

На правах рукописи

Ельчанинова Екатерина Юрьевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПЕДИАТРИЧЕСКОГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
В АЛТАЙСКОМ КРАЕ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Смагина Инна Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бисага Геннадий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии и психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Коробко Денис Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач-невролог областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» июня 2021 г. В 9-00 часов на заседании объединённого диссертационного совета Д 999.113.03 на базе ФГБУ «Сибирский Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации», по адресу: 634009, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства» и на сайте <http://niikf.tomsk.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Абдулкина Наталья Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Рассеянный склероз (РС) – мультифакторное иммуноопосредованное хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2016). В зависимости от возраста первых клинических проявлений заболевания выделяют РС с дебютом во взрослом возрасте (adult-onset multiple sclerosis, AOMS) и РС с дебютом в детском возрасте (педиатрический РС, ПРС, pediatric-onset multiple sclerosis, POMS) (Alroughani R., Boyko A., 2018; Tyshkov C.D., Charvet L.E., Krupp L.V., 2020). Из-за особенностей деления населения на возрастные группы в разных странах дебют ПРС ограничен возрастом 16 лет или, как в Российской Федерации, – 18 лет.

Распространенность и заболеваемость ПРС в мире в настоящее время неизвестны, имеются лишь данные отдельных стран и центров РС. Эти данные варьируют, что, отчасти, связано не только с разными возрастными рамками детского возраста, но и с изменяемыми с течением времени критериями диагностики ПРС (Tyshkov C.D., Charvet L.E., Krupp L.V., 2020). В разных странах от 1,7 до 5,6% больных РС – это пациенты, заболевшие в детском возрасте (Бойко А.Н., Быкова О.В., Сиверцева С.А., 2016; Jeong A., Oleske D.M., Holman J., 2019; Yan K. et al., 2020).

В последние годы ПРС уделяется особое внимание в связи с ростом распространенности этого заболевания и проблемой инвалидизации пациентов с РС в детском и молодом возрасте (Alroughani R. et al., 2015). Согласно исследованиям последних лет, ПРС по сравнению с РС, дебютировавшим во взрослом возрасте, имеет особенности генетических и внешних факторов риска, радиологических проявлений поражения центральной нервной системы в детском возрасте, клинического течения и прогноза (Бойко А.Н., Быкова О.В., Сиверцева С.А., 2016; Padilha I.G. et al., 2020; von Wyl V. et al., 2020). Предполагается, что эти особенности обусловлены зависимостью риска и клинических проявлений РС от иммунного статуса пациентов детского возраста в момент запуска аутоиммунного процесса (Bar-Or A. et al., 2016). В связи с клиническими и радиологическими особенностями РС у детей обсуждаются специальные критерии дифференциальной диагностики ПРС при первой клинической атаке воспалительных заболеваний центральной нервной системы (Tyshkov C.D., Charvet L.E., Krupp L.V., 2020) в дополнение к критериям РС Макдональда (Polman C.H. et al., 2011).

Малая распространенность демиелинизирующих расстройств у детей затрудняет получение доказательных заключений по важнейшим клиническим аспектам ПРС (Simone M., Chitnis T., 2016; Rensel M., 2019). С учетом этого обстоятельства, а также многофакторной этиологии РС, разнообразия экологических и климатических условий проживания, генофонда населения, по

мнению членов Международной группы по изучению ПРС (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group, IPMSSG), данные по особенностям ПРС в разных регионах и их последующий обобщенный анализ являются актуальным этапом разработки доказательных рекомендаций по профилактике, диагностике и терапии этого заболевания (Chitnis T., Pohl D., 2016).

Степень разработанности темы исследования. В выполненных ранее в Алтайском крае клинико-эпидемиологических исследованиях РС (Иерусалимский А.П. и соавт., 1985; Назаренко Н.В., 1997; Смагина И.В. и др., 2010) не проводился комплексный анализ распространенности заболеваемости, внешних и генетических факторов риска, а также особенностей клинического течения РС с дебютом в возрасте до 18 лет. Обобщенные данные о ПРС в Российской Федерации отсутствуют, имеются публикации об особенностях ПРС в г. Москве (Бойко А.Н., Быкова ОВ, Сиверцева С.А., 2016) и Ростовской области (Гончарова З.А. и др., 2011).

Объект исследования: 293 пациента с РС, 200 добровольцев без РС.

Предмет исследования: рассеянный склероз, факторы риска, HLA-DRB1, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, витамин D.

Гипотеза: в Алтайском крае педиатрический рассеянный склероз имеет эпидемиологические и клинические особенности по сравнению с рассеянным склерозом с дебютом во взрослом возрасте.

Цель исследования: установить эпидемиологические и клинические характеристики педиатрического рассеянного склероза в Алтайском крае.

Задачи исследования:

1. Установить эпидемиологические характеристики педиатрического рассеянного склероза в Алтайском крае.
2. Выявить клинические особенности педиатрического рассеянного склероза по сравнению с рассеянным склерозом с дебютом во взрослом возрасте в Алтайском крае.
3. Исследовать ассоциации специфичностей гена *HLA-DRB1* с риском педиатрического рассеянного склероза в Алтайском крае.
4. Выявить вероятные внешние факторы риска педиатрического рассеянного склероза в Алтайском крае.
5. У больных педиатрическим рассеянным склерозом оценить серологический профиль по Эпштейна-Барр вирусной инфекции.
6. Оценить статус витамина D у больных педиатрическим рассеянным склерозом и связь полиморфизмов гена рецептора витамина D (*VDR* rs1544410, rs2228570) с педиатрическим рассеянным склерозом.

Научная новизна. Впервые установлены эпидемиологические показатели и особенности клинического течения ПРС в Алтайском крае. Впервые выявлена связь риска ПРС с внешними факторами, а также носительством аллелей 15, 13 и 3 гена *HLA-DRB1* у европеоидов в Алтайском крае. Выявлена ассоциация ПРС с

особенностями серопозитивности по ЭБВ-инфекции, дефицитом/недостаточностью витамина D. Показано отсутствие связи ПРС в Алтайском крае с полиморфизмами гена рецептора витамина D (*VDR* rs1544410, rs2228570).

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты работы могут быть включены в систематический анализ данных разных регионов для получения обобщенных заключений по типичным особенностям диагностики, клинического течения и направлениям профилактики ПРС по сравнению с РС с дебютом во взрослом возрасте. Результаты работы являются фактологической основой для решения практических задач по оказанию медицинской помощи пациентам с ПРС в Алтайском крае, включая совершенствование диагностики рассеянного склероза в детском возрасте, планирование медико-социальной помощи и лекарственного обеспечения, а также для разработки мероприятий по модификации факторов риска у лиц с генетической предрасположенностью к РС. Выявленная высокая распространенность латентной ЭБВ-инфекции и дефицита/недостаточности витамина D у больных ПРС указывает на рациональность индивидуализированного мониторинга и коррекции этих нарушений.

Внедрение результатов работы. Рекомендации, разработанные на основе результатов работы, применяются при оказании медицинской помощи больным РС в КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул). Положения диссертационной работы используются в образовательном процессе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методология и методы исследования. Гипотеза и цель работы сформулированы на основе анализа научных публикаций по теме исследования. Организация и методы исследования определены в соответствии с задачами работы. Проведено одномоментное обсервационное клиническое исследование с участием пациентов с РС и добровольцев, не имеющих этого заболевания. Используются общепринятые методы описательной и аналитической эпидемиологии, отвечающие требованиям клинических рекомендаций клинико-инструментальные методы обследования пациентов и лабораторные методы с характеристиками точности, адекватными задачам работы. Выводы работы сформулированы с применением статистически-вероятностного метода анализа данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Для популяции больных педиатрическим рассеянным склерозом в Алтайском крае характерны: большая распространенность рассеянного склероза среди лиц женского пола, чем среди лиц мужского пола; дебют рассеянного склероза в подростковом возрасте, проявляющийся чаще всего мозжечковыми, двигательными нарушениями, оптическим невритом; ремиттирующее течение рассеянного склероза.

2. Риск педиатрического рассеянного склероза в Алтайском крае увеличивают носительство аллелей 15, 13 и 3 гена *HLA-DRB1*, проживание в городе, вблизи химических и нефтеперерабатывающих предприятий, наличие в анамнезе ветряной оспы, хронического тонзиллита, герпесвирусной инфекции, черепно-мозговой травмы, психоэмоционального стресса, а также работа на компьютере более пяти часов в день. Полиморфизмы гена *VDR* (rs1544410, rs2228570) не связаны с риском педиатрического рассеянного склероза в Алтайском крае.
3. У больных педиатрическим рассеянным склерозом чаще, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием, встречается серопозитивность по ЭБВ-инфекции как сочетание анти-VCA IgG и анти-EBNA-1 IgG, а также дефицит/недостаточность витамина D.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов работы подтверждается тем, что положения, выводы и рекомендации сформулированы на основе обследования репрезентативных выборок, стандартизованных групп больных и контроля с применением критериев их формирования, использованием соответствующих задачам работы методов эпидемиологических исследований, а также методов клинического, инструментального, лабораторного, генетического обследования участников исследования и статистического анализа результатов. Материалы исследования представлены и обсуждены на конференции «Современная медицинская наука: достижения и перспективы» (Барнаул, 2018); IX Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы – от диагноза к терапии» (Новосибирск, 2019), конференции «Неделя науки АГМУ» (Барнаул, 2020), заседаниях кафедры неврологии с курсом ДПО, научного экспертного совета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2018-2020 гг.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из которых 4 журнала – в базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 137 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, шести глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 1 рисунком. Указатель литературы содержит 19 отечественных и 259 работ зарубежных авторов.

Личный вклад автора в получение результатов, изложенных в диссертации. Лично автором проведены анализ научных публикаций по теме исследования, клиническое обследование и наблюдение участников исследования, взятие биоматериала для лабораторных исследований, анализ

медицинской документации, статистический анализ, написание диссертационной работы, подготовка публикаций по результатам исследования и представление результатов работы в докладах.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.11- Нервные болезни, в области исследований п.3 «Сосудистые заболевания нервной системы».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Организация и участники исследований. Эпидемиологические показатели рассчитывали по данным больных РС, зарегистрированных в регистре Алтайского края Российской Федерации (1322 пациента на 01.01.2018), наблюдающихся в центре демиелинизирующих заболеваний на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул), и проходивших лечение в неврологическом отделении этой больницы.

Клинические характеристики РС оценивали по данным всех, включенных в регистр больных ПРС края (86 пациентов) и случайной выборки из числа больных РС с дебютом заболевания после 18 лет (209 пациентов из 1236). Для других исследований в зависимости от задач работы формировали группы больных РС и добровольцев, не страдающих РС (контроль), сопоставимые по полу и/или возрасту (таблица 1).

Критериями невключения в исследование по оценке статуса витамина D были: хронические заболевания почек, желудочно-кишечного тракта; прием лекарственных средств или пищевых добавок, содержащих витамин D или его метаболиты, на протяжении трех месяцев до лабораторного обследования; неврологические нарушения более 6 баллов по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS); обострение РС давностью менее 6 мес. Все участники исследования родились и постоянно проживали в Алтайском крае Российской Федерации, по фенотипическим признакам – европеоиды.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методы исследования. Диагностику РС проводили по критериям McDonald в модификации 2010 г. (Polman С.Н. et al., 2011). Магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга выполнялась на томографе Impact (Siemens-Magnetom, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т в T1-, T2- и TIRM-режимах с контрастированием гадолинием (Гадовист, Омнискан). При неврологическом осмотре использовали оценочную систему

Куртцке (Kurtzke J.F., 1983), включающую EDSS. Скорость прогрессирования неврологических расстройств оценивали у больных ремиттирующим РС с инвалидизацией не более 6,5 баллов EDSS, делением баллов EDSS на длительность болезни в годах.

Таблица 1 – Характеристика групп участников исследований

Показатель	Больные РС, дебют в детском возрасте	Больные РС, дебют во взрослом возрасте	Контроль	Значимость различий, р
Аналитическое эпидемиологическое исследование «случай-контроль»				
	n=86		n=86	
Возраст, годы	21,7±5,8		23,4±7,2	0,428
Мужчины : женщины	26 : 60		26 : 60	1,000
Возраст дебюта заболевания, годы	14,7±3,1			
Длительность заболевания, годы	10,1±8,0			
Инвалидизация, EDSS, баллы	2,4±1,7			
Исследование специфичностей гена <i>HLA-DRB1</i>				
	n=86	n=200	n=200	
Возраст, годы	21,7±5,8	34,9±9,4	26,4±8,3	0,043
Мужчины : женщины	26 : 60	60 : 140	60 : 140	0,703
Возраст дебюта заболевания, годы	14,7±3,1	27,4±4,1		< 0,001
Длительность заболевания, годы	10,1±8,0	8,9±7,2		0,097
Инвалидизация, EDSS, баллы	2,4±1,7	2,6±1,7		0,169
Исследование статуса витамина D и полиморфизмов гена рецептора кальцитриола (<i>VDR</i> rs1544410, rs2228570)				
	n=50		n=108	
Возраст, годы	21,1± 6,1		22,8±6,6	0,210
Мужчины : женщины	19 : 31		41 : 67	1,000
Возраст дебюта заболевания, годы	14,5±3,5			
Длительность заболевания, годы	6,9±6,2			
Инвалидизация, EDSS, баллы	1,6 ± 1,3			
Исследование серологического профиля по Эпштейна-Барр вирусной инфекции				
	n=43		n=49	
Возраст, годы	21,8±5,7		23,2±7,0	0,126
Мужчины : женщины	15 : 28		20 : 29	0,668
Возраст дебюта заболевания, годы	15,3±1,7			
Длительность заболевания, годы	5,9±3,5			
Инвалидизация, EDSS, баллы	2,1±1,8			

Примечание: количественные переменные представлены в виде выборочного среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (±SD).

Распространенность РС (болезненность, prevalence) характеризовали как количество больных РС на 100000 населения, заболеваемость РС (первичная заболеваемость, incidence) – как количество новых случаев РС на 100000 населения в год. В расчетах использовали данные о численности населения Алтайского края, размещенные на официальном сайте Федеральной службы государственной статистики <https://www.gks.ru>.

Выявление факторов риска РС проводили методом аналитической эпидемиологии «случай-контроль» опросом по анкете, учитывающей все основные потенциальные факторы риска РС (Riise T. et al., 1996), рекомендованной Минздравом России (Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А., 2003) и используемой в последние годы во всех регионах России. Опрос по ситуациям/событиям больных РС проводили за период до дебюта заболевания, добровольцев контрольной группы – за период до 15 лет. Информация о перенесенных и имеющихся заболеваниях верифицировалась по амбулаторным картам и выпискам из историй болезни.

Статус витамина D оценивали по концентрации 25-гидрокси-витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (2015). Данные об инсоляции получены с сайта Национального управления по авионавтике и исследованию космического пространства США <https://eosweb.larc.nasa.gov>.

В качестве критерия ожирения применяли значение индекса массы тела равное или более +2,0 SD индекса массы тела для соответствующего возраста (Федеральные клинические рекомендации: Ожирение у детей и подростков, 2014; ID:KP229).

Для исследования геномных полиморфизмов ДНК выделяли из венозной крови отделением и лизированием клеток крови, гидролизом белков протеиназой K, очисткой фенол-хлороформом с осаждением этанолом. Для генотипирования методом TaqMan-зондов использовали автоматический секвенатор ABI Prism 310 Genetic Analyzer, амплификатор Eppendorf Mastercycler gradient (Eppendorf, США), iCycler iQ5 (Bio-Rad, США). Молекулярно-генетические исследования выполнены совместно с сотрудниками группы фармакогеномики Института Химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск) (руководитель М.Л. Филиппенко).

Антитела к Эпштейна-Барр вирусу и концентрацию 25(OH)D в сыворотке венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием и по протоколам наборов реагентов производства Вектор-Бест (Россия) и Euroimmun AG (ФРГ), соответственно.

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 8.0 (Stat. Soft, Inc., США). Проводили оценку межгрупповых различий категориальных переменных по двухстороннему точному критерию Фишера, критерию хи-квадрат Пирсона, количественных переменных двух независимых групп по U-критерию Манна-Уитни, трех и более групп независимых групп по H-критерию Краскела-Уоллиса, связи между переменными по коэффициенту корреляции Спирмена (r_s), отношение шансов (ОШ) методом логистического регрессионного анализа. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверяли по критерию хи-квадрат с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, ФРГ; <https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологические показатели педиатрического рассеянного склероза в Алтайском крае

В Алтайском крае на 01.01.2018 г. количество пациентов с ПРС составляло 6,5% от общего количества больных РС в крае (таблица 2). Сходные данные получены в Северо-Западном округе Москвы (Бойко А.Н. и др., 2014) и Ростовской области (Гончарова З.А. и др., 2011), где больные с дебютом РС в возрасте до 16 лет составили 5,66% и 10% от всех больных РС, соответственно.

Распространенность ПРС при расчете на все население края (см. таблица 2) находится близко к нижнему пределу значений этого показателя, полученного по результатам мета-анализа эпидемиологических данных 15 стран четырех континентов (95ДИ 2,3-13,9 на 100000 населения) (Yan K. et al., 2020).

Таблица 2 – Распространенность рассеянного склероза в Алтайском крае

Показатель	Все население	Женщины	Мужчины
Численность населения, тыс. человек	2350,1	1265,9	1084,2
Общее количество больных РС, из них:	1322	881	441
количество больных РС с дебютом во взрослом возрасте	1236	821	415
количество больных РС с дебютом в детском возрасте	86	60	26
Распространенность РС на 100 000 населения	56,3	69,6	40,7
Распространенность РС с дебютом во взрослом возрасте на 100 000 населения	52,6	64,9	38,3
Распространенность РС с дебютом в детском возрасте на 100 000 населения	3,7	4,7	2,4

В числе пациентов с ПРС – 17 (19,8%) детей. Распространенность РС у детей на 100000 населения детского возраста в Алтайском крае составляет 3,3 и при сравнении с данными систематического анализа 19 стран не превышает максимальных значений этого показателя (от 0,7 до 26,9) (Jeong A., Oleske D.M., Holman J., 2019).

Распространенность ПРС среди женского населения больше, чем среди мужского (4,7 и 2,4 на 100000 населения, соответственно), что характерно для РС (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. 2016). Соотношение лиц женского и мужского пола в группе больных ПРС не отличается от такового в контингенте больных РС с дебютом во взрослом возрасте (2,3 и 2,0, соответственно; $p=0,381$). Не выявлено различий этого соотношения при дебюте РС в разные периоды детского возраста: 1,9 – в возрасте до 12 лет; 2,5 – в возрасте 12 лет и старше ($p=0,073$). Это соответствует данным о ПРС в ряде других стран (Belman A.L. et al., 2016).

Распространенность ПРС в городах в 2,1 раза выше, чем в селах (4,8 и 2,3 случаев на 100000 населения, соответственно). Такая же закономерность выявлена ранее в Алтайском крае в популяции больных РС с дебютом заболевания во взрослом возрасте (Смагина И.В. и др., 2010) и может быть связана с неблагоприятным влиянием экологических факторов городской среды.

С 2010 по 2017 гг. заболеваемость ПРС в крае составила $0,15 \pm 0,06$ случаев на 100 000 населения в год при ежегодном выявлении $3,5 \pm 1,4$ (от 2 до 5) случаев РС у детей. Этот показатель не превышал полученных мета-анализом значений для других стран, не включающих Россию, – 0,05 до 2,85 на 100000 населения в год (Yan K. et al., 2020). Заболеваемость РС среди взрослого населения в анализируемый период составила в среднем $2,6 \pm 0,5$ случаев на 100000 населения в год и не коррелировала с заболеваемостью ПРС ($r_s=0,18$; $p=0,671$).

Клинические особенности педиатрического рассеянного склероза по сравнению с рассеянным склерозом у взрослых в Алтайском крае

Средний возраст дебюта ПРС (таблица 3) соответствует таковому в большинстве обследованных популяций – 12-14 лет (Yavari M.J., Inaloo S., Saboori S., 2008). Заболеваемость ПРС возрастает с возрастом. Наиболее часто ПРС дебютировал в старшем школьном возрасте, соответствующем периоду полового созревания (с 12 до 18 лет), – 69 (80,2%). В младшем школьном возрасте (от 7 до 12 лет) заболевание началось у 15 (17,4%) больных и в дошкольном периоде (от 3 до 7 лет) – у 2 (2,3%) пациентов. Средний возраст больных ПРС примерно на 14 лет меньше, чем средний возраст больных с дебютом РС во взрослом возрасте.

При статистически равной длительности болезни в этих контингентах больные ПРС в более молодом возрасте имеют в среднем такую же тяжесть неврологических расстройств по EDSS, как и больные с дебютом РС во взрослом возрасте (таблица 3). Это соответствует социально значимой особенности накопления инвалидности при ПРС, выявленной и в проспективных исследованиях (Voiko A. et al., 2002; Harding K.E., et al., 2013).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика больных с дебютом рассеянного склероза в детском и взрослом возрасте в Алтайском крае

Показатель	Больные РС с дебютом в детском возрасте n=86	Больные РС с дебютом во взрослом возрасте n=1236	Значимость различий, p
Возраст, годы (M±SD)	21,7±5,8	35,4±9,9	< 0,001
Возраст дебюта заболевания, годы (M±SD)	14,7±3,1	28,5±9,9	< 0,001
Длительность заболевания, годы (M±SD)	10,1±8,0	8,6±6,8	0,104
Инвалидизация, баллы EDSS (M±SD)	2,4±1,7	2,7±1,9	0,180
Тип течения РС, количество больных, абс. (%):			
ремиттирующий	80 (93,0)	902 (73,0)	< 0,001
вторично-прогрессирующий	6 (7,0)	296 (24,0)	< 0,001
первично-прогрессирующий	Не выявлено	38 (3,1)	< 0,001
Количество пациентов, получающих лечение препаратами, модифицирующими течение	75 (87,2)	694 (56,1)	< 0,001

РС, абс. (%)			
--------------	--	--	--

Дебют заболевания проявляется моносимптомно у большей части больных как в детском, так и во взрослом возрасте: у 60,5% (52) детей и у 68,4% (143) взрослых ($p=0,120$). Наиболее частыми клиническими проявлениями дебюта ПРС являются мозжечковая атаксия, оптический неврит, двигательные и чувствительные нарушения (таблица 4). Особенностью клиники дебюта ПРС является меньшая частота двигательных нарушений, отсутствие нарушений функций тазовых органов и встречаемость общемозговой симптоматики.

Таблица 4 – Клиника дебюта рассеянного склероза в Алтайском крае

Клинические проявления дебюта	РС с дебютом в детском возрасте n=86		РС с дебютом во взрослом возрасте n=209		Значимость различий, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Мозжечковая атаксия	36	41,9	78	35,9	0,333
Двигательные нарушения	25	29,1	93	44,5	0,048
Чувствительные нарушения	19	22,1	33	15,8	0,184
Нарушения функции тазовых органов	Не выявлено		11	5,3	0,030
Общемозговая симптоматика	9	10,5	Не выявлено		< 0,001
Глазодвигательные нарушения	6	7,0	23	11,0	0,230
Неврит лицевого нерва	3	3,5	4	1,9	0,341
Невралгия тройничного нерва	Не выявлено		1	0,5	0,500
Оптический неврит	32	37,2	102	48,8	0,058
Снижение слуха	Не выявлено		2	1,0	0,500

Ремиттирующий тип течения преобладает у пациентов с ПРС, также как у пациентов с дебютом РС после 18 лет (таблица 3). У больных ПРС этот тип течения заболевания встречается чаще в 1,3 раза; первично-прогрессирующее течение не зарегистрировано, что характерно для ПРС по данным других исследований (Jeong A., Oleske D.M., Holman J., 2019).

Частота обострений ремиттирующего РС в обследованных группах не различалась ($0,65\pm 0,63$ и $0,59\pm 0,55$ при ПРС и РС взрослых, соответственно, $p=0,457$), тогда как длительность первой ремиссии у больных ПРС была меньше, чем у больных с дебютом РС во взрослом возрасте ($9,7\pm 7,1$ и $30,3\pm 28,2$ месяцев, соответственно; $p<0,001$). Это может отражать характерную для ПРС наиболее высокую частоту обострений в первые годы заболевания (von Wyl V., 2020).

Скорость нарастания неврологического дефицита в группах широко варьировала и не различалась: $0,36\pm 0,46$ и $0,44\pm 0,37$ баллов в год при ПРС и РС взрослых, соответственно ($p=0,171$). Скорость прогрессирования ПРС выше у

пациентов мужского пола по сравнению с больными женского пола ($0,48 \pm 0,36$ и $0,24 \pm 0,23$ баллов в год; $p=0,002$). Не выявлено гендерных различий клинических проявлений и возраста дебюта ПРС, длительности первой ремиссии, инвалидизации и длительности заболевания.

Ассоциация специфичностей гена *HLA-DRB1* с риском педиатрического рассеянного склероза и рассеянного склероза у взрослых

Исследована связь предрасположенности к РС с аллелями и генотипами *HLA-DRB1*, кодирующего бета-цепь антигена гистосовместимости класса II на антигенпредставляющих клетках, как наиболее сильная из выявленных до настоящего времени (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2018). Частоты 42 выявленных генотипов *HLA-DRB1* для групп участников исследования соответствовали распределению Харди-Вайнберга ($p=0,409$; $p=0,410$; $p=0,721$ для групп РС с дебютом в детском возрасте, РС с дебютом во взрослом возрасте и группы контроля, соответственно). Идентифицировано 13 аллелей *HLA-DRB1* (таблица 5), известных как самые распространенные из сотен аллелей этого гена среди популяционных групп различных рас, включая европеоидов России (Riccio M.E. et al., 2013).

Таблица 5 – Частоты аллелей *HLA-DRB1* у больных рассеянным склерозом и в контрольной группе

Аллель	РС с дебютом в детском возрасте, n=86		РС с дебютом во взрослом возрасте, n=200		Контроль, n=200	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
01	10	5,8	15	3,8	56	14,0
03	15	8,7	37	9,3	17	4,3
04	13	7,6	37	9,3	39	9,8
07	10	5,8	33	8,3	58	14,5
08	12	7,0	19	4,8	17	4,3
09	2	1,2	0	0	0	0
10	2	1,2	0	0	0	0
11	22	12,8	33	8,3	73	18,3
12	0	0	0	0	4	1,0
13	31	18,0	89	22,3	47	11,8
15	43	25,0	130	32,5	65	16,3
16	12	7,0	7	1,8	24	6,0

Установлено, что аллели риска РС как у детей, так и у взрослых одинаковы; ими являются *HLA-DRB1*3*, *HLA-DRB1*13* и *HLA-DRB1*15* (таблица 6). Сходство аллелей риска *HLA-DRB1* в отношении РС у взрослых и детей отмечено и в других исследованиях с участием европеоидов в США, Швеции, Греции, Московской области России (Voiko A.N. et al., 2002; Vanwell D. et al., 2011; van

Pelt E.D. et al., 2013; Anagnostouli M.C. et al., 2014; Waubant E. et al., 2016). При этом HLA DRB1*15, как аллель риска РС, выявлена практически во всех обследованных популяциях европеоидов взрослого и детского населения (Consortium TIMSGCtWTCC, 2011).

Выявлен протективный эффект в отношении как ПРС, так и РС у взрослых HLA-DRB1*1 и HLA-DRB1*7, тогда как протективный эффект HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*16 обнаружен только в отношении РС у взрослых (таблица 6).

Таблица 6 – Ассоциация риска рассеянного склероза с аллелями *HLA-DRB1*

Аллель <i>DRB1</i>	Отношение шансов			
	РС с дебютом в детском возрасте, n=86		РС с дебютом во взрослом возрасте, n=200	
	Среднее значение (95ДИ)	Значимость, p	Среднее значение (95ДИ)	Значимость, p
01	0,38 (0,19-0,76)	0,006	0,24 (0,13-0,43)	<0,001
03	2,15 (1,05-4,42)	0,037	2,30 (1,27-4,16)	0,006
04	0,76 (0,39-1,46)	0,404	0,94 (0,55-1,61)	0,830
07	0,36 (0,18-0,73)	0,004	0,53 (0,34-0,83)	0,006
08	1,84 (0,87-3,89)	0,108	1,12 (0,58-2,19)	0,731
09	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
10	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
11	0,66 (0,39-1,10)	0,109	0,40 (0,26-0,62)	<0,001
12	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
13	1,65 (1,01-2,71)	0,046	2,15 (1,46-3,16)	<0,001
15	1,72 (1,11-2,66)	0,015	2,48 (1,77-3,48)	<0,001
16	1,18 (0,57-2,41)	0,659	0,28 (0,12-0,66)	0,003

Примечание: н.о. – не определено из-за малой частоты встречаемости аллели.

Частоты аллелей риска РС и протективных аллелей *HLA-DRB1* в группах больных с дебютом РС в разные возрастные периоды различались. Нельзя исключить, что с этим, по крайней мере, отчасти могут быть связаны возрастные различия заболеваемости РС.

Риск РС в детском возрасте ассоциирован с тремя генотипами DRB1*03/15, DRB1*13/15, DRB1*13/13, при этом два из них – гетерозиготные генотипы DRB1*03/15 и DRB1*13/15, ассоциированы и с риском РС у взрослых (таблица 7).

При носительстве DRB1*13/13 повышен риск дебюта РС в детском возрасте относительно дебюта во взрослом возрасте (ОШ=0,66; 95ДИ 0,13-3,25; p=0,004).

Таблица 7 – Ассоциация рассеянного склероза с генотипами *HLA-DRB1*

Генотипы <i>DRB1</i>	Отношение шансов			
	РС с дебютом в детском возрасте, n=86		РС с дебютом во взрослом возрасте, n=200	
	Среднее значение	Значимость, p	Среднее значение	Значимость, p

	(95ДИ)		(95ДИ)	
03/15	4,93 (1,20-20,30)	0,027	4,00 (1,58-10,11)	0,003
13/13	7,43 (1,48-37,83)	0,015	1,17 (0,38-3,61)	0,781
13/15	3,46 (1,06-11,27)	0,039	4,31 (2,08-8,96)	<0,001
15/15	3,20 (0,70-14,73)	0,133	5,14 (1,71-15,46)	0,003

Связь антропогенных, биотических факторов и особенностей образа жизни с риском педиатрического рассеянного склероза (результаты опросного исследования)

Выявлен повышенный риск ПРС при проживании в радиусе менее пяти километров от химических и нефтеперерабатывающих предприятий, наличия в анамнезе герпесвирусной инфекции и ветряной оспы (таблица 8). Не обнаружено связи заболевания с наличием в анамнезе других вирусных инфекций – корь, краснуха, эпидемический паротит, которые, по данным литературы, чаще других сопряжены с РС у детей и взрослых (Langer-Gould A. et al., 2017; Nourbakhsh B. et al., 2018). Установлена связь хронического тонзиллита в анамнезе с ПРС (таблица 8). Связи ПРС с другими заболеваниями, часто вызываемыми бактериальными инфекциями (менингит, пневмония, цистит, пиелонефрит, отит, синусит), не выявлено.

С повышенным риском ПРС ассоциирован психоэмоциональный стресс (таблица 8). Это согласуется с результатами систематического обзора 23 ретроспективных контролируемых исследований (Briones-Buixassa L. et al., 2015) и может объясняться тем, что стрессовые жизненные события в детском возрасте (развод родителей, смерть одного из родителей, брата или сестры) могут вызывать нейроэндокринные изменения, повышающие восприимчивость к определенным заболеваниям (Panzer A., 2008).

Таблица 8 – Антропогенные, биотические факторы и особенности образа жизни, ассоциированные с повышенным риском педиатрического рассеянного склероза

Фактор	Количество респондентов, указавших наличие фактора, абс. (%)		Отношение шансов, среднее значение (95 ДИ)	Значимость, p
	РС с дебютом в детском возрасте n=86	Контроль n=86		
Проживание вблизи химических и нефтеперерабатывающих заводов *	28 (32,6%)	18 (20,9%)	2,11 (1,04-,30)	0,038
Работа на компьютере более пяти часов в день	19 (22,1%)	2 (2,3%)	11,91 (2,65-53,55)	0,001
Ветряная оспа	55 (64,0%)	39 (45,3%)	2,14 (1,15-3,96)	0,015
Герпесвирусная инфекции	20 (23,3%)	10 (11,6%)	2,59 (1,10-6,12)	0,029
Хронический тонзиллит	31 (36,0%)	16 (18,6%)	2,47 (1,22-4,99)	0,012
Черепно-мозговая травма	14 (16,3%)	4 (4,7%)	3,99 (1,24-12,76)	0,019

Психоэмоциональный стресс *	21 (24,4%)	12 (14,0%)	1,99 (1,14-3,47)	0,015
-----------------------------	------------	------------	------------------	-------

Примечание: * - факторы риска РС у взрослых в Алтайском крае по данным Смагиной И.И. и др., 2011.

Не обнаружено связи ПРС с бытовыми контактами с животными и птицами, аллергическим статусом и аутоиммунными заболеваниями. Аутоиммунные заболевания (инсулинзависимый сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит) имелись у 3 (3,5 %) и 2 (2,3 %) респондентов с РС и участников группы контроля, соответственно.

Курение отметили 14 (16,3%) больных ПРС и 18 (20,9%) добровольцев контрольной группы (всеми этими респондентами отмечено курение менее одной пачки в день на протяжении двух лет и менее), что статистически соответствует отсутствию влияния этого фактора на риск ПРС (ОШ 0,73; 95ДИ 0,34-1,6; $p=0,435$).

Ожирение в подростковом возрасте имелось лишь у 2 (2,3%) больных РС и 1 (1,2%) добровольца контрольной группы и не повышало риск ПРС (ОШ 2,02; 95ДИ 0,18-23,09; $p=0,568$).

При сравнительном анализе с ранее полученными данными о факторах риска РС у взрослых в Алтайском крае (Смагина И.В. и др., 2011) обнаружено, что с риском ПРС ассоциировано большее количество факторов, из которых наиболее распространенными являются ветряная оспа, герпесвирусная инфекция и хронический тонзиллит.

Серологические маркеры Эпштейна-Барр вирусной инфекции у больных педиатрическим рассеянным склерозом

Предполагается, что ЭБВ-инфекция повышает риск и влияет на течение РС (Попова Е.В. и др., 2014; Guan Y. et al., 2019). Информативным критерием активности ЭБВ-инфекции является наличие/концентрация в сыворотке крови специфических антител к антигенам ЭБВ: раннему антигену (анти-ЕА IgG), вирусному капсидному антигену (анти-VCA IgM, анти-VCA IgG), ядерному антигену (анти-ЕВНА-1 IgG) (Almohmeed Y.H. et al., 2013). В связи с этим проведена оценка серологического профиля по ЭБВ-инфекции у больных ПРС в сравнении с группой добровольцев сопоставимого возраста, не страдающих РС.

Ни у одного из участников исследования не документирован в анамнезе инфекционный мононуклеоз, не выявлено диагностических признаков этого заболевания и не обнаружено серологических признаков первичной ЭБВ-инфекции (положительного результата по анти-VCA IgM).

Серопозитивность по IgG к ЭБВ выявлена у 43 (100%) больных ПРС и у 45 (91,8%) добровольцев группы контроля ($p=0,120$). Это согласуется с эпидемиологическими сведениями о высокой серопревалентности по ЭБВ-инфекции среди населения и больных РС (Almohmeed Y.H. et al., 2013).

Отсутствовала межгрупповая разница частот серопозитивных результатов по антителам IgG к отдельным антигенам ($p=0,467$ для анти-ЕА IgG; $p=0,120$ для анти-VCA IgG; $p=0,276$ для анти-ЕВНА-1 IgG).

Выделено четыре серологических паттерна, соответствующих определенным фазам течения ЭБВ-инфекции, и определена частота их встречаемости (таблица 9).

Таблица 9 – Паттерны специфических антител к Эпштейна-Барр вирусу у больных педиатрическим рассеянным склерозом и в контрольной группе

Паттерн (номер, интерпретация)	Анти-VCA IgM	Анти-VCA IgG	Анти-ЕА IgG	Анти-ЕВНА1 IgG	Больные ПРС n=43 абс. (%)	Контроль n=49 абс. (%)	Значимость различий, p
1, ранняя паст-инфекция	-	+	+	+	1 (2,3)	0 (0)	0,467
2, поздняя паст-инфекция	-	+	-	+	42 (97,7)	41 (83,7)	0,034
3, поздняя паст-инфекция	-	+	-	-	0 (0)	4 (8,2)	0,120
4, отсутствие инфицированности	-	-	-	-	0 (0)	4 (8,2)	0,120

Примечание: + серопозитивный результат (антитела обнаружены), - серонегативный результат (антитела не обнаружены).

Все выявленные серопозитивные паттерны (1, 2, 3) указывали на паст-инфекцию. У больных ПРС зарегистрирована большая распространенность сочетания анти-VCA IgG и анти-ЕВНА-1 IgG (паттерн 2), характерного для поздней паст-инфекции (латентной ЭБВ-инфекции при отсутствии клинических проявлений). При анализе всех серопозитивных позитивных результатов установлено, что наличие анти-ЕВНА-1 IgG ассоциировано с ПРС (ОШ 15,36; 95%ДИ 1,95-20,70; $p=0,009$).

Для специфических антител, обнаруженных у большинства участников исследования - анти-VCA IgG и анти-ЕВНА-1 IgG, были оценены полученные при иммуноферментном анализе расчетные величины коэффициента позитивности (КП) образцов сыворотки крови, отражающие концентрации соответствующих антител. Межгрупповых различий КП по анти-ЕВНА-1 IgG не выявлено ($p=0,352$). Напротив, судя по КП уровень анти-VCA IgG выше в группе больных ПРС ($15,2\pm 3,7$ против $12,8\pm 5,9$ у.е. в контроле; $p=0,006$).

При уровне КП анти-VCA IgG выше медианы (16,5 у.е.) этот серологический маркер ЭБВ-инфекции ассоциирован с ПРС (ОШ 5,29; 95ДИ 1,99-4,04; $p<0,001$), а также с аллелью риска РС в Алтайском крае – HLA-DRB1*15 (ОШ 8,4; 95% ДИ 0,87-80,92; $p=0,047$). Последнее согласуется с результатами

мета-анализа (Xiao D. et al., 2015) и указывает на вероятную значимость эффектов взаимодействия HLA-DRB1*15 и ЭБВ-инфекции для развития РС.

Не выявлено связи уровня анти-VCA IgG, анти-EBNA-1 IgG с клиническими характеристиками ПРС – возрастом дебюта заболевания, частотой обострений, скоростью прогрессирования неврологических расстройств.

С учетом возможной реактивации ЭБВ и связанной с этим активации аутоиммунных В-клеток, данных о влиянии ЭБВ-инфекции на течение РС (Попова Е.В. и др., 2014; Guan Y. et al., 2019) представляется актуальным исследование ассоциированных с РС серологических маркеров ЭБВ-инфекции при динамическом наблюдении больных ПРС.

Статус витамина D и полиморфизмы гена рецептора кальцитриола VDR (rs1544410, rs2228570) у больных педиатрическим рассеянным склерозом

Одним из факторов, ассоциированных с иммунологической реактивностью, повышенным риском и, предположительно, неблагоприятным течением РС, является дефицит витамина D (Alharbi F.M., 2015), а также некоторые полиморфизмы гена рецептора кальцитриола (Agliardi C. et al., 2011). В связи с этим, проведена оценка связи статуса витамина D и полиморфизмов VDR (rs1544410, rs2228570) с ПРС.

У больных ПРС концентрация в сыворотке крови общепринятого маркера статуса витамина D – 25(OH)D – была ниже, чем в группе контроля ($9,4 \pm 3,8$ и $17,3 \pm 7,5$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$). Средние значения уровня 25(OH)D у мужчин и женщин не различались ни в одной из групп. Дефицит и недостаточность витамина D выявлены как в группе больных ПРС, так и в группе контроля. Частота этих состояний была большей у больных ПРС (таблица 10). Это согласуется с данными о сниженном уровне 25(OH)D в крови больных РС в других регионах (Mazdeh M. et al., 2013).

Таблица 10 – Статус витамина D у больных педиатрическим рассеянным склерозом и в контрольной группе

Статус витамина D	Концентрация 25(OH)D, нг/мл	РС с дебютом в детском возрасте абс. (%)	Контроль, абс. (%)	Значимость различий, p
Выраженный дефицит	< 10	33 (66,0)	5 (10,0)	<0,001
Дефицит	< 20	16 (32,0)	33 (66,0)	0,001
Недостаточность	20-30	1 (2,0)	9 (18,0)	0,019
Адекватный уровень	> 30	Не выявлено	3 (6,0)	

По критерию Краскела-Уоллиса у больных ПРС не выявлено различий уровня 25(OH)D в зависимости от получаемых иммуномодулирующих препаратов и/или их дозировки ($p=0,970$). С уровнем 25(OH)D отрицательно

коррелировала частота обострений РС ($r_s=-0,28$; $p=0,042$), что согласуется с результатами других исследований (Ascherio A. et al., 2014). Не обнаружено связи уровня 25(OH)D со скоростью прогрессирования РС ($r_s=-0,27$; $p=0,294$), а также со степенью инвалидизации больных РС ($r_s=-0,21$; $p=0,180$).

Уровень 25(OH)D у участников исследования был выше в период относительно высокой инсоляции на территории Алтайского края (с апреля по сентябрь) по сравнению с периодом сниженной инсоляции (с октября по март) (таблица 11), что, вероятно, отражает зависимость статуса витамина D от биосинтеза этого витамина в коже под действием естественного ультрафиолетового излучения. У больных ПРС в оба выделенных периода отмечалась более низкая концентрация 25(OH)D, чем в контрольной группе.

Таблица 11 – Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови больных педиатрическим рассеянным склерозом и в контрольной группе в периоды года с разным уровнем солнечной радиации

Период		Суммарная солнечная радиация, кВт/ч на кв.м в сутки	Концентрация 25(OH)D, нг/мл		Значимость различий, p
			РС с дебютом в детском возрасте	Контроль	
1	Апрель-сентябрь	4,89±1,02	10,6±4,1 n=28	19,0±8,1 n=31	< 0,001
2	Октябрь-март	1,54±0,89	8,0±2,3 n=22 p ₁₋₂ =0,041	12,6±4,6 n=19 p ₁₋₂ =0,007	0,013

Отметим, что в исследовании не участвовали больные РС с тяжелыми неврологическими расстройствами, ограничивающими возможность пребывания на открытом воздухе – инвалидизация в группе больных не превышала четырех баллов по EDSS. Возможно, этим может объясняться отсутствие значимой связи статуса витамина D с инвалидизацией, выявленной другими исследователями (Harandi A.A et al., 2012).

Солнечная радиация в Алтайском крае в период беременности матерей участников исследования была меньше у родившихся с апреля по ноябрь по сравнению с родившимися с декабря по март (95ДИ 24,9 (21,6-29,5) и 35,2 (33,0-36,1) кВт/ч на кв.м в сутки соответственно, $p=0,008$). Родившихся в период с апреля по ноябрь было больше в группе больных ПРС, чем в группе контроля (76,0% и 64,0% соответственно, $p=0,042$). Эти данные согласуются с гипотезой о влиянии солнечной радиации в эмбрионально-антенатальном периоде на риск ПРС через стимуляцию синтеза витамина D и концентрацию 25(OH)D у матерей (Grytten N. et al., 2013).

Не найдено ассоциации ПРС с полиморфизмами гена рецептора витамина D VDR (BsmI) [rs1544410] и (FokI) [rs2228570].

Результаты указывают на связь недостаточности/дефицита витамина D с ПРС и необходимость коррекции статуса витамина D у больных ПРС, а также на целесообразность проспективной оценки эффективности препаратов витамина D в профилактике и комплексной терапии РС.

ВЫВОДЫ

1. В Алтайском крае больные педиатрическим рассеянным склерозом составляют 6,5% от общего количества больных рассеянным склерозом; распространенность педиатрического рассеянного склероза – 3,7 на 100000 населения, распространенность рассеянного склероза у детей – 3,3 на 100000 населения детского возраста; заболеваемость педиатрическим рассеянным склерозом в период с 2010 по 2017 г. – $0,15 \pm 0,06$ случаев на 100000 населения в год. Распространенность педиатрического рассеянного склероза больше среди женского населения, чем среди мужского (4,7 и 2,4 на 100000 населения, соответственно); в городах по сравнению с сельскими районами (4,8 и 2,3 на 100000 населения, соответственно).
2. В популяции больных педиатрическим рассеянным склерозом Алтайского края средний возраст дебюта заболевания составляет $14,7 \pm 3,1$ лет, заболевание начинает проявляться клинически чаще всего в возрасте 12-18 лет (у 80,2% больных), моносимптомно (у 60,5% больных). Наиболее частыми проявлениями дебюта заболевания являются мозжечковые нарушения (у 41,9% больных), оптический неврит (у 37,2% больных) и двигательные нарушения (у 29,1% больных). Особенностью клиники дебюта педиатрического рассеянного склероза по сравнению с таковой при дебюте заболевания после 18 лет является меньшая частота двигательных нарушений, отсутствие нарушений функций тазовых органов, большая частота общемозговой симптоматики.
3. Ремиттирующий тип течения преобладает у пациентов с педиатрическим рассеянным склерозом (у 93,4% больных), встречается чаще, чем у пациентов с дебютом рассеянного склероза после 18 лет (у 73,0% больных) и не отличается по скорости прогрессирования неврологических нарушений от такового при рассеянном склерозе с дебютом после 18 лет.
4. В Алтайском крае риск педиатрического рассеянного склероза также как рассеянного склероза с дебютом после 18 лет повышен при носительстве аллелей 15, 13 и 3 гена *HLA-DRB1*. Вероятными факторами риска педиатрического рассеянного склероза являются наличие в анамнезе ветряной оспы, хронического тонзиллита, герпесвирусной инфекции, черепно-мозговой травмы, психоэмоционального стресса, а также проживание вблизи химических и нефтеперерабатывающих предприятий, работа на компьютере более пяти часов в день.
5. У больных педиатрическим рассеянным склерозом по сравнению с лицами, не

имеющими этого заболевания, большая распространенность серологических маркеров, характерных для латентной ЭБВ-инфекции – сочетания анти-VCA IgG и анти-EBNA-1 IgG при отсутствии клинических проявлений ЭБВ-инфекции. Серопозитивность по анти-EBNA-1 IgG, а также наличие IgG VCA выше уровня медианы для лиц, проживающих в Алтайском крае, ассоциированы с педиатрическим рассеянным склерозом.

6. У 70% больных педиатрическим рассеянным склерозом имеется дефицит витамина D, у 28% – недостаточность витамина D, что чаще, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием в 6,5 и 2,1 раза, соответственно. Полиморфизмы гена рецептора витамина D (VDR rs1544410, rs2228570) не связаны с риском педиатрического рассеянного склероза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний у детей необходимо учитывать, что в группу наибольшего риска по педиатрическому рассеянному склерозу могут быть отнесены городские жители, лица женского пола и лица с генетической предрасположенностью к этому заболеванию.
2. Для оценки предрасположенности к педиатрическому рассеянному склерозу у европеоидов, родившихся и проживающих в Алтайском крае, рекомендуется проводить генотипирование по гену *HLA-DRB1*. В качестве генетических маркеров риска этого заболевания следует считать носительство аллелей 15, 13 и 3 гена *HLA-DRB1*.
3. Лицам, имеющим генетические маркеры риска педиатрического рассеянного склероза, следует избегать длительной работы на компьютере, проживания в экологически неблагоприятных территориях, особенно в непосредственной близости от предприятий химической, нефтеперерабатывающей отраслей.
4. У больных педиатрическим рассеянным склерозом в Алтайском крае рекомендуется оценивать статус витамина D и корректировать дефицит/недостаточность этого витамина.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

1. Педиатрический рассеянный склероз / И.В. Смагина, Е.Ю. Ельчанинова // Неврологический журнал. – 2017. – Т. 22, №2. – С. 64–71.
2. Статус витамина D и полиморфизмы генов кальцитриола VDR (rs1544410, rs2228570) у больных рассеянным склерозом с дебютом заболевания в детском возрасте / И.В. Смагина, Е.Ю. Ельчанинова, К. В. Лунев, Симонова О.Г., Назарчук Е.А. // Неврологический журнал. – 2018. – Т. 23, №3. – С. 138–143.

3. Серологические маркеры Эпштейна-Барр вирусной инфекции у больных педиатрическим рассеянным склерозом / И. В. Смагина, Е.Ю. Ельчанинова // Российский неврологический журнал. – 2019. – Т. 24, №5. – С. 38–45.
4. Рассеянный склероз в Алтайском крае: результаты проспективного эпидемиологического исследования / И.В. Смагина, Е.Ю. Ельчанинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2019. –Т. 119, №2-2. – С. 7-11.
5. Смагина И.В., Ельчанинова Е.Ю., Раевских В.М. Связь антропогенных и биотических факторов с риском педиатрического рассеянного склероза // Медико-фармацевтический журнал «Пuls». – 2020. – Т. 22, №9. – С. 42–51.

Прочие работы по теме исследования

6. Особенности рассеянного склероза у детей / И.В. Смагина, Е.Ю. Чукина (Ельчанинова), А.С. Палащенко, Е.С. Жданова // Дополнительное профессиональное образование – практическому здравоохранению: ежегодн. сб. науч. ст., посвящ. 30-летнему юбилею ФПК и ППС. – 2016. – Вып. 10. – С. 108–114.
7. Клиническая эффективность витамина D при рассеянном склерозе / И.В. Смагина, Е.Ю. Чукина (Ельчанинова), А.А. Ханов // Дополнительное профессиональное образование – практическому здравоохранению: ежегодн. сб. науч. ст., посвящ. 30-летнему юбилею ФПК и ППС. – 2016. – Вып. 10. – С. 100–104.
8. Эффективность глатирамера ацетата и полиморфизмы *HLA-DRB1*, *TNF- α* (rs1800629), *TNFRSF1A* (rs414958), *CD40* (rs6074022, rs11086998) при рассеянном склерозе / И. В. Смагина, А.С. Палащенко, Е.С. Жданова, Е.Ю. Чукина (Ельчанинова) // Неврология Сибири. – 2016. – №1. – С. 44–48.
9. Ассоциация полиморфизмов генов *TNF α* (rs1800629) и *TNFRSF1A* (rs1800693) с риском развития рассеянного склероза в детском и взрослом возрасте в Алтайском крае / И.В. Смагина, Е.Ю. Ельчанинова, А.С. Палащенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2017. – №10-2. – С.82–83.
10. Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза в Алтайском крае (проспективное исследование за 2009-2017 гг.) / И.В. Смагина, Е.Ю. Ельчанинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2018. – №8-2. – С. 159.
11. Ассоциация полиморфизмов гена *HLA-DRB1* с риском развития рассеянного склероза в детском и взрослом возрасте в Алтайском крае / И. В. Смагина, Е.Ю. Ельчанинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – №8-2. – С. 158–159.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HLA-DRB1	– DR бета 1 главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, class II, DR beta 1)
VDR	– рецептор витамина D (vitamin D receptor)
анти-ЕА	– антитела к раннему антигену Эпштейна-Барр вируса
анти-ЕВНА-1	– антитела к ядерному антигену Эпштейна-Барр вируса
анти-VCA	– антитела к капсидному антигену Эпштейна-Барр вируса
95ДИ	– 95% доверительный интервал
КП	– коэффициент позитивности
ОШ	– отношение шансов
ПРС	– педиатрический рассеянный склероз
РС	– рассеянный склероз
ЭБВ-инфекция	– Эпштейна-Барр вирусная инфекция
25(ОН)D	– 25-гидрокси-витамин D

Соискатель

