из 8 неврологов (75%)	Поздние консультации, неспособность распознать атипичные случаи	«В регионах мало кто сталкивался с лейкодистрофиями, поэтому они в растерянности».
	Задержки с направлением в спец. центр	4 из 8 (50%)	Ожидание «динамики», слишком поздние направления к специалистам	«Нам нужны четкие критерии для немедленного направления пациентов в специализированные центры».

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5
Генетическая диагностика	Низкая доступность генетического тестирования	16 из 22 (73%)	Направление в частные лаборатории; высокие затраты	«Генетическое обследование — это роскошь; многие семьи не могут себе этого позволить».
	Позднее генетическое подтверждение диагноза	15 из 22 (68%)	Подтверждение диагноза через месяцы или годы	«Ребенок ходит по кругу, пока не сделают генетическое обследование».
Системные проблемы	Отсутствие триггеров для стандартизированного подхода	18 из 22 (82%)	Отсутствие четких «начальных точек» для направления к специалистам	«Я бы хотел иметь контрольный список того, что требует срочного направления».

Все участники сообщили о проблемах с доступом к МРТ на диагностическом этапе. Время ожидания МРТ в несколько недель было отмечено в 83% интервью, особенно в региональных центрах. Шестьдесят семь процентов специалистов указали на отсутствие стандартизированного протокола МРТ для выявления предполагаемых демиелинизирующих заболеваний, что приводит к непостоянству качества обследования и снижает диагностическую ценность первичных исследований. Врачи, проводящие МРТ, также подтвердили различия в уровне своей подготовки в интерпретации возрастных изменений на нейровизуализационных изображениях.

Среди детских неврологов 75% отметили недостаточный опыт в лечении редких демиелинизирующих и наследственных заболеваний, особенно в региональных центрах. Половина участников опроса указала на задержку направления пациентов в национальные референтные центры, что затягивает диагностический процесс и ограничивает возможности раннего вмешательства.

Отсутствие генетической диагностики является критическим узким местом: как генетики, так и 73% врачей других специальностей отметили крайне низкую доступность молекулярно-генетического тестирования. Пациенты часто получают генетическое подтверждение диагноза через месяцы или годы после начала симптомов, что особенно проблематично при подозрении на наследственные лейкодистрофии.

Всесторонний анализ показал, что ключевыми факторами, приводящими к задержкам в диагностике, являются низкая осведомленность о демиелинизирующих заболеваниях в первичном звене здравоохранения, отсутствие стандартизированных протоколов МРТ, различный уровень квалификации региональных неврологов и ограниченная доступность генетического тестирования. Эти факторы создают длительный и фрагментированный путь пациента и требуют системной стандартизации маршрутов.

В результате интервью, мы выявили системные барьеры, которые затягивают диагностический процесс для детей с подозрением на демиелинизирующие заболевания: низкий уровень подозрения на уровне первичной медицинской помощи, отсутствие стандартизированных протоколов МРТ и шаблонов отчетов, вариативность квалификации региональных неврологов и ограниченная доступность генетической диагностики.

Эти результаты согласуются с международными обзорами, показывающими, что задержки в диагностике и направлении детей в специализированные центры остаются распространенным явлением даже в развитых странах. Во многих когортах отмечается высокий уровень поздних направлений и широкий диапазон времени от начала симптомов до постановки диагноза, что ухудшает результаты лечения и задерживает начало таргетной терапии [8, р. 1385]. Аналогичные задержки в диагностике были отмечены в международных когортах детей с рассеянным склерозом, где позднее выявление и фрагментированные диагностические пути остаются распространенными проблемами.

4 РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ РС У ДЕТЕЙ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Рассеянный склероз (РС), манифестирующий в педиатрическом возрасте, может привести к значительному уровню инвалидности в более раннем возрасте, чем рассеянный склероз у взрослых.

Известно, что этиология рассеянного склероза в детском возрасте является многофакторной, включающей сложное взаимодействие между генетическими и экологическими факторами риска. Идея изучения воздействия в раннем возрасте и факторов риска РС для определения более ранних целенаправленных вмешательств против этих детерминант риска для предотвращения заболевания является важной концепцией в этой области.

Наиболее широко изученные и наиболее вероятные модифицируемые детерминанты риска, связанные с РС у детей, включают факторы риска окружающей среды, такие как воздействие вируса Эпштейна-Барр (EBV), низкий уровень 25-(ОН) гидроксивитамина D в сыворотке крови / малое воздействие солнца, диета и изменения микробиом в кишечнике, ожирение и воздействие курения сигарет и других раздражителей легких. Кроме того, роль перинатальных факторов риска в риске рассеянного склероза все еще оценивается.

Клинические особенности, трудности в диагностике, нейровизуализационные проявления, терапевтические возможности и ход патофизиологических исследований при рассеянном склерозе с началом в детском и подростковом возрасте были основаны на многих новых данных, полученных за последние 7 лет. Национальные программы в нескольких странах, совместные исследовательские усилия и созданная международная группа по изучению рассеянного склероза у детей направлена на пересмотр клинических диагностических критериев, определение признаков рассеянного склероза с учётом возраста дебюта заболевания и разработку адаптированных рекомендаций по терапии детского РС. В ряде крупных когортных исследований изучались относительные риски, обусловленные генетическими предрасположенностями и факторами внешней среды, влияющие на возникновение РС у детей.

Особое внимание уделялось характеристике МРТ-изменений, включая качественный анализ распределения очагов демиелинизации и оценку их значимости для диагностики РС согласно существующим критериям. Количественные исследования оценили общую нагрузку поражения и влияние заболевания на глобальный и региональный объем мозга. Гуморальные и клеточные анализы выявили антитела против миелина, белков калиевых каналов и профили Т-клеток, которые поддерживают репертуар Т-клеток, подобный взрослому, и клеточную реактивность против миелина у детей с рассеянным склерозом.

Также, безопасность и эффективность стандартной терапии первой линии в педиатрической популяции рассеянного склероза в настоящее время

оцениваются более подробно, и были предложены согласованные взгляды на будущее проведение и осуществимость испытаний 3 фазы для новых лекарств.

По результатам исследования нами был разработан комплексный алгоритм диагностики рассеянного склероза у детей в казахской популяции [226,р. 318].

Следует отметить, что клинический протокол диагностики и лечения рассеянного склероза в Республике Казахстан обновлен в 2022 году.

Клинические диагностические критерии.

Ремиттирующее течение болезни наблюдается более чем у 97% пациентов с дебютом рассеянного склероза в возрасте до 18 лет. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз очень редко встречается у детей и подростков и всегда требует обширной оценки для альтернативных диагнозов. В исследовании клинических проявлений в зависимости от возраста начала заболевания у детей младше 11 лет чаще проявлялись полифокальные проявления, имеют приступы, поражающие ствол мозга, или двигательные нарушения, и, как правило, имеют более тяжелые острые нарушения, чем у пожилых пациентов.

Сообщалось о высокой частоте рецидивов в первые несколько лет после начала заболевания. Годовая частота рецидивов на пятом году болезни была снижена (0,79, диапазон 0–4 у детей, впервые обратившихся в возрасте до 11 лет). Казахстанский клинический протокол диагностики и лечения РС у детей имеет критерии оценки клинических картин – шкала функциональных систем по Куртцке (J. Kurtzke). Наиболее популярным и широко используемым инструментом является Расширенная шкала статуса инвалидности (EDSS) Куртцке [2,р. 3291]. EDSS - это шкала оценки функциональных систем центральной нервной системы, управляемая врачом. EDSS используется для описания прогрессирования заболевания у пациентов с РС и для оценки эффективности терапевтических вмешательств в клинических испытаниях. Он состоит из порядковой рейтинговой системы от 0 (нормальный неврологический статус) до 10 (смерть от РС) с шагом 0,5 (при достижении EDSS 1).

Точная диагностика неврита зрительного нерва при госпитализации играет ключевую роль в своевременном начале терапии у пациентов с рассеянным склерозом, расстройствами спектра оптико-спинального миелита или заболеваниями, ассоциированными с антителами к миелиновым олигодендроцитарным гликопротеинам. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что неврит зрительного нерва чаще всего развивается на фоне различных состояний, не связанных с рассеянным склерозом. Причины, течение и тактика лечения неврита зрительного нерва во многом зависят от географического региона, доступности медицинской помощи и этнических особенностей пациента.

Диагностические подходы базируются на клинических признаках, позволяющих заподозрить возможный неврит зрительного нерва. Дополнительные параклинические методы, включая МРТ головного мозга, орбит и сетчатки, а также определение специфических антител и других белковых биомаркеров, позволяют уточнить диагноз конкретного типа

оптического неврита. Эти методы могут применяться ретроспективно к архивным образцам и историческим визуализациям, что обеспечивает перспективу для последующих валидационных исследований.

Использование таких критериев снижает риск ошибочной диагностики, позволяет более точно оценить течение заболевания, способствует планированию клинических исследований и помогает врачам принимать обоснованные решения о необходимости долгосрочной фармакотерапии, учитывая индивидуальные особенности поражения зрительного нерва.

Рассеянный склероз с началом в детском возрасте связан с более длительным периодом между первым приступом и физической инвалидностью (оценка EDSS) по сравнению с рассеянным склерозом у взрослых, хотя биологический возраст наступления инвалидности у пациентов с дебютом в детском возрасте примерно на 10 лет раньше.

Инструментальные диагностические критерии.

Нейровизуализация с более высокой специфичностью и пространственным разрешением позволяет гораздо точнее определить локализацию поражений и значительно улучшает диагностику неврологических расстройств.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является ключевым инструментальным методом диагностики рассеянного склероза, включая его проявления в педиатрической популяции. Считается, что степень патологического поражения мозга при первом клиническом эпизоде у детей, дебютирующих с РС, обычно ниже, чем у взрослых пациентов с аналогичным заболеванием, из-за молодого возраста многих детей с рассеянным склерозом и связанных с возрастом врожденных ограничений во времени для накопления субклинических поражений на МРТ.

Однако количественный анализ объемов поражения T2 у пациентов с рассеянным склерозом с дебютом в любом возрасте, полученных на ранних стадиях заболевания и сопоставимых по длительности болезни, показало схожие объемы T2-гиперинтенсивных очагов. При этом у детей наблюдались более выраженные T1-гипоинтенсивные поражения, особенно в инфратенториальных структурах. Эти данные МРТ коррелируют с высокой частотой проявлений поражения ствола мозга, характерной для педиатрического РС.

Руководства по магнитно-резонансной томографии при рассеянном склерозе 2015 г. и рекомендации Консорциума центров рассеянного склероза 2016 г. по использованию МРТ в диагностике и мониторинге рассеянного склероза сделали важный шаг на пути к надлежащему использованию МРТ в повседневной клинической практике. С момента их обнародования произошел значительный прогресс в знаниях, включая пересмотр диагностических критериев Макдональда в 2017 году, новые опасения по поводу безопасности внутривенного введения контрастных веществ на основе гадолиния и значение МРТ спинного мозга для диагностики, прогностических целей и мониторинга. Эти разработки были учтены в обновленном клиническом протоколе диагностики и лечения пациентов с рассеянным склерозом в Республике Казахстан.

Редакция клинического протокола в области использования МРТ для пациентов с рассеянным склерозом объединяет рекомендации исследовательской группы по магнитно-резонансной томографии при рассеянном склерозе, Консорциума центров рассеянного склероза и Североамериканского кооператива по визуализации при рассеянном склерозе, а также позволяет продемонстрировать результаты исследований в клинической практике и улучшить использование МРТ для диагностики, прогноза и мониторинга детей с рассеянным склерозом.

Нами рекомендуется внести изменения в протоколы получения МРТ, например, подчеркнув ценность восстановления трехмерной инверсии с ослаблением жидкости в качестве основной последовательности импульсов головного мозга, чтобы повысить точность диагностики и способность идентифицировать новые поражения для мониторинга эффективности лечения, и мы предоставляем рекомендации для разумных использований контрастных веществ на основе гадолиния для конкретных клинических целей. Дополнительно мы предлагаем рекомендации на применение МРТ у больных рассеянным склерозом в детском возрасте, во время беременности и в послеродовом периоде (таблица 21).

Таблица 21 – МРТ-признаки рассеянного склероза у детей и его имитаторов

Заболевания	Частые показатели МРТ	Общие особенности МРТ	Особенности альтернативных диагнозов
1	2	3	4
Рассеянный склероз	Более одного перивентрикулярного поражения T2	Юкстакортикальные поражения	Отсутствие поражений T2 на исходном уровне
	Перивентрикулярные поражения, ориентированные перпендикулярно мозолистому телу	Поражения ствола мозга или мозжечка	Неспособность задокументировать нарастание поражения T2
	Более одного гипоинтенсивного поражения T1	Низкий общий объем мозга	Менингеальный гадолиний-положительный
	Гадолиний-положительные гадолиний-отрицательные поражения		Видимые поражения коры на T2 при 1,5 или 3T
	Низкий объем таламуса		Очаговая потеря объема коры
Острый рассеянный энцефаломиелит	Менее двух перивентрикулярных поражений	Диффузные нечеткие мультифокальные двусторонние поражения	Усиление всех поражений

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4
	Отсутствие неконтрастных гипоинтенсивных T1 очагов	Продольно-распространенный поперечный миелит (при вовлечении спинного мозга)	
Оптический нейромиелит	Продольно-распространенный поперечный миелит	Диффузные нечеткие поражения головного мозга	Отсутствие поражения зрительного нерва или спинного мозга с течением времени
	Поражение длинных зрительных нервов	Опухолевидные поражения	Наличие единственного четко очерченного поражения
	Диэнцефальные поражения	Хиазмальные поражения	Очаговые поражения спинного мозга
	Периакведуктальные поражения		
Хроническая рецидивирующая воспалительная нейропатия зрительного нерва	Отсутствие поражения головного или спинного мозга	Гадолиний-положительные поражения зрительного нерва	Обширные поражения зрительного нерва
	Одностороннее или двустороннее поражение зрительного нерва	Хиазмальные поражения	Лактат для магнитно-резонансной спектроскопии
Васкулит ЦНС	Менингеальный положительный гадолиний	Мультифокальные поражения T2	Отсутствие корковых поражений
	Очаговые поражения коры T2	Неврит зрительного нерва и поражения спинного мозга	
	Поражения на магнитно-резонансной ангиографии	Нормальная или почти нормальная МРТ головного мозга	
	Ангиографические признаки сосудистых бусин		

Лабораторные исследования. Генетическое исследование.

Наибольший вклад в генетический риск рассеянного склероза как у детей, так и у взрослых вносят специфические гаплотипы аллеля HLA-DR главного комплекса гистосовместимости (МНС), с меньшим вкладом нескольких однонуклеотидных полиморфизмов в генах, которые в основном влияют на иммунную функцию. В исследовании, оценивавшем частоту аллеля HLA-DRB1*15 у 64 детей с рассеянным склерозом, 206 детей с монофазным приобретенным демиелинизирующим синдромом и 196 детей контрольной группы, у детей с по крайней мере одним аллелем DRB1*15 чаще

диагностировали рассеянный склероз (отношение шансов 2,7, $p < 0,001$). Связь между рассеянным склерозом у детей, вирусными инфекциями и HLA- DR15*01 также была зарегистрирована в когорте пациентов из США.

В нашем исследовании DRB1*15 и ассоциированные с ним гены наиболее распространены в группе пациентов с заболеваниями, ассоциированными с РС. Так, наличие гаплотипа DRB1*15~DQA1*01:02~DQB1*06:02 показывает высокий относительный риск (ОР) развития РС у казахов.

Наши данные показали, что у девочек-подростков наличие гомозигот по аллелю DRB1*15, а также комбинация одного аллеля DRB1*15 с DRB1*03, ассоциировалось с более агрессивным течением «классического» РС.

Дополнительные анализы крови

Несколько когортных исследований выявили дефицит витамина D как фактор, способствующий риску развития рассеянного склероза у детей, и показали взаимосвязь между концентрацией витамина D и частотой рецидивов. Повышенный риск рассеянного склероза также был связан с подростковым ожирением, связь, которая может быть сбита с толку тем фактом, что ожирение также связано с низким содержанием витамина D в сыворотке крови.

Однако в многонациональном исследовании среди взрослых с участием 1830 пациентов и 2015 человек из контрольной группы низкие концентрации витамина D были связаны с повышенным риском развития рассеянного склероза у людей с подростковым ожирением в анамнезе (определяемым как индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м² в возрасте 20 лет).

Наличие 2 или более различных основных клинических характеристик (например, диссеминация в пространстве, затрагивающая различные нейроанатомические области), а также наличие других вспомогательных характеристик МРТ, усиливают диагностическую специфичность.

По крайней мере, одно из клинических явлений должно быть одной из 3 наиболее распространенных клинических характеристик заболеваний спектра оптиконейромиелита: неврит зрительного нерва, поперечный миелит (дополнительное требование: LETM-МРТ-поражение) или клинический синдром area postrema (дополнительное требование: ассоциированное медуллярное МРТ-поражение).

Две обязательные основные характеристики могут возникать при одном клиническом приступе (например, классический синдром Девика с одновременным невритом зрительного нерва и острым миелитом с продольно-распространенным поперечным миелитом) или при множественных приступах.

Анализ крови полезен для оценки системных воспалительных изменений, аутоантител, связанных с системными аутоиммунными заболеваниями, дефицита витамина B12, маркеров инфекции, повышенного уровня лактата из-за метаболических состояний и употребления рекреационных наркотиков. Скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, количество лейкоцитов и количество тромбоцитов могут быть нормальными.

Комплексный анализ показал, что ключевыми факторами, приводящими к задержкам в диагностике, являются низкая осведомленность о демиелинизирующих заболеваниях в первичном звене здравоохранения,

отсутствие стандартизированных протоколов МРТ, разный уровень квалификации региональных неврологов и ограниченная доступность генетического тестирования.

Эти факторы создают длительный и фрагментированный путь пациента и требуют системной стандартизации маршрутов.

На основе выявленных барьеров, частотного анализа и сравнительного анализа групп специалистов был разработан комплексный алгоритм диагностики рассеянного склероза в казахской популяции (рисунок 10).

Предложенный комплекс раннего выявления заболевания и своевременного назначения целевой терапии позволяют замедлить или предотвратить дальнейшую потерю мозговой ткани и необратимые изменения по шкале EDSS. В будущем планируется расширение исследования с включением большего числа пациентов, а также проведение углубленных неврологических и иммунологических анализов при рассеянном склерозе и сопутствующих расстройствах (таблица 22).

Комплексный алгоритм диагностики РС у детей в Казахстане с учетом HLA профиля.

Таблица 22 – Разработанный алгоритм диагностики РС у детей

Этап	Компоненты	Методы/инструменты	Особые уточнения
1	2	3	4
Сбор анамнеза	Семейный анамнез, возраст начала болезни	Опрос	Семейные случаи РС
Оценка клинической картины	Первые симптомы: зрительные нарушения, сенсорные, двигательные, ретробульбарный неврит, парестезии	Неврологический осмотр, EDSS Идентификация клинически изолированного синдрома (CIS)	Учитывать возможные атипичные дебюты
МРТ исследование	Очаги демиелинизационного накопления контраста	МРТ головного и спинного мозга	Контроль за динамикой и количественная оценка очагов
Генетический анализ	HLA DRB1, DQA1, DQB1, анализ сцепленных гаплотипов	ПЦР в реальном времени	Учет высокого уровня сцепления DRB1*15 ~ DQB1*06 у казахской популяций
Исключение других заболеваний	ЗСОНМ, MOGAD, васкулиты, инфекции	AQP4-IgG, MOG-IgG, ANA	ЗСОНМ чаще в Азии — критична дифференциация
Комплексная интерпретация	Интеграция всех данных	Мультидисциплинарный консилиум	Сравнение с критериями McDonald и локальными особенностями

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4
Оценка риска прогрессирования	HLA-профиль, количество очагов, уровень NfL	Шкалы риска	Потенциал для создания национального регистра РС
Персонализированное лечение и мониторинг	Модуляторы иммунного ответа	Учет HLA-статуса и биомаркеров	Возможность таргетной терапии по генетическому профилю

Разработанный алгоритм диагностики рассеянного склероза (РС) у детей представляет собой многоэтапный комплекс, включающий оценку клинических, инструментальных и лабораторных данных, направленный на раннее выявление заболевания и предотвращение его прогрессирования. Алгоритм включает следующие компоненты:

Анамнез и неврологический статус. Сбор данных о наследственной предрасположенности, предыдущих неврологических эпизодах и динамике симптомов, а также оценка диссеминации симптомов в пространстве и времени. Неврологическое обследование включает выявление очаговой неврологической симптоматики, характерной для РС.

МРТ-диагностика. Использование магнитно-резонансной томографии для оценки наличия характерных для РС очагов демиелинизации в головном и спинном мозге.

Учет критериев Макдональда для подтверждения диагноза.

Нейроофтальмологические показатели (оптическая когерентная томография, ОКТ).

Измерение толщины слоя нервных волокон сетчатки и ганглиозного слоя клеток для выявления субклинических поражений зрительного нерва, часто встречающихся при РС.

Генотипирование локусов HLA.

Анализ генетических маркеров (например, HLA-DRB1*15:01), ассоциированных с повышенным риском развития РС, что позволяет определить предрасположенность к заболеванию.

Показатели серологических маркеров аутоиммунной демиелинизации. Исследование уровня антител к миелиновым белкам и других маркеров воспалительного процесса, связанных с РС, для уточнения аутоиммунной природы заболевания.

Предложенный алгоритм позволяет своевременно диагностировать РС на ранних стадиях, что критически важно для предотвращения дальнейшей потери объема головного мозга и необратимых нарушений, измеряемых по шкале инвалидизации (EDSS).

Своевременное начало таргетной терапии улучшает прогноз пациентов, снижая риск тяжелых осложнений.

Дальнейшее развитие алгоритма предполагает расширение выборки пациентов и углубленное изучение неврологических и иммунологических аспектов РС, что позволит уточнить диагностические и терапевтические подходы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования дают важное понимание особенностей демиелинизирующих заболеваний, таких как рассеянный склероз (РС), у детей казахской популяции. Анализ гаплотипов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) класса II подтвердил связь аллеля DRB1*15 с развитием РС. Это соответствует данным международных исследований, которые подтверждают ключевую роль гаплотипа DRB115:01~DQA101:02~DQB1*06:02 в патогенезе рассеянного склероза (РС).

Многочисленные исследования показали, что комбинированный гаплотип DRB1*15:01~DQA1*01:02~DQB1*06:02 предрасполагает к РС. В частности, была описана тесная связь между DRB1*15:01 и DQA1*01:02, хотя DQB1 0602 обычно связан с DRB1*15:01 [3, р. 263]. Однако у афро-бразильских пациентов с рассеянным склерозом (РС) наиболее выраженная связь была выявлена с аллелем DQB1*06:02, а не с DRB1*15:01. Большинство исследований подчеркивают, что ассоциация РС с HLA-DR генами носит преимущественно гаплотипический характер, а не зависит от отдельного аллеля. Важно отметить, что наличие HLA-DRB115 не является универсальным маркером предрасположенности к РС для всей популяции и не предсказывает клиническое течение или тяжесть заболевания в целом. Тем не менее, у детей с первым эпизодом синдрома приобретенной демиелинизации наличие одной или обеих копий DRB115 увеличивает риск последующего подтверждения диагноза РС до 37%, тогда как отсутствие такого аллеля снижает риск до 17% ($p < 0,001$).

Как и при других аутоиммунных заболеваниях, у детей с аутоиммунными неврологическими расстройствами вероятно присутствует определенная генетическая предрасположенность, локализованная в пределах главного комплекса гистосовместимости (ГКГС). Лейкоцитарный антиген человека (HLA класс II) является человеческим аналогом ГКГС и представляет собой семейство генов, кодирующих белки на поверхности клеток, которые регулируют работу иммунной системы. Эти молекулы класса II кодируются DR-генами и экспрессируются на поверхности макрофагов (микроглии в ЦНС), участвуя в презентации антигенов CD4+ Т-клеткам. Презентация аутоантигенов активирует иммунный ответ, что может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний, таких как РС и родственные состояния. DR-гены (DRB1, DQA1, DQB1 и др.) наследуются в виде сцепленного гаплотипа, причем каждый ген представлен двумя аллелями — по одному от каждого родителя.

Большинство исследований подтверждают существование ассоциации с DRB1*15:01~DQA1*01:02~DQB1*06:02 как комплексом сцепления. В крупных американских исследованиях, проведенных в педиатрических центрах по РС, было показано, что HLA-DRB*15 и DQA*02 тесно связаны с возникновением РС у детей и женским полом.

Гаплотип DRB1*15:01 не влиял на тяжесть клинического течения, но предрасполагал к хроническому ремиттирующему течению заболевания.

Другая работа показала, что аллель HLA-DRB115:01 проявляет сопоставимую ассоциацию как у подростков, так и у взрослых старше 50 лет с

рассеянным склерозом (РС), тогда как HLA-DRB1*08:01 чаще встречается у пожилых пациентов [21, р. 278]. Наличие DRB1*15:01 также связано с более выраженным диффузным поражением спинного мозга и более высокой степенью инвалидизации по шкале EDSS.

Распределение аллелей генов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) значительно различается между этническими группами, что обусловлено историко-популяционными факторами, географией, эпидемиями и другими внешними влияниями. В канадской педиатрической когорте сцепленный гаплотип DRB1*15:01~DQA101:02~DQB1*06:02 был наиболее распространен среди европейского населения и встречался реже у неевропейцев. Метаанализ девяти генотипирующих исследований в Китае выявил, что HLA-DRB1*15 ассоциирован с повышенным риском РС, однако эта связь выражена слабее, чем в европейских популяциях.

Помимо HLA-генов, на течение расстройств спектра РС влияют и другие факторы. Например, в Восточном Лондоне риск развития РС у чернокожих был на 59% ниже, а у жителей Южной Азии — на 85% ниже, по сравнению с англичанами. В целом, у азиатских групп риск РС на 80% ниже, чем у европеоидов, что подчеркивает значимость этнических и экологических факторов наряду с генетическим предрасположением. Заболеваемость РС в Японии увеличилась с 8,1 до 18,6 случаев/100 000, но все еще значительно ниже по сравнению со странами Европы, где в 2015 г. она составляла 115 случаев/100 000 населения.

Эпидемиологические данные из Казахстана указывают на общую распространенность рассеянного склероза на уровне 0.3-0.55 случаев на 100 000 человек. При этом среди европеоидов она составляет 3-5 на 100 000.

В контексте полиэтнического населения Казахстана, где значительное представительство имеют казахи и русские, такие различия подчеркивают влияние этнической принадлежности на риск развития РС, данный гаплотип демонстрирует высокую ассоциацию с развитием РС. Это особенно важно для понимания генетической предрасположенности и эпидемиологических особенностей заболевания, а также для разработки более точных диагностических критериев и индивидуализированных подходов к терапии.

Проведение исследования гена главного комплекса гистосовместимости класса II в Казахстане, где основное население представлено казахами и русскими, совместно проживающими в одинаковых географических и экологических условиях, такие данные представляют не только научный интерес, но и обладают важным практическим клиническим значением. Они помогают понять этнические различия в предрасположенности к рассеянному склерозу и позволяют оптимизировать раннюю диагностику, прогнозирование и индивидуализацию лечения пациентов в полиэтническом контексте. В настоящее время стандартные подходы к диагностике заболеваний РС включают МРТ головного и спинного мозга и дополнительные исследования. Такие исследования, как олигоклональные полосы и светлый белок нейрофиламентов в спинномозговой жидкости, а также оптическая когерентная томография в Казахстане труднодоступны.

Более того, пациенты и медицинский персонал скептически относятся к диагнозу РС. Таким образом, доказательство наличия иммуногенетической предрасположенности гена главного комплекса гистосовместимости II класса к РС дает дополнительную верификацию правильного диагноза.

Большое значение в развитии нейроиммунных заболеваний имеют многие факторы внешней среды. Это достоверно представлено многоцентровым исследованием канадского РС, где показана связь РС с гаплотипом HLA-DRB1*1501, дефицитом витамина D и перенесённой инфекцией вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Это рассматриваются как потенциальные факторы риска развития рассеянного склероза. Витамин D выполняет защитную функцию, замедляя прогрессирование заболевания за счёт модуляции экспрессии и презентации аутоантигенов HLA-DR. В Японии выявлена связь РС с ожирением, курением и особенностями питания. Современные исследования показали, что иммунопептиды, кодируемые HLA-DR15, могут имитировать структуры ВЭБ, что запускает аутоиммунный процесс. Эксперименты на «гуманизированных» мышах показали, что ключевые энцефалитогенные антигены человека, вовлечённые в РС, ассоциируются с DQB1*06:02, а не с DRB1*15:01.

Детские нейроиммунные заболевания представляют собой разнообразную группу постинфекционных, параинфекционных, воспалительных и демиелинизирующих патологий, иногда с некротическими поражениями мозга. Их патобиологические механизмы и клиническая картина крайне вариабельны. Дифференциальная диагностика включает иммуногенетический анализ, определение биомаркеров, МРТ высокого разрешения, а также ПЦР или ИФА для выявления вирусной этиологии.

К примеру, относительно доброкачественным заболеванием спектра РС является острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ). В то же время редким, но крайне тяжёлым вариантом является энцефалит Расмуссена, проявляющийся полушарным аутоиммунным воспалением, вызываемым вирусной инфекцией, с прогрессирующими судорогами и гемиатрофией поражённого полушария. Эффективного лекарственного лечения этого состояния нет; частично применяются анти-ФНО препараты (ритуксимаб) и внутривенный иммуноглобулин. Единственным доказанным методом прекращения прогрессирующих припадков остаётся субтотальная гемисферэктомия.

Распространенность и заболеваемость ОНМ в корейской когорте составляли 2,56 и 0,73 на 100 000 соответственно в 2010-2016 гг. Ранее ЗСОНМ рассматривали как вариант РС, но обнаружение специфических анти-AQ4-антител и необратимая слепота доказывали ОНМ как отдельное заболевание. Характерным диагностическим признаком для оптического нейромиелиита Девика (ЗСОНМ) является МРТ-картина продольно протяжённого поперечного миелита, которая практически никогда не встречается при рассеянном склерозе. Серологическим маркером ЗСОНМ являются антитела к аквапорину-4 (AQP4), обладающие высокой специфичностью для этого заболевания. При этом у примерно 25% пациентов выявляются антитела к миелиновому гликопротеину олигодендроцитов (MOG). Дополнительно для диагностики могут

использоваться и другие биомаркеры, включая глиальный фибриллярный кислый белок и ряд специфических белковых маркеров воспаления ЦНС.

В Казахстане имеются ограниченные данные о распространенности нейроиммунных нарушений у детей. Одно исследование показало, что общая распространенность РС у детей составляет примерно 0.3-0.55 на 100 000 человек. Соотношение мужчин и женщин составляло 1:2,5.

В нашем исследовании мы обобщили генетическую ассоциацию педиатрического РС в полиэтнической популяции. Все дети имели классический РС: у 10 пациентов был подростковый дебют заболевания РС, который в течение 11 лет трансформировался в «классический» вариант РС. У монозиготной по гаплотипу DRB1*15:01~DQA1*0102~DQB1*0602 русской девочки 14 лет наиболее быстро развивался «классический» вариант РС с 3 рецидивами в течение первого года болезни и очень выраженными МРТ и клиническая картина (оптико-спинальные поражения с так называемой «диссеминацией в пространстве и времени»). Остальные были гетерозиготами по данному гаплотипу, имели 2 рецидива в течение года и преимущественное поражение головного мозга. Таким образом, наши результаты соответствуют опубликованным данным о сцеплении аллеля DR15 с ранним началом РС, преимущественно у женщин. Это позволяет прогнозировать развитие РС в более молодом возрасте, преимущественно в женской популяции, но не влияет на течение, исходы, клинические особенности и параклинические показатели в ЦСЖ или характерные отклонения на МРТ-изображениях ЦНС.

Панель DR-гена помогает верифицировать диагноз РС и родственных состояний, особенно у детей и в случаях, когда иммунные методы недоступны в клинической практике (олигоклональные полосы в ЦСЖ и др.).

Полученные данные по нашему исследованию показали, что наличие DRB1*15 увеличивает риск РС в казахской популяции детей в 7,7 раза, что выше, чем в русской популяции (RR=6,1). Это подтверждает значимость генотипирования в клинической практике, особенно при ранней диагностике. Генетические различия между этническими группами, выявленные в исследовании, также согласуются с мировыми данными, указывающими на варьирование частоты HLA-аллелей в зависимости от этнической принадлежности и географических факторов.

У детей с дебютом рассеянного склероза (РС), который начинался с моносимптомного проявления (например, неврит зрительного нерва или парезы), отмечалась быстрая трансформация в многоочаговую лейкопатию. Это включало вовлечение различных структур центральной нервной системы, таких как головной мозг, зрительный нерв, спинной мозг, что типично для прогрессирующего течения заболевания. Подобные данные подтверждаются исследованиями крупных международных педиатрических когорт [52, р. 1031], в которых указано, что педиатрический РС часто характеризуется более агрессивным дебютом и быстрым накоплением повреждений по сравнению со взрослыми пациентами.

Проведенное нами исследование позволило выявить значимые различия в клинических проявлениях и нейровизуализационных характеристиках между

группами. Полученные результаты согласуются с данными международных исследований, которые подчеркивают важность офтальмологических методов диагностики в раннем выявлении демиелинизирующих заболеваний [41, s. 59]. В частности, истончение СНВС и папилломакулярного пучка рассматривается как ранний маркер нейродегенерации при РС. Международные исследования также отмечают, что показатели толщины СНВС могут быть использованы для мониторинга активности заболевания и оценки риска инвалидизации [9, p. 329].

Наиболее тяжелые клинические проявления отмечались у пациентов с гомозиготным гаплотипом DRB1*15. Это коррелировало с более тяжелым течением заболевания, частыми рецидивами и быстрым развитием инвалидизации. В исследованиях, проведенных в Северной Америке [20, p. 17] и Европе [17, p. 6], установлено, что наличие гаплотипа DRB1*15:01~DQA1*01:02~DQB1*06:02 связано с большей частотой обострений и худшим функциональным исходом, что совпадает с результатами настоящего исследования. Например, в педиатрических когортных исследованиях в Канаде и США было показано, что дети с данным гаплотипом имеют более выраженное поражение спинного мозга и большую склонность к ремиттирующему течению РС.

Иммуногенетические и серологические маркеры, как антитела к MOG в диагностике ювенильного РС является важным дополнением к стандартным методам. Уровни аутоантител позволяют улучшить точность постановки диагноза, особенно в случаях, когда традиционные методы исследования, такие как выявление олигоклональных полос или нейроофтальмологические исследования, недоступны.

Патогенетические механизмы и факторы риска. Доказано, что роль внешних факторов, таких как инфекция вирусом Эпштейна-Барр и недостаток витамина D, значительна в патогенезе РС. Это согласуется с результатами, указывающими на влияние этих факторов на экспрессию гена HLA DRB1 и иммунный ответ [4, p. 121].

Таким образом, наше исследование подтверждает необходимость интеграции генетических и клинических данных для ранней диагностики и лечения РС у детей. Оно предоставляет основу для дальнейших исследований и разработки стратегий по совершенствованию диагностики и терапии нейроиммунных заболеваний в условиях ограниченных ресурсов.

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 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.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

— 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.

— 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.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Amor S., McNamara N.B., Gerrits E., Marzin M.C., Kooistra S.M., Miron V.E. et al. White matter microglia heterogeneity in the CNS // *Acta Neuropathol.* – 2022. – Vol. 143, №2. – P. 125-141.
- 2 Ozgen H., Baron W., Hoekstra D., Kahya N. Oligodendroglial membrane dynamics in relation to myelin biogenesis // *Cell Mol Life Sci.* – 2016. - Vol. 73. – P. 3291–3310.
- 3 Höftberger R., Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system // *Handb Clin Neurol.* – 2017. - Vol. 145. – P. 263-283.
- 4 Shaharabani R. et al. Structural transition in myelin membrane as initiator of multiple sclerosis // *J Am Chem Soc.* – 2016. - Vol. 138. – P. 12159–12165.
- 5 Nasrabad S.E., Rizvi B., Goldman J.E., Brickman A.M. White matter changes in Alzheimer's disease: a focus on myelin and oligodendrocytes // *Acta Neuropathol Commun.* – 2018. - Vol. 6, №1. – P. 22.
- 6 Weil M.T. et al. Loss of myelin basic protein function triggers myelin breakdown in models of demyelinating diseases // *Cell Rep.* – 2016. - Vol. 16. – P. 314–322.
- 7 Harding K.E., Liang K., Cossburn M.D. et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2013. - Vol. 84. – P. 141–147.
- 8 Suppiej A., Cainelli E. Cognitive dysfunction in pediatric multiple sclerosis // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2014. - Vol. 10. – P. 1385–1392.
- 9 Bugiani M., van der Knaap M.S. Childhood white matter disorders: much more than just diseases of myelin // *Acta Neuropathol.* – 2017. - Vol. 134, №3. – P. 329-330.
- 10 Popescu B.F., Pirko I., Lucchinetti C.F. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? // *Continuum (Minneap Minn).* – 2013. - Vol. 19. – P. 901–921.
- 11 Calabrese M., Favaretto A., Martini V., Gallo P. Grey matter lesions in MS: from histology to clinical implications // *Prion.* – 2013. - Vol. 7. – P. 20–27.
- 12 Planas R., Metz I., Ortiz Y. et al. Central role of Th2/Tc2 lymphocytes in pattern II multiple sclerosis lesions // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2015. - Vol. 2. – P. 875–893.
- 13 Dos Passos G.R., Sato D.K., Becker J., Fujihara K. Th17 cell pathways in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: pathophysiological and therapeutic implications // *Mediators Inflamm.* – 2016. - Vol. 53. – P. 14541.
- 14 Salzer J., Svenningsson R., Alping P. et al. Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy // *Neurology.* – 2016. - Vol. 87. – P. 2074–2081.
- 15 Hauser S.L., Bar-Or A., Cohen J. et al. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing MS: adaptive design of two phase 3 studies (ASCLEPIOS I and II) // *Neurology.* – 2017. - Vol. 18. – P. 88.
- 16 Jarius S., Paul F., Weinshenker B.G., Levy M., Kim H.J., Wildemann B. Neuromyelitis optica // *Nat Rev Dis Primers.* – 2020. - Vol. 6, №1. – P. 85.
- 17 Genmab Announces Phase III Studies of Ofatumumab in Relapsing Multiple

Sclerosis <http://ir.genmab.com/releasedetail.cfm?releaseid=973889> 02.06.2025.

18 Castillo-Trivino T., Braithwaite D., Bacchetti P., Waubant E. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: A systematic review // PLoS ONE. - 2013. - Vol. 8. - P. 66308.

19 De Paula Alves Sousa A., Johnson K.R., Nicholas R., Darko S., Price D.A., Douek D.C., Jacobson S., Muraro P.A. Intrathecal T-cell clonal expansions in patients with multiple sclerosis // Ann. Clin. Transl. Neurol. - 2016. - Vol. 3. - P. 422–433.

20 Vassall K.A., Bamm V.V., Harauz G. MyelStones: The executive roles of myelin basic protein in myelin assembly and destabilization in multiple sclerosis // Biochem. J. - 2015. - Vol. 472. - P. 17–32.

21 Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., Cutter G.R., Sorensen P.S., Thompson A.J., Wolinsky J.S., Balcer L.J., Banwell B., Barkhof F. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions // Neurology. - 2014. - Vol. 83. - P. 278–286.

22 Sumowski J.F., Benedict R.,ENZINGER C., Filippi M., Geurts J.J., Hamalainen P., Hulst H., Inglese M., Leavitt V.M., Rocca M.A. et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future // Neurology. - 2018. - Vol. 90. - P. 278–288.

23 Sharpe G., Price S.E., Last A., Thompson R.J. Multiple sclerosis in island populations: Prevalence in the Bailiwicks of Guernsey and Jersey // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 1995. - Vol. 58. - P. 22–26.

24 Didonna A., Oksenberg J.R. The Genetics of Multiple Sclerosis. - USA; Philadelphia: Codon Publications, 2017. - 145 p.

25 Krause-Kyora B., Nutsua M., Boehme L., Pierini F., Pedersen D.D., Kornell S.C., Drichel D., Bonazzi M., Mobus L., Tarp P. et al. Ancient DNA study reveals HLA susceptibility locus for leprosy in medieval Europeans // Nat. Commun. - 2018. - Vol. 9. - P. 1569.

26 Benjaminsen E., Olavsen J., Karlberg M., Alstadhaug K.B. Multiple sclerosis in the far north--incidence and prevalence in Nordland County, Norway, 1970-2010 // BMC Neurol. - 2014. - Vol. 14. - P. 226.

27 Browne P., Chandraratna D., Angood C., Tremlett H., Baker C., Taylor B.V., Thompson A.J. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity // Neurology. - 2014. - Vol. 83. - P. 1022–1024.

28 Langston M., Dennis L., Lynch C., Roe D., Brown H. Temporal Trends in Satellite-Derived Erythral UVB and Implications for Ambient Sun Exposure Assessment // Int. J. Environ. Res. Public Health. - 2017. - Vol. 14. - P. 176.

29 Wang Y., Marling S.J., Beaver E.F., Severson K.S., Deluca H.F. UV light selectively inhibits spinal cord inflammation and demyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis // Arch. Biochem. Biophys. - 2015. - Vol. 567. - P. 75–82.

30 Reinhardt K., Weiss S., Rosenbauer J., Gärtner J., Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture—new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011) // Eur J Neurol. - 2014. - Vol. 21. - P. 654–759.

31 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. – P. 1261–1267.

32 Vishwas M.S., Healy B.C., Pienaar R., Gorman M.P., Grant P.E., Chitnis T. Diffusion tensor analysis of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndromes // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2013. - Vol. 34. – P. 417–423.

33 Jarius S., Paul F., Aktas O., Asgari N., Dale R.C., de Seze J., Franciotta D., Fujihara K., Jacob A., Kim H.J., Kleiter I., Kümpfel T., Levy M., Palace J., Ruprecht K., Saiz A., Trebst C., Weinshenker B.G., Wildemann B. MOG encephalomyelitis: International consensus on diagnostic criteria and antibody evaluation // *Journal of Neuroinflammation.* – 2000. - Vol. 15, №1. – P. 134.

34 Галым А.Г., Идрисова Ж.Р. Особенности развития демиелинизирующих заболеваний спектра рассеянного склероза у детей // *Вестник КазНМУ.* – 2019. - №1. – С. 151-153.

35 Reindl M., Jarius S., Rostasy K., Berger T. Clinical relevance of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies // *Current Opinion in Neurology.* - 2017. - Vol. 30, №3. – P. 295–301.

36 Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L., Cabre P., Carroll W., Chitnis T. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders // *Neurology.* - 2015. - Vol. 85. – P. 177–189.

37 Eaneff S., Wang V., Hanger M., Levy M., Mealy M.A., Brandt A.U. et al. Patient-reported experiences in neuromyelitis optica spectrum disorders: Data from the PatientsLikeMe community // *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* - 2017. - Vol. 17. – P. 116–122.

38 Juryńczyk M., Craner M., Palace J. Overlapping inflammatory diseases of the CNS: Distinguishing features of neuromyelitis optica and multiple sclerosis // *Journal of Neurology. Neurosurgery & Psychiatry.* - 2015. - Vol. 86. – P. 20–25.

39 Etemadifar M., Nasr Z., Khalili B., Taherioun M., Vosoughi R. Global epidemiology of neuromyelitis optica: Systematic review and meta-analysis // *Multiple Sclerosis International.* – 2015. - Vol. 1. – P. 174720.

40 Pandit L., Kundapur R. Patterns and prevalence of CNS demyelinating disorders in urban Mangalore // *Multiple Sclerosis.* - South India, 2014. - Vol. 20. – P. 1651–1653.

41 Tenembaum S., Chitnis T., Nakashima I., Collongues N., McKeon A., Levy M. et al. Pediatric neuromyelitis optica spectrum disorders // *Neurology.* - 2016. - Vol. 87. - S. 59–66.

42 Derle E., Güneş H.N., Konuşkan B., Tuncer-Kurte A. Neuromyelitis optica in children: Literature review // *Turkish Journal of Pediatrics.* - 2014. - Vol. 56. – P. 573–580.

43 Pereira W.L., Reiche E.M., Kallaur A.P., Kaimen-Maciel D.R. Epidemiology, clinical presentation, and immunological features of neuromyelitis optica: A review // *Journal of Neurological Sciences.* - 2015. - Vol. 355. – P. 7–17.

44 Eskandarieh S., Nedjat S., Abdollahpour I., Moghadasi A.N., Azimi A.R., Sahraian M.A. et al. Comparative epidemiology and baseline characteristics of

multiple sclerosis and neuromyelitis optica: Case-control study // Multiple Sclerosis and Related Disorders. - 2017. - Vol. 12. – P. 39–43.

45 Jarius S., Ruprecht K., Kleiter I., Borisow N., Asgari N., Pitarokoili K. et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: Multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical, radiological, and laboratory characteristics, treatment response, and long-term outcome // Journal of Neuroinflammation. - 2016. - Vol. 13. – P. 280.

46 Martínez-Lapiscina E.H., Fraga-Pumar E., Pastor X., Gómez M., Conesa A., Lozano-Rubí R. et al. Incidence trends of optic neuritis in Barcelona, Spain (2008–2012) // Journal of Neurology. - 2014. - Vol. 261. – P. 759–767.

47 Miyamoto K., Fujihara K., Kira J.I., Kuriyama N., Matsui M., Tamakoshi A., et al. Nationwide epidemiology and characteristics of neuromyelitis optica in Japan // Journal of Neurological Sciences. - 2017. - Vol. 381. – P. 787.

48 Boström I., Stawiarz L., Landtblom A.M. Gender distribution of multiple sclerosis in the Swedish MS register (SMSreg) // Multiple Sclerosis. - 2013. - Vol. 19. – P. 46–52.

49 Галым А.Г., Идрисова Ж.Р. Особенности развития демиелинизирующих заболеваний спектра рассеянного склероза у детей // Вестник КазНМУ. - 2019.- №1. – С. 28-39.

50 Ekizoğlu E., Tektürk Topaloğlu P., Yapıcı Z., Eraksoy M. Inflammatory Demyelinating Diseases of Childhood: Case Report and Literature Review // Noro Psikiyatr Ars. – 2014. - Vol. 51, №1. – P. 74-78.

51 Korinthenberg R., Trollmann R., Felderhoff-Müser U., Bernert G., Hackenberg A., Hufnagel M., Pohl M., Hahn G., Mentzel H.J., Sommer C., Lambeck J., Mecher F., Hessenauer M., Winterholler C., Kempf U., Jacobs B.C., Rostasy K., Müller-Felber W. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline // Eur J Paediatr Neurol. - 2020. - Vol. 25. – P. 5-16.

52 Shahriari M., Sotirchos E.S., Newsome S.D., Yousem D.M. MOGAD: How It Differs From and Resembles Other Neuroinflammatory Disorders // AJR Am J Roentgenol. – 2021. - Vol. 216, №4. – P. 1031-1039.

53 Ward M., Goldman M.D. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis // Continuum (Minneapolis Minn). – 2022. - Vol. 28, №4. – P. 988-1005.

54 Abkur T.M., Foran E., Kearney H., Harkin G., Byrnes V., Lynch J. et al. Neuromyelitis optica presenting as intractable vomiting and hyperCKaemia // J Neurol. – 2016. - Vol. 263. – P. 171–173.

55 Miranda M.T., Suárez E., Abbas M., Chinea A., Tosado R., Mejías I.A. et al. HLA class I & II alleles in multiple sclerosis patients from Puerto Rico // Bol Asoc Med PR. – 2013. - Vol. 105. – P. 18–23.

56 Moore P., Methley A., Pollard C., Mutch K., Hamid S., Elson L. et al. Cognitive and psychiatric comorbidities in neuromyelitis optica // J Neurol Sci. – 2016. - Vol. 360. – P. 4–9.

57 Uribe-San Martín R., Ciampi E., Galilea A., Sandoval P., Miranda H., Mellado P. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Profile of a cohort according to the 2015 diagnostic criteria // Rev Neurol. – 2017. - Vol. 65. – P. 193–202.

- 58 Masters-Israilov A., Robbins M.S. Headache in neuromyelitis optica // *Curr Pain Headache Rep.* – 2017. - Vol. 21. – P. 20.
- 59 Ajmera M.R., Boscoe A., Mauskopf J., Candrilli S.D., Levy M. Evaluation of comorbidities and health care resource use among patients with highly active neuromyelitis optica // *J Neurol Sci.* – 2018. - Vol. 384. – P. 96–103.
- 60 Weaver C.T., Elson C.O., Fouser L.A., Kolls J.K. The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin // *Annu Rev Pathol.* – 2013. - Vol. 8. – P. 477–512.
- 61 Rodríguez-Quiroga S.A., Abaroa L., Arakaki T., Garretto N.S., Villa A.M. Commentary on neuromyelitis optica associated with painful paroxysmal dystonia: Case report and literature review // *Acta Neurol Belg.* – 2015. - Vol. 115. – P. 523–534.
- 62 Tanaka M., Tanaka K. Sudden hearing loss as the initial symptom in Japanese patients with multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders // *J Neuroimmunol.* – 2016. - Vol. 298. – P. 16–28.
- 63 Oertel F.C., Zimmermann H., Paul F., Brandt A.U. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders: Potential advantages for individualized monitoring of progression and therapy // *EPMA J.* – 2018. - Vol. 9. – P. 21–33.
- 64 Nakano H., Tanaka M., Kinoshita M., Tahara M., Matsui M., Tanaka K. et al. Epileptic seizures in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica // *Epilepsy Res.* – 2013. - Vol. 104. – P. 175–180.
- 65 Rafael H. Omental transplantation against nmo and MS: A method to Decrease or Prevent Relapses // *Neurol Clin Therapeut J.* – 2018. - Vol. 2. – P. 102.
- 66 Jin X., Pei S., Liu Y., Li X. Clinical analysis of neuromyelitis optica presenting as intractable nausea, vomiting and hiccups // *Int J Neurosci.* – 2017. - Vol. 127. – P. 854–868.
- 67 Iorio R., Lucchinetti C.F., Lennon V.A., Farrugia G., Pasricha P.J., Weinshenker B.G. et al. Intractable nausea and vomiting from autoantibodies against a brain water channel // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2013. - Vol. 11. – P. 240–245.
- 68 Kume K., Deguchi K., Ikeda K., Takata T., Kokudo Y., Kamada M. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder presenting with repeated hypersomnia due to involvement of the hypothalamus and hypothalamus-amygdala linkage // *Mult Scler.* – 2015. - Vol. 21. – P. 960–962.
- 69 Hsu C.L., Yeh J.H., Lau C.I. Persistent hyperthermia in a patient with aquaporin-4-antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder // *J Clin Neurol.* – 2016. - Vol. 12. – P. 515–526.
- 70 Watanabe M., Furusho K., Takahashi T., Tamaoka A. Galactorrhea in a patient with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: A case report and review of the literature // *Neurologist.* – 2015. - Vol. 20. – P. 101–103.
- 71 Vanotti S., Cores E.V., Eizaguirre B., Melamud L., Rey R., Villa A. et al. Cognitive performance of neuromyelitis optica patients: Comparison with multiple sclerosis // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2013. - Vol. 71. – P. 357–361.
- 72 Шмидт Т.Е. Лечение и дифференциальный диагноз рассеянного склероза и оптикомиелита (по материалам 29-го конгресса ECTRIMS) //

Неврологический журнал. – 2014. – №2. – С. 52-62.

73 Ramanathan S., Prelog K., Barnes E.H., Tantsis E.M., Reddel S.W., Henderson A.P. et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis // *Mult Scler.* – 2016. - Vol. 22. – P. 470–582.

74 Mateo J., Esteban O., Martínez M., Grzybowski A., Ascaso F.J. The contribution of optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders // *Front Neurol.* – 2017. - Vol. 8. – P. 493.

75 Trebst C., Jarius S., Berthele A., Paul F., Schippling S., Wildemann B. et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the neuromyelitis optica study group (NEMOS) // *J Neurol.* – 2014. - Vol. 261. – P. 1–6.

76 Akaishi T., Takahashi T., Nakashima I. Chloride imbalance between serum and CSF in the acute phase of neuromyelitis optica // *J Neuroimmunol.* – 2018. - Vol. 315. – P. 45–49.

77 Kim S.M., Kim S.J., Lee H.J., Kuroda H., Palace J., Fujihara K. et al. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders // *Ther Adv Neurol Disord.* – 2017. - Vol. 10. – P. 265–289.

78 Bouzar M., Daoudi S., Hattab S., Bouzar A.A., Deiva K., Wildemann B. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein or aquaporin-4: Clinical and paraclinical characteristics in Algerian patients // *J Neurol Sci.* – 2017. - Vol. 381. – P. 240–244.

79 van Pelt E.D., Wong Y.Y., Ketelslegers I.A., Hamann D., Hintzen R.Q. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison of clinical and magnetic resonance imaging characteristics of AQP4-IgG versus MOG-IgG seropositive cases in the Netherlands Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison of clinical and magnetic resonance imaging characteristics of AQP4-IgG versus MOG-IgG seropositive cases in the Netherlands // *Eur J Neurol.* – 2016. - Vol. 23. – P. 580–587.

80 Luppe S., Robertson N.P. MOG-IgG in neuromyelitis optica // *J Neurol.* - 2014. - Vol. 261. – P. 640–652.

81 Wang J., Tian Y., Shao Y., Feng H., Qin L., Xu W. et al. Comparison of spontaneous brain activity revealed by regional homogeneity in AQP4-IgG neuromyelitis optica-optic neuritis versus MOG-IgG optic neuritis patients: A resting-state functional MRI study // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2017. - Vol. 13. – P. 2669–2679.

82 Rosito S., Nicchia G.P., Palazzo C., Lia A., Buccoliero C., Pisani F. et al. Supramolecular aggregation of aquaporin.4 is different in muscle and brain: Correlation with tissue susceptibility in neuromyelitis optica // *J Cell Mol Med.* – 2018. - Vol. 22. – P. 1236–1246.

83 Tradtrantip L., Yao X., Su T., Smith A.J., Verkman A.S. Bystander mechanism for complement-initiated early oligodendrocyte injury in neuromyelitis optica // *Acta Neuropathol.* – 2017. - Vol. 134. – P. 35–44.

84 Yeh E.A., Graves J.S., Benson L.A., Wassmer E., Waldman A. Pediatric optic neuritis // *Neurology.* – 2016. - Vol. 87, №9. - S. 53–68.

85 Absoud M., Greenberg B.M., Lim M., Lotze T., Thomas T., Deiva K.

- Pediatric transverse myelitis // *Neurology*. - 2016. - Vol. 87, №9. - S. 46–52.
- 86 Pellegrino P., Radice S., Clementi E. Geoepidemiology of acute disseminated encephalomyelitis // *Epidemiology*. - 2014. - Vol. 25. – P. 928–989.
- 87 Hollenbach J.A., Oksenberg J.R. The immunogenetics of multiple sclerosis: a comprehensive review // *Journal of Autoimmunity*. – 2015. - Vol. 64. – P. 13–25.
- 88 Moutsianas L., Jostins L., Beecham A.H. et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis // *Nat Genet*. – 2015. - Vol. 47. – P. 1107–1113.
- 89 Anagnostouli M.C., Manouseli A., Artemiadiadis A.K. et. al. HLA-DRB1* allele frequencies in pediatric, adolescent and adult-onset multiple sclerosis patients, in a Hellenic sample. Evidence for new and established associations // *J Mult Scler*. – 2014. - Vol. 1. – P. 2376–2389.
- 90 Gontika M.P., Anagnostouli M.C. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein and human leukocyte antigens as markers in pediatric and adolescent multiple sclerosis: on diagnosis, clinical phenotypes, and therapeutic responses // *Mult Scler Int*. - 2018. - Vol. 1. – P. 8487.
- 91 Rostasy K., Bajer-Kornek B., Venkateswaran S., Hemingway C., Tardieu M. Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating Disorders // *Neurology*. – 2016. - Vol. 87, №9. – S. 28–37.
- 92 Alroughani R., Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review // *BMC Neurol*. – 2018. - Vol. 18, №1. – P. 27.
- 93 Chitnis T. Pediatric demyelinating diseases. Multiple Sclerosis // *Continuum (Minneap Minn)*. – 2013. - Vol. 19, №4. – P. 1023-1045.
- 94 Gianfrancesco M.A., Stridh P., Shao X. et al. Genetic risk factors for pediatric-onset multiple sclerosis // *Mult Scler*. – 2018. - Vol. 24, №14. – P. 1825-1834.
- 95 Albor C., du Sautoy T., Kali Vanan N., Turner B.P., Boomla K., Schmierer K. Ethnicity and prevalence of multiple sclerosis in east London // *Mult Scler*. - 2017. - Vol. 23, №1. – P. 36-42.
- 96 Zhang G.X., Carrillo-Vico A., Zhang W.T., Gao S.S., Ayuso G.I. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in China and other Asian countries // *Neurologia*. – 2020. - Vol. 20. – P. 213.
- 97 Khaibullin T.N., Kirillova E.V., Bikbaev R.M., Boyko A.N. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Central Asia // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. – 2019. - Vol. 119, №2. – P. 12-17.
- 98 Ascherio A., Munger K.L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection // *Ann Neurol*. – 2007. - Vol. 61, №4. – P. 288-299.
- 99 Sakoda A., Matsushita T., Nakamura Y. et al. Environmental risk factors for multiple sclerosis in Japanese people // *Mult Scler Relat Disord*. – 2020. - Vol. 38. – P. 101872.
- 100 Wang J., Jelcic I., Mühlenbruch L. et al. HLA-DR15 molecules jointly shape an autoreactive T cell repertoire in multiple sclerosis // *Cell*. – 2020. - Vol. 183, №5. – P. 1264-1281.

- 101 Kaushansky N., Ben-Nun A. DQB106:02-associated pathogenic anti-myelin autoimmunity in multiple sclerosis-like disease: potential function of DQB106:02 as a disease-predisposing allele // *Front Oncol.* – 2014. - Vol. 4. – P. 280.
- 102 Ayrignac X., Carra-Dallière C., Labauge P. Atypical inflammatory demyelinating lesions and atypical multiple sclerosis // *Rev Neurol.* – Paris, 2018. - Vol. 174, №6. – P. 408-418.
- 103 Solomon A.J., Bourdette D.N., Cross A.H. et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis // *Neurology.* – 2016. - Vol. 87, №13. – P. 1393-1399.
- 104 Wells E., Hacohen Y., Waldman A. et al. Neuroimmune disorders of the central nervous system in children in the molecular era // *Nat Rev Neurol.* - 2018. - Vol. 14, №7. – P. 433-445.
- 105 Britton P.N., Dale R.C., Blyth C.C. et al. Causes and clinical features of childhood encephalitis: a multicenter prospective cohort study // *Clin Infect Dis.* - 2020. - Vol. 70, №12. – P. 2517-2526.
- 106 Cordier F., Velthof L., Creytens D., Van Dorpe J. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): a demyelinating disease with specific morphological features // *Int J Surg Pathol.* - 2021. - Vol. 29, №4. – P. 392-394.
- 107 Reig Sáenz R., Zazo Santidrián C., Martín Medina P., Feliú Rey E., Díaz Barranco M., Plumed Martín L. Clinical evolution of hyperacute acute disseminated encephalomyelitis // *An Pediatr (Barc).* – 2013. - Vol. 78, №4. – P. 234-240.
- 108 Varadkar S., Bien C.G., Kruse C.A. et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances // *Lancet Neurol.* – 2014. - Vol. 13, №2. – P. 195-205.
- 109 Cay-Martinez K.C., Hickman R.A., McKhann G.M. 2nd, Provenzano FA, Sands TT. Rasmussen encephalitis: an update // *Semin Neurol.* – 2020. - Vol. 40, №2. – P. 201-210.
- 110 Orsini A., Foiadelli T., Carli N. et al. Rasmussen's encephalitis: From immune pathogenesis towards targeted-therapy // *Seizure.* – 2020. - Vol. 81. – P. 76-83.
- 111 Yamamoto N., Kuki I., Nagase S. et al. Subtotal hemispherotomy for late-onset spasms after anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive acute haemorrhagic leukoencephalitis // *Epileptic Disord.* – 2021. - Vol. 23, №6. – P. 957-60.
- 112 Hoshino A., Saitoh M., Miyagawa T. et al. Specific HLA genotypes confer susceptibility to acute necrotizing encephalopathy // *Genes Immun.* – 2016. - Vol. 17, №6. – P. 367.
- 113 Huda S., Whittam D., Bhojak M. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders // *Clin Med.* – London, 2019. - Vol. 19, №2. – P. 169-176.
- 114 Kim J.E., Park S.H., Han K., Kim H.J., Shin D.W., Kim S.M. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis in Korea // *Mult Scler.* – 2020. - Vol. 26, №14. – P. 1837-1844.
- 115 Juryńczyk M., Craner M., Palace J. Overlapping CNS inflammatory diseases: Differentiating features of NMO and MS // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 2015. - Vol. 86, №1. – P. 20-25.

- 116 Trebst C., Jarius S., Berthele A. et al. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) // J Neurol. – 2014. - Vol. 261, №1. – P. 1-16.
- 117 Bennett J.L. Finding NMO: The Evolving Diagnostic Criteria of Neuromyelitis Optica // J Neuroophthalmol. – 2016. - Vol. 36, №3. – P. 238-245.
- 118 Jacob A., McKeon A., Nakashima I. et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2013. - Vol. 84, №8. – P. 922-930.
- 119 Tobin W.O., Weinshenker B.G., Lucchinetti C.F. Longitudinally extensive transverse myelitis // Curr Opin Neurol. – 2014. - Vol. 27, №3. – P. 279-289.
- 120 Jarius S., Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: A critical review of the literature // Brain Pathol. – 2013. - Vol. 23, №6. – P. 661-683.
- 121 Takai Y., Misu T., Takahashi T., Nakashima I., Fujihara K. NMO spectrum disorders and anti AQP4 antibody // Brain Nerve. – 2013. - Vol. 65, №4. – P. 333-343.
- 122 Zekeridou A., Lennon V.A. Aquaporin-4 autoimmunity // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2015. - Vol. 2, №4. – P. 110.
- 123 Winter A., Chwalisz B. MRI Characteristics of NMO, MOG and MS Related Optic Neuritis // Semin Ophthalmol. – 2020. - Vol. 35, №7-8. – P. 333-342.
- 124 Jarius S., Ruprecht K., Kleiter I. et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: A multicenter study of 50 patients. Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome // J Neuroinflammation. – 2016. - Vol. 13, №1. – P. 280.
- 125 Brod S.A. Review of approved NMO therapies based on mechanism of action, efficacy and long-term effects // Mult Scler Relat Disord. – 2020. - Vol. 46, №102538. – P. 102538.
- 126 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.
- 127 Kuranov A.B., Vavilov M.N., Abil'dinova G.Zh. et al. HLA Class II Genes in the Kazakh population // Immunologiya. – 2015. - Vol. 36, №3. – P. 132-139.
- 128 Gontika M., Skarlis C., Artemiadis A. et al. HLA-DRB1 allele impact on pediatric multiple sclerosis in a Hellenic cohort // Mult Scler J Exp Transl Clin. – 2020. - Vol. 6, №1. – P. 30-39.
- 129 Idrissova Z., Kolbaev M., Galym A., Boldyreva M. Predictors of development of juvenile multiple sclerosis in Kazakh population according to the DR-genes of Major Histocompatibility Complex // J Neurol Exp Neurosci. – 2018. - Vol. 4, №2. – P. 30-35.
- 130 Furukawa H., Kawasaki A., Oka S. et al. Human leukocyte antigens and systemic lupus erythematosus: A protective role for the HLA-DR6 alleles DRB1*13:02 and *14:03 // PLoS One. – 2014. - Vol. 9, №2. - P. 87792.
- 131 Zipp F., Oh J., Fragoso Y.D., Waubant E. Implementing the 2017 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis // Nat Rev Neurol. – 2019. - Vol. 15, №8.

- P. 441- 445.

132 O'Gorman C., Lin R., Stankovich J., Broadley S.A. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data // *Neuroepidemiology*. – 2013. - Vol. 40, №1. – P. 1-12.

133 Westerlind H., Ramanujam R., Uvehag D., Kuja-Halkola R., Boman M., Bottai M., Lichtenstein P., Hillert J. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry- based study of the population of Sweden // *Brain*. – 2014. - Vol. 137, №3. – P. 770-778.

134 Guan Y., Jakimovski D., Ramanathan M., Weinstock-Guttman B., Zivadinov R. The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging // *Neural Regen Res*. – 2019. - Vol. 14, №3. – P. 373-386.

135 Ntranos A., Lublin F. Diagnostic Criteria, Classification and Treatment Goals in Multiple Sclerosis: The Chronicles of Time and Space // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2016. - Vol. 16, №10. – P. 90.

136 Noyes K., Weinstock-Guttman B. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis // *Am J Manag Care*. – 2013. - Vol. 19, №17. – S. 321- 331.

137 Cree B.A., Gourraud P.A., Oksenberg J.R., Bevan C., Crabtree-Hartman E., Gelfand J.M., Goodin D.S., Graves J., Green A.J., Mowry E., Okuda D.T., Pelletier D., Büdingen H.C., Zamvil S.S., Agrawal A., Caillier S., Ciocca C., Gomez R., Kanner R., Lincoln R., Lizee A., Qualley P., Santaniello A., Suleiman L., Bucci M., Panara V., Papinutto N., Stern W.A., Zhu A.H., Cutter G.R., Baranzini S., Henry R.G., Hauser S.L. MS-EPIC Team: Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era // *Ann Neurol*. - San Francisco: University of California, 2016. - Vol. 80, №4. – P. 499-510.

138 Furukawa H., Oka S., Kawasaki A. et al. Human Leukocyte Antigen and Systemic Sclerosis in Japanese: The Sign of the Four Independent Protective Alleles, DRB1*13:02, DRB1*14:06, DQB1*03:01, and DPB1*02:01 // *PLoS One*. – 2016. - Vol. 11, №4. – P. 154255.

139 Alonso V.R., Jesus Flores Rivera J., Garci Y.R. et al. Neuromyelitis Optica (NMO IgG+) and Genetic Susceptibility, Potential Ethnic Influences // *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. – 2018. - Vol. 18, №1. – P. 4-7.

140 Brill L., Mandel M., Karussis D. et al. Increased occurrence of antiAQP4 seropositivity and unique HLA Class II associations with neuromyelitis optica (NMO), among Muslim Arabs in Israel // *J Neuroimmunol*. – 2016. - Vol. 293. – P. 65-70.

141 Karpiński P., Łaczmański Ł., Szaśadek M.M. Major Histocompatibility Complex Genes as Therapeutic Opportunity for Immune Cold Molecular Cancer Subtypes // *J Immunol Res*. – 2020. - Vol. 1. – P. 875.

142 Pishesha N., Harmand T.J., Ploegh H.L. A guide to antigen processing and presentation // *Nat Rev Immunol*. – 2022. - Vol. 22, №12. – P. 751-764.

143 Blees A. et al. Structure of the human MHC-I peptide-loading complex // *Nature*. – 2017. - Vol. 551. – P. 525–528.

144 Reeves E., James E. Antigen processing and immune regulation in the response to tumours // *Immunology*. – 2017. - Vol. 150. – P. 16–24.

- 145 Blum J.S., Wearsch P.A., Cresswell P. Pathways of antigen processing // *Annu. Rev. Immunol.* - 2013. - Vol. 31. - P. 443–473.
- 146 Kasteren S.I. et al. Chemical biology of antigen presentation by MHC molecules // *Curr. Opin. Immunol.* - 2014. - Vol. 26. - P. 21–31.
- 147 Mayassi T. et al. A multilayered immune system through the lens of unconventional T cells // *Nature.* - 2021. - Vol. 595. - P. 501–510.
- 148 Adams E.J., Luoma A.M. The adaptable major histocompatibility complex (MHC) fold: structure and function of nonclassical and MHC class I-like molecules // *Annu. Rev. Immunol.* - 2013. - Vol. 31. - P. 529–561.
- 149 Tumer G., Simpson B., Roberts T.K. Genetics, Human Major Histocompatibility Complex (MHC). - StatPearls, 2021. - 120 p.
- 150 Shiina T. et al. Comparative genomics of the human, macaque and mouse major histocompatibility complex // *Immunology.* - 2017. - Vol. 150. - P. 127–138.
- 151 Van Rhijn I. et al. Lipid and small-molecule display by CD1 and MR1 // *Nat. Rev. Immunol.* - 2015. - Vol. 15. - P. 643–654.
- 152 Silva A.P.D., Gallardo R.A. The chicken MHC: insights into genetic resistance, immunity, and inflammation following infectious bronchitis virus infections // *Vaccines.* - Basel, 2020. - Vol. 8. - P. 637.
- 153 Miller M.M., Taylor R.L. Jr. Brief review of the chicken major histocompatibility complex: the genes, their distribution on chromosome 16, and their contributions to disease resistance // *Poult. Sci.* - 2016. - Vol. 95. - P. 375–392.
- 154 Abualrous E.T., Sticht J., Freund C. Major histocompatibility complex (MHC) class I and class II proteins: impact of polymorphism on antigen presentation // *Curr. Opin. Immunol.* - 2021. - Vol. 70. - P. 95–104.
- 155 Robinson J. et al. IPD-IMGT/HLA Database // *Nucleic Acids Res.* - 2020. - Vol. 48. - P. 948–955.
- 156 Kelly A., Trowsdale J. Genetics of antigen processing and presentation. *Immunogenetics.* - 2019. - Vol. 71. - P. 161–170.
- 157 Wu H.L. et al. The role of MHC-E in T cell immunity is conserved among humans, rhesus macaques, and cynomolgus macaques // *J. Immunol.* - 2018. - Vol. 200. - P. 49–60.
- 158 Dulberger C.L. et al. Human leukocyte antigen F presents peptides and regulates immunity through interactions with NK cell receptors // *Immunity.* - 2017. - Vol. 46. - P. 1018–1029.
- 159 Creech A.L. et al. The role of mass spectrometry and proteogenomics in the advancement of HLA epitope prediction // *Proteomics.* - 2018. - Vol. 18. - P. 1700259.
- 160 Thomas C., Tampe R. MHC I chaperone complexes shaping immunity // *Curr. Opin. Immunol.* - 2019. - Vol. 58. - P. 9–15.
- 161 Wiczorek M. et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation // *Front. Immunol.* - 2017. - Vol. 8. - P. 292.
- 162 Truong H.V., Sgourakis N.G. Dynamics of MHC-I molecules in the antigen processing and presentation pathway // *Curr. Opin. Immunol.* - 2021. - Vol. 70. - P. 122–128.

- 163 Zaitoua A.J., Kaur A., Raghavan M. Variations in MHC class I antigen presentation and immunopeptidome selection pathways. *Fl000Res.* - 2020 <https://doi.org/10.12688/fl000research.26935.1> 12.04.2025.
- 164 Roche P.A., Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation // *Nat. Rev. Immunol.* - 2015. - Vol. 15. – P. 203–216.
- 165 Jiang J., Natarajan K., Margules D.H. MHC molecules, T cell receptors, natural killer cell receptors, and viral immunoevasins-key elements of adaptive and innate immunity // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2019. - Vol. 172. – P. 21–62.
- 166 Cruz F.M. et al. The biology and underlying mechanisms of cross-presentation of exogenous antigens on MHC-I molecules // *Annu. Rev. Immunol.* - 2017. - Vol. 35. – P. 149–176.
- 167 Vigneron N. et al. Peptide splicing by the proteasome // *J. Biol. Chem.* - 2017. - Vol. 292. – P. 21170–21179.
- 168 Bard J.A. et al. Structure and function of the 26S proteasome // *Annu. Rev. Biochem.* – 2018. - Vol. 87. – P. 697–724.
- 169 Dikic I. Proteasomal and autophagic degradation systems // *Annu. Rev. Biochem.* – 2017. - Vol. 86. – P. 193–224.
- 170 Murata S. et al. The immunoproteasome and thymoproteasome: functions, evolution and human disease // *Nat. Immunol.* – 2018. - Vol. 19. – P. 923–931.
- 171 Suzuki T., Huang C., Fujihira H. The cytoplasmic peptide:N-glycanase (NGLY1) - structure, expression and cellular functions // *Gene.* – 2016. - Vol. 577. – P. 1–7.
- 172 McWilliam H.E. et al. Endoplasmic reticulum chaperones stabilize ligand-receptive MR1 molecules for efficient presentation of metabolite antigens // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2020. - Vol. 117. – P. 24974–24985.
- 173 Hedström A.K., Olsson T., Alfredsson L. The Role of Environment and Lifestyle in Determining the Risk of Multiple Sclerosis // *Curr Top Behav Neurosci.* – 2015. - Vol. 26. – P. 87-104.
- 174 Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.C. Vitamin D and multiple sclerosis: An update // *Mult Scler Relat Disord.* – 2017. - Vol. 14. – P. 35-45.
- 175 Zarghami A., Li Y., Claflin S.B., van der Mei I., Taylor B.V. Role of environmental factors in multiple sclerosis // *Expert Rev Neurother.* – 2021. - Vol. 21, №12. – P. 1389-1408.
- 176 Baldassari L.E., Fox R.J. Therapeutic Advances and Challenges in the Treatment of Progressive Multiple Sclerosis // *Drugs.* – 2018. - Vol. 78, №15. – P. 1549-1566.
- 177 Boyko A., Therapontos C., Horakova D., Szilasiová J., Kalniņa J., Kolontareva J., Gross-Paju K., Selmaj K., Sereike I., Milo R., Gabelić T., Rot U. Approaches and challenges in the diagnosis and management of secondary progressive multiple sclerosis: A Central Eastern European perspective from healthcare professionals // *Mult Scler Relat Disord.* – 2021. - Vol. 50. – P. 102778.
- 178 Ciotti J.R., Cross A.H. Disease-Modifying Treatment in Progressive Multiple Sclerosis // *Curr Treat Options Neurol.* – 2018. - Vol. 20, №5. – P. 12.
- 179 Nandoskar A., Raffel J., Scalfari A.S., Friede T., Nicholas R.S. Pharmacological Approaches to the Management of Secondary Progressive Multiple

Sclerosis // *Drugs*. – 2017. - Vol. 77, №8. – P. 885-910.

180 Nourbakhsh B., Mowry E.M. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. – 2019. - Vol. 25, №3. – P. 596-610.

181 Wallin M., Culpepper W., Campbell J. et al. The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data // *Neurology*. - 2019. - Vol. 92, №10. – P. 1029–1040.

182 Geladaris A., Häusler D., Weber M. Microglia: the missing link to decipher and therapeutically control MS progression? // *Int J Mol Sci*. – 2021. - Vol. 22, №7. – P. 3461.

183 Grzegorski T., Losy J. Multiple sclerosis—the remarkable story of a baffling disease // *Rev Neurosci*. - 2019. - Vol. 30, №5. – P. 511–526.

184 Firth D. The case of Augustus d'Este (1794-1848): the first account of disseminated sclerosis: section of the history of medicine // *Proc R Soc Med*. - 1941. - Vol. 34, №7. – P. 381.

185 Cree B., Khan O., Bourdette D. et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis // *Neurology*. - 2004. - Vol. 63, №11. – P. 2039–2045.

186 Langer-Gould A., Brara S., Beaber B., Zhang J. Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups // *Neurology*. – 2013. - Vol. 80, №19. – P. 1734–1739.

187 Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A. Immunopathology of multiple sclerosis // *Nat Rev Immunol*. – 2015. - Vol. 15, №9. – P. 545–558.

188 Wagner C.A., Roque P.J., Goverman J.M. Pathogenic T cell cytokines in multiple sclerosis // *J Exp Med*. – 2020. - Vol. 217, №1. – P. 20190460.

189 Comi G., Bar-Or A., Lassmann H. et al. Role of B cells in multiple sclerosis and related disorders // *Ann Neurol*. – 2021. - Vol. 89, №1. – P. 13–23.

190 Guerrero B.L., Sicotte N.L. Microglia in multiple sclerosis: friend or foe? // *Front Immunol*. – 2020. - Vol. 11. – P. 374.

191 Zrzavy T., Hametner S., Wimmer I. et al. Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis // *Brain*. – 2017. - Vol. 140, №7. – P. 1900–1913.

192 Галым А.Г. Идрисова Ж.Р. Сапарбаева Ж.М. Болезнь Девика (клинический случай и обзор литературы) // *Вестник КазНМУ* 2019. - №3. - С. 355-357.

193 Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis // *Front Immunol*. - 2019. - Vol. 9. – P. 3116.

194 Tsouki F., Williams A. Multifaceted involvement of microglia in gray matter pathology in multiple sclerosis Williams A. Multifaceted involvement of microglia in gray matter pathology in multiple sclerosis // *Stem Cells*. - 2021. - Vol. 39. – P. 993–1007.

195 Eshagi A., Prados F., Brownlee W.J. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis // *Ann Neurol*. – 2018. - Vol. 83. – P. 210–222.

196 Correale J., Gaitan M.I., Ysraelit M.C., Fiol M.P. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment // *Brain*. – 2017. - Vol. 140. – P.

527–546.

197 Cree B.A.C., Arnold D.L., Chataway J. et al. Secondary progressive multiple sclerosis: new insights // *Neurology*. – 2021. - Vol. 97, №8. – P. 378–388.

198 Kearney H., Altmann D.R., Samson R.S. et al. Cervical cord lesion load is associated with disability independently from atrophy in MS // *Neurology*. – 2015. - Vol. 84. – P. 367.

199 Schlaeger R., Papinutto N., Zhu A.H. et al. Association between thoracic spinal cord gray matter atrophy and disability in multiple sclerosis // *JAMA Neurol*. – 2015. - Vol. 72, №8. – P. 897–904.

200 Tremlett H., Zhu F., Ascherio A., Munger K. Sun exposure over the life course and associations with multiple sclerosis // *Neurology*. – 2018. - Vol. 90, №14. – P. 1191–1199.

201 Sebastian P., Cherbuin N., Barcellos L.F. et al. Association between time spent outdoors and risk of multiple sclerosis // *Neurology*. – 2022. - Vol. 98. – P. 267–278.

202 Галым А.Г. Генетические особенности развития рассеянного склероза у детей в казахской популяции // *Педиатрия и детская хирургия*. – 2019. - №1(95). – С. 18–24.

203 Yeh W., Gresle M., Jokubaitis V. et al. Immunoregulatory effects and therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis // *Br J Pharmacol*. - 2020. - Vol. 177, №18. – P. 4113–4133.

204 Sintzel M., Rametta M., Reder A. et al. Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review // *Neurol Ther*. – 2018. - Vol. 7, №1. – P. 59–85.

205 National Institutes of Health. Vitamin D fact sheet for health care professionals. – 2022 <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> 20.04.2025.

206 Miclea A., Bagnoud M., Chan A., Hoepner R. A brief review of the effects of vitamin D on multiple sclerosis // *Front Immunol*. - 2020. - Vol. 11. – P. 781.

207 Munger K., Zhang S., O'Reilly E. et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis // *Neurology*. – 2004. - Vol. 62, №1. – P. 60–65.

208 Munger K., Levin L., Hollis B. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis // *JAMA*. - 2006. - Vol. 296, №23. – P. 2832–2838.

209 Martinelli V., Dalla Costa G., Colombo B. et al. Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome // *Mult Scler*. – 2014. - Vol. 20, №2. – P. 147–155.

210 Graves J., Barcellos L., Krupp L. et al. Vitamin D genes influence MS relapses in children // *Mult Scler*. – 2020. - Vol. 26, №8. – P. 894–901.

211 Bhargava P., Steele S., Waubant E. et al. Multiple sclerosis patients have a diminished serologic response to vitamin D supplementation compared to healthy controls // *Mult Scler*. – 2016. - Vol. 22, №6. – P. 753–760.

212 Boltjes R., Knippenberg S., Gerlach O. et al. Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: an expert opinion based on the review of current evidence // *Expert Rev Neurother*. – 2021. - Vol. 21, №6. – P. 715–725.

213 Jagannath V., Filippini G., Di Pietrantonj C. et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. - Vol. 9, №9.

– P. 8422.

214 Bhargava P., Cassard S., Steele S.U. et al. The vitamin D to ameliorate multiple sclerosis (VIDAMS) trial: study design for a multicenter, randomized, double-blind controlled trial of vitamin D in multiple sclerosis // *Contemp Clin Trials*. - 2014. - Vol. 39, №2. – P. 288–293.

215 Clinicaltrials.gov A. Efficacy of cholecalciferol (vitamin D3) for delaying the diagnosis of MS after a clinically isolated syndrome (D-Lay-MS). – 2022 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01817166> 13.09.2025.

216 Галым А.Г., Идрисова Ж.Р., Жаксыбек М.Б., Ахметова Н.С., Сапарбаева Ж.М. Адренолейкодистрофия (клинический случай и обзор литературы) // *Вестник КазНМУ*. – 2019. - №3. - С. 343-345.

217 Галым А.Г. Болезнь Шильдера. (клинический случай и обзор литературы) // *Вестник КазНМУ*. – 2019. - №3. – С. 391-393.

218 Tablerion J.M., Wood T.A., Hsieh K.L., Bishnoi A., Sun R., Hernandez M., An R., Sosnoff J.J. Motor Learning in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis // *Arch Phys Med Rehabil*. – 2020. - Vol. 101, №3. – P. 512-523.

219 Soler B., Ramari C., Valet M., Dalgas U., Feys P. Clinical assessment, management, and rehabilitation of walking impairment in MS: an expert review // *Expert Rev Neurother*. – 2020. - Vol. 20, №8. – P. 875-886.

220 Learmonth Y.C., Ensari I., Motl R.W. Cognitive Motor Interference in Multiple Sclerosis: Insights From a Systematic Quantitative Review // *Arch Phys Med Rehabil*. – 2017. - Vol. 98, №6. – P. 1229-1240.

221 Banwell B., Bennett J.L., Marignier R., Kim H.J., Brilot F., Flanagan E.P., Ramanathan S., Waters P., Tenenbaum S., Graves J.S., Chitnis T., Brandt A.U., Hemingway C., Neuteboom R., Pandit L., Reindl M., Saiz A., Sato D.K., Rostasy K., Paul F., Pittock S.J., Fujihara K., Palace J. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria // *Lancet Neurol*. – 2023. - Vol. 22, №3. – P. 268-282.

222 Filippi M., Preziosa P., Banwell B.L., Barkhof F., Ciccarelli O., De Stefano N., Geurts J.J.G., Paul F., Reich D.S., Toosy A.T., Traboulsee A., Wattjes M.P., Yousry T.A., Gass A., Lubetzki C., Weinshenker B.G., Rocca M.A. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines // *Brain*. – 2019. - Vol. 142, №7. – P. 1858-1875.

223 Jakimovski D., Awan S., Eckert S.P., Farooq O., Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment // *CNS Drugs*. – 2022. - Vol. 36, №1. – P. 45-59.

224 Galym A., Akhmetova N., Zhaksybek M., Safina S., Boldyreva M.N., Rakhimbekova F., Idrissova Zh. 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. - Vol. 16. – P. 1874.

225 Galym A., Sabyrdilda Zh., Konysbekova A., Abikulova A., Seiduanova L., Kumar A. Assessment of parental perception of the health of children with demyelinating diseases: results of a survey // *J Health Dev*. – 2026 - Vol. 61, №1. –

P. 55.

226 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. - Vol. 6, №4. – P. 318-325.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Анкета для родителей

(можно отмечать один или несколько вариантов, наиболее подходящих, по Вашему мнению, обведя нужный номер справа от ответа; если возникли сложности с ответом, поставьте знак «-» (минус) в графе «ответ»

Дата проведения опроса: / /

Таблица А.1

п/п	Вопрос	Ответ	от вет
1	2	3	4
1	Пол:	- Муж (1) - Жен (2)	
2	Возрастная группа:	- 5-7 лет (1) - 8-10 лет (2) - 11-13 лет (3) - 14-17 (4)	
3	Наличие наследственных заболеваний в семье:	- да - нет	
4	Частота респираторных заболеваний:	часто (1) редко (3) очень редко (4)	
5	Наличие в анамнезе детских инфекционных заболеваний	-да -нет	
6	Возраст начала заболевания	- 5-7 лет (1) - 8-10 лет (2) - 11-13 лет (3) - 14-17 (4)	
7	Впервые диагноз был выставлен (написать клинику)		
8	Группа инвалидности:	- нет инвалидности (1) - 3 группа (2) - 2 группа (3) - 1 группа (4)	
9	Какова мобильность вашего ребенка:	- передвигается самостоятельно (1) - передвигается с одной опорой (2) - передвигается с двумя опорами или ходунками (3) - передвигается в коляске только по улице (4) - передвигается только в коляске (5)	
10	Длительность заболевания , лет:	0,5- 1 год (1) 1-2 года (2) 3-4 года (3) 5 и более (4)	

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4
11	Какие имеются нарушения у вашего ребенка	- нарушение координации(1) -нарушение зрения(2) -нарушения функций тазовых органов(3) -нарушение чувствительности(4) -нарушение речи(5)	
12	Насколько своевременно обращаетесь к врачу:	- немедленно при первых признаках недомогания (1) - выжидаете 2-3 дня (2) - обращаетесь только в случае крайнего ухудшения самочувствия (3)	
13	Сколько раз за последние 3 года обращались и лечились в стационаре:	- ни разу (1) - 1-2 раза (2) - более 3 раз (3)	
14	Сразу ли Вашему ребенку был поставлен диагноз ДЗ:	- сразу, при первом обострении после дебюта (в течение одного года с момента дебюта) (1) - через 1-2 года (2) - через 3-5 лет (3) - через 6-10 лет (4)	
7	Имеются ли у вашего ребенка проявления болезненных состояний, связанных с данным заболеванием:	- не имеется (1) - иногда, быстро проходящее (2) - часто, но быстро проходящее (3) - часто, (постоянно) болезненное состояние (4)	
15	Как влияет на выполнение повседневных дел проявление болезненного состояния:	- совсем не влияет (1) - частично влияет, но деятельность продолжается (2) - влияет значительно и деятельность на время прекращается (3) - влияет сильно, деятельность прекращена(4)	
16	Как часто у Вашего ребенка проявляется выраженное чувство усталости в течение дня:	- не проявляется (1) - сразу после пробуждения (2) - проявляется через 2-3 часа выполнения какой-либо работы (3) - проявляется через 3-5 часов выполнения какой-либо работы (4) - проявляется к концу дня (5) - постоянно имеется чувство выраженной усталости (6)	
17	Имеются ли проблемы со сном у вашего ребенка?	- нет (1) - часто бессонница (2) - нарушен незначительно, изредка просыпается (3) - нарушен значительно, часто просыпается среди ночи (4)	

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4
18	Как часто ваш ребенок получает лечебно-оздоровительные и восстановительные (реабилитационные) процедуры в медицинских учреждениях с целью нормального функционирования своего организма и восстановления после обострений в течение года:	- не получает совсем (1) 1 раз в год для профилактики (2) - 2 раза в год (3) - иногда только по направлению врача с целью уменьшения болевых проявлений в специализированном реабилитационном центре (4) - часто по направлению врача для снятия болевых ощущений и коррекции патологического процесса (5) - всегда по направлению врача (6)	
19	В какой степени болезнь повлияла на Вашего ребенка:	- никак не повлияла (1) - стал замкнутым и необщительным (2) - Появились фобии (3) Повлияла на успеваемость в школе (4) - стал эмоционально лабильным (5)	
20	Как Вы сами оцениваете состояние системы органов дыхания вашего ребенка:	- нет признаков заболеваний и в медицинской помощи не нуждается (1) - есть признаки заболевания, но в медицинской помощи не нуждается (2) - есть признаки заболевания и нуждается в рекомендациях врача (3) - есть признаки заболевания и нуждается в дополнительном медицинском исследовании и лечении (4)	
21	Как Вы сами оцениваете состояние уха, горла и носа у вашего ребенка:	- нет признаков заболеваний и в медицинской помощи не нуждается (1) - есть признаки заболевания, но в медицинской помощи не нуждается (2) - есть признаки заболевания и нуждается в рекомендациях врача (3) - есть признаки заболевания и нуждается в дополнительном медицинском исследовании и лечении (4)	
22	Как Вы сами оцениваете состояние органов зрения вашего ребенка:	- нет признаков заболеваний и в медицинской помощи не нуждается (1) - есть признаки заболевания, но в медицинской помощи не нуждается (2) - есть признаки заболевания и нуждается в рекомендациях врача (3) - есть признаки заболевания и нуждается в дополнительном медицинском исследовании и лечении (4)	

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4
23	Как Вы сами оцениваете состояние сердечно-сосудистой системы вашего ребенка:	- нет признаков заболеваний и в медицинской помощи не нуждается (1) - есть признаки заболевания, но в медицинской помощи не нуждается(2) - есть признаки заболевания и нуждается в рекомендациях врача (3) - есть признаки заболевания и нуждается в дополнительном медицинском исследовании и лечении (4)	
24	Как Вы сами оцениваете состояние нервной и психической деятельности вашего ребенка:	- нет признаков заболеваний и в медицинской помощи не нуждается (1) - есть признаки заболевания, но в медицинской помощи не нуждается(2) - есть признаки заболевания и нуждается в рекомендациях врача (3) - есть признаки заболевания и нуждается в дополнительном медицинском исследовании и лечении (4)	
25	Как Вы сами оцениваете состояние эндокринной системы вашего ребенка:	- нет признаков заболеваний и в медицинской помощи не нуждается (1) - есть признаки заболевания, но в медицинской помощи не нуждается(2) - есть признаки заболевания и нуждается в рекомендациях врача (3) - есть признаки заболевания и нуждается в дополнительном медицинском исследовании и лечении (4.)	
26	Как Вы сами оцениваете состояние кожных покровов вашего ребенка:	- нет признаков заболеваний и в медицинской помощи не нуждается (1) - есть признаки заболевания, но в медицинской помощи не нуждается(2) - есть признаки заболевания и нуждается в рекомендациях врача (3) - есть признаки заболевания и нуждается в дополнительном медицинском исследовании и лечении (4).	
27	Как Вы сами оцениваете состояние органов пищеварения вашего ребенка:	- нет признаков заболеваний и в медицинской помощи не нуждается (1) - есть признаки заболевания, но в медицинской помощи не нуждается(2) - есть признаки заболевания и нуждается в рекомендациях врача (3) - есть признаки заболевания и нуждается в дополнительном медицинском исследовании и лечении (4).	

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4
28	Как Вы сами оцениваете состояние мочеполовой системы вашего ребенка:	- нет признаков заболеваний и в медицинской помощи не нуждается (1) - есть признаки заболевания, но в медицинской помощи не нуждается(2) - есть признаки заболевания и нуждается в рекомендациях врача (3) - есть признаки заболевания и нуждается в дополнительном медицинском исследовании и лечении (4)	
29	Как Вы сами оцениваете состояние костно-мышечной системы вашего ребенка:	- нет признаков заболеваний и в медицинской помощи не нуждается (1) - есть признаки заболевания, но в медицинской помощи не нуждается(2) - есть признаки заболевания и нуждается в рекомендациях врача (3) - есть признаки заболевания и нуждается в дополнительном медицинском исследовании и лечении (4)	
30	Как Вы считаете, есть ли у вашего ребенка признаки аллергии:	- нет признаков заболеваний и в медицинской помощи не нуждается (1) - есть признаки заболевания, но в медицинской помощи не нуждается(2) - есть признаки заболевания и нуждается в рекомендациях врача (3) - есть признаки заболевания и нуждается в дополнительном медицинском исследовании и лечении (4)	
31	К каким бы еще врачам-специалистам Вы хотели бы дополнительно обратиться за консультацией и лечением в настоящее время:	- кардиолог (1) - эндокринолог (2) - хирург (3) - офтальмолог (4) - нефролог (5) - уролог (6) -гинеколог (7) - невропатолог (8) - лор (9) - терапевт (10) - пульмонолог (11) - дерматолог (12) - гастроэнтеролог (13) - психиатр (14) - стоматолог (15) - аллерголог (16)	

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4
		- ортопед-травматолог (17) - онколог (18) - инфекционист (19) - специалисты нетрадиционной медицины (20) - другое (21 (вписать))	
32	Отмечает ли ваш ребенок проявление боли, болезненных состояний в отдельных частях тела:	- нет, не отмечает (1) - иногда отмечает болезненные проявления в некоторых разных частях тела, не связанные с основным заболеванием (2) - отмечает болезненные проявления периодически в одних участках тела, связанные с болезнью (3) - отмечает регулярные болезненные проявления периодически в одних участках тела связанные с болезнью (4) - отмечает очень резкие и частые проявления боли, связанные с болезнью (5)	
33	Укажите симптомы и болезненные проявления, которые появились у Вашего ребенка в связи с ДЗ:	- болезненных проявлений нет (1) - головные боли (2) - боль в глазах (3) - боль в ушах (4) - боль в горле (5) - боль в области шеи (6) - боль в области груди (7) - боль в грудной клетке (8) - боль в области сердца (9) - боль в позвоночнике (10) - боль в области поясницы (11) - боль в области живота (12) - боль в области таза (13) - боли в суставах (14) - боли в мышцах (15) - боли при ходьбе (16) - боли во время сна (17) - боль при выполнении физической деятельности (18) - кожный зуд (19) - потливость (20) - одышка (21) - нарушение чувствительности кожи (22) - другое (23) (вписать)	

Продолжение таблицы А.1

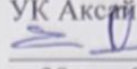
1	2	- 3	4
34	Что, по Вашему мнению, способствует обострению заболевания:	- нервное напряжение (1) - физическая нагрузка (2) - перенесенные инфекции и простудные заболевания (3), - смена климата (4) - прием лекарственных и других препаратов (5) - переохлаждение (6) - не выполнение рекомендаций врача (7) - затрудняюсь ответить (8)	

Дайте оценку здоровью вашего ребенка по 100-бальной шкале, где 1 – очень плохо, 100 – очень хорошо:



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акт о внедрении результатов диссертационной работы

Утверждаю
и/о главного врача
УК Аксай г. Алматы
 Е.К. Əліби
« 30 » 05 2024 г

АКТ

о внедрении основных результатов диссертационной работы PhD
докторанта Казахского Национального медицинского университета
им. С.Д. Асфендиярова – Ғалым Айгерім

Тема: «Особенности развития демиелинизирующих заболеваний спектра
рассеянного склероза у детей в казахской популяции».

Наименование предложения для внедрения: Комплексный алгоритм
диагностики РС у детей в казахской популяции.

Учреждение, автор: Казахский Национальный медицинский
университет имени С.Д. Асфендиярова, кафедра детской неврологии, PhD
докторант по специальности «6D110100 – Медицина» Ғалым Айгерім

Где внедрено: УК "Аксай"

Форма внедрения: Основные результаты диссертационного
исследования внедрены в практическую деятельность УК "Аксай". Приняты к
внедрению научно-исследовательские разработки.

Эффективность внедрения: Ранняя диагностика рассеянного склероза у
детей в казахской популяции.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:
Нет.

Исполнитель:

И/о гл. вр.



Ғалым Айгерім

Е.К. Əліби