

АХМЕТГАЛЕЕВА НАИЛЯ ФАНИЛЬЕВНА

**ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН:
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Клара Закиевна Бахтиярова

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, руководитель Тюменского областного центра рассеянного склероза, Акционерное общество «Медико-санитарная часть
«Нефтяник»

Сиверцева Стелла Анатольевна

доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательским
отделом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города
Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии
Департамента здравоохранения
города Москвы»

Быкова Ольга Владимировна

Ведущая организация: Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.13 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр.6

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://rsmu.ru> и в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр.6

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор



Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Демиелинизирующие заболевания (ДМЗ) центральной нервной системы (ЦНС) – гетерогенная группа иммуноопосредованных заболеваний с преимущественным поражением белого вещества головного и спинного мозга. Международной группой по изучению рассеянного склероза (РС) у детей (IPMSSG) были определены воспалительные демиелинизирующие синдромы у детей, которые включают острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), клинически изолированный синдром (КИС), рассеянный склероз (РС) и оптиконевромиелит (ОНМ) Krupp LB et al., 2013. Этиопатогенез данных заболеваний характеризуется разворачиванием каскада иммунопатологических реакций на воздействие различных факторов внешней среды у генетически предрасположенных лиц (Wells E, Nascimben Y, Waldman A, 2018). Постановка диагноза на ранних этапах заболевания, особенно при первом эпизоде демиелинизации, зачастую затруднена. Фенотипы оптического неврита, острого миелита или энцефаломиелита могут быть первым проявлением как РС, так и других ДМЗ ЦНС.

Частота различных форм ДМЗ ЦНС у детей различается: в 19-24% встречается ОРЭМ, в 3-22% - поперечный миелит, в 2-36% - неврит зрительного нерва и у 2-4% - ОНМ (Matricardi S. et al, 2019). После первого демиелинизирующего эпизода диагноз РС окончательно подтверждается в 60-70 % случаях (Kuhle J, Disanto G, Dobson R, 2015). ОРЭМ обычно чаще встречается у детей в возрасте до 10 лет, в то время как РС, ОНМ, поперечный миелит встречаются у детей старше 10 лет (Matricardi S. et al, 2019). Наиболее частым ДМЗ ЦНС является РС. Пациенты с РС в 3-10% заболевают в возрасте до 16 лет и <1% в возрасте до 10 лет (Alroughani R., Boyko A., 2018). Анализ данных эпидемиологических исследований демонстрирует значительное увеличение распространенности и рост заболеваемости РС, в том числе и среди детей и подростков (Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020).

Педиатрический РС имеет ряд особенностей, отличающих его от РС с дебютом после 18 лет. Ремиттирующее течение заболевания с частыми обострениями характерно для преобладающего большинства педиатрических пациентов, при этом накопление инвалидизации у детей в целом происходит медленнее, чем у взрослых пациентов (Ghezzi A. et al 2016), что, вероятнее всего, обусловлено высокой нейропластичностью. Рассеянный склероз оказывает негативное влияние на качество жизни (КЖ) детей и подростков, особенно в периоды обострения (Yeh E.A., 2017; O'Mahony J., 2019 и др.). Увеличение частоты обострений РС, в свою очередь, приводит к накоплению неврологического дефицита и к постепенной инвалидизации.

Демиелинизирующие заболевания ЦНС представляют собой медико-социальную проблему, поскольку ими преимущественно страдают люди молодого возраста и дети с высоким риском ранней инвалидизации и утраты трудоспособности. Медико-социальная помощь пациентам с заболеваниями данной группы связана с существенным бременем, лежащим на государство, большие финансовые расходы связаны в том числе и с оказанием социальной помощи, выплатой пособий нетрудоспособным пациентам. Демиелинизирующие заболевания ЦНС детского возраста остаются недостаточно изученным феноменом современной неврологии. Быстрый рост распространенности ДМЗ ЦНС среди людей различного возраста, в том числе детей, разного пола и этнического происхождения требуют дальнейшего, более детального изучения данной группы заболеваний. Данные положения определяют актуальность настоящего исследования.

Разработанность темы исследования.

Работы по исследованию клинико-эпидемиологических характеристик ДМЗ ЦНС, в том числе среди педиатрических пациентов, были выполнены во многих субъектах Российской Федерации. (Гончарова З.А. и соавт, 2020, Хабиров Ф.А. и соавт, 2020, Юрченко Ю.Н. и соавт, 2016, Ельчанинова Е. Ю, 2019). Ретроспективное эпидемиологическое исследование идиопатических воспалительных ДМЗ ЦНС, проведенное Светличной А.В. в 2024 г., основанное на данных Минздрава России за период с 2009 по 2021 г., продемонстрировало рост заболеваемости идиопатических воспалительных ДМЗ ЦНС и РС у детей от 15 до 17 лет, предположительно связанный с улучшением диагностики, а также изменением активности факторов риска. Увеличение распространенности связано как с ростом заболеваемости, так и с появлением новых препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), увеличением продолжительности жизни пациентов.

Изучение особенностей распространения РС на территории Республики Башкортостан (РБ) началось на кафедре неврологии Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ) с 1948 (Бакиров А.Г.). Особое внимание уделялось выявлению взаимосвязи развития РС с природно-географическими факторами окружающей среды. Дальнейший анализ клинико-эпидемиологических характеристик РС позволил установить, что РБ соответствует зоне среднего риска развития РС (Бахтиярова К.З. и др, 2007). В настоящее время специализированная медицинская помощь при РС сконцентрирована в Республиканском Центре рассеянного склероза (РЦРС) организованного на базе Республиканской клинической больницы им Г.Г. Куватова (РКБ) в 2007 г., с этого времени все пациенты с подозрением на ДМЗ ЦНС направляются в РЦРС для уточнения диагноза и назначения патогенетического лечения.

Все пациенты детского возраста в РБ с подозрением на ДМЗ ЦНС незамедлительно госпитализируются, получают стационарное обследование и лечение в неврологическом отделении Республиканской детской клинической больницы (РДКБ). Подробное изучение аспектов педиатрических форм РС в РБ ранее не проводилось. Кроме того, за последние десятилетия выделены новые формы ДМЗ ЦНС, которые не были охарактеризованы у детей. В связи с этим, были установлены цель и задачи исследования.

Цель исследования

Изучение клинико-эпидемиологических характеристик ДМЗ ЦНС у детей в Республике Башкортостан для совершенствования специализированной медицинской помощи данной категории пациентов.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ случаев впервые возникшего эпизода ДМЗ ЦНС у детей, расцененного как ОРЭМ в РБ.
2. Проанализировать динамику эпидемиологических показателей детского РС за период с 1993 г. по 2023 г., а также изучить клинические особенности РС среди детей в РБ.
3. Оценить качество жизни детей с РС.
4. Исследовать клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний спектра оптиконевромиелита у детей в РБ.

Научная новизна

Впервые проанализированы клинико-эпидемиологические характеристики ДМЗ ЦНС педиатрических пациентов в РБ. Оценена структура ДМЗ ЦНС в данной возрастной группе. Изучена распространенность и заболеваемость ДМЗ ЦНС среди городского и сельского детского населения, выявлены возрастные, гендерные отличия. Впервые проанализированы особенности дебюта ДМЗ ЦНС, клинических проявлений, данные инструментальных и лабораторных методов исследований. Впервые в РБ проведена оценка КЖ педиатрических пациентов с РС.

Научно-практическая значимость

Полученные в ходе исследования данные расширяют представления о разнообразии ДМЗ ЦНС у детей и подростков, демонстрируют сложность их дифференциальной диагностики, влияние своевременной постановки правильного диагноза на исходы заболевания. Результаты исследования могут быть включены в систематический анализ

данных регионов РФ для разработки стандартов диагностики на основании клинического течения и рекомендаций по лечению и профилактике ДМЗ ЦНС у педиатрических пациентов. Полученные данные являются основой для решения практических задач по оказанию медицинской помощи детям с ДМЗ ЦНС, включая повышение качества диагностики, планирование медико-социальной помощи и обеспечения лекарственными препаратами.

Методология и методы исследования

Объектом исследования являлись пациенты детского возраста с ДМЗ ЦНС. С целью ретроспективного анализа изучена медицинская документация пациентов с диагнозом ДМЗ ЦНС, наблюдавшихся в РДКБ г. Уфа за период с 1993г по 2023 г. Данные пациентов, не соответствующие критериям РС, ОРЭМ, ЗСОНМ, были исключены из исследования. Также были изучены медицинские карты пациентов, состоящих на учете в РЦРС с дебютом РС в детском возрасте. У всех пациентов проведена оценка клинико-демографических данных, анамнеза заболевания, семейного анамнеза, неврологического статуса, данных нейровизуализации и лабораторных обследований. Сравнение клинико-эпидемиологических характеристик больных РС проводилось с данными пациентов с типичным дебютом от 18 до 45 лет, сопоставимых по полу, национальности и месту проживания. У пациентов, не достигших 18 лет на момент анализа данных, проведена оценка КЖ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Впервые возникший эпизод демиелинизации чаще развивался у детей среднего школьного возраста после перенесенной вирусной инфекции и чаще всего был проявлением РС, реже – ОРЭМ или других ДМЗ ЦНС.
2. За период 1993-2023гг наблюдается увеличение распространенности педиатрического РС в РБ, что обусловлено улучшением качества диагностики и истинным ростом заболеваемости.
3. РС чаще встречается у детей старшего школьного возраста, что соответствует периоду полового созревания, чаще женского пола, для него характерен ремиттирующий тип течения, встречаются агрессивные варианты, в динамике отмечается тенденция к росту числа детей с РС с инвалидностью.
4. Наблюдается значительное снижение КЖ у детей с РС в период обострения заболевания.

5. Пациенты с ЗСОНМ составляют 3% среди всех ДМЗ ЦНС. Все заболевшие - женского пола, в половине случаев наблюдалась серопозитивная форма.

Личный вклад автора

Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем д.м.н., профессором Бахтияровой К.З. Автором лично проведен обзор научных по теме исследования, анализ медицинской документации, клиническое обследование и наблюдение участников исследования, статистический анализ, написание диссертационной работы, подготовка публикаций по результатам исследования и представление результатов работы в докладах.

Апробация работы

Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что они сформулированы на основе обследования репрезентативных выборок, стандартизованных групп с применением критериев их формирования, использованием соответствующих задачам работы методов эпидемиологических исследований, а также методов клинического, инструментального, лабораторного обследования участников и статистического анализа результатов. Положения, выводы и рекомендации сформулированы на основе полученных результатов. Основные результаты исследований были представлены на XI Балтийском конгрессе по детской неврологии, г. Санкт-Петербург (2021 г.), «Нейрофоруме», г. Москва (2021 г.), V Юбилейном конгрессе РОКИРС с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» г. Уфа (2023 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Перспективные направления диагностики и терапии демиелинизирующих заболеваний», г. Ярославль (2023 г.), XX Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения», г. Москва (2024 г.), Всероссийской научно-практической конференции «II Сибирский дискуссионный клуб – 2024 Аутоиммунная неврология», г. Новосибирск (2024 г.), «Нейрофоруме», г. Москва (2024 г.), XXVI Всероссийском конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения», г. Санкт-Петербург (2024 г.), Всероссийской конференции с международным участием Исполкома РОКИРС «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы», г. Москва (2024 г.), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Аутоиммунные заболевания в неврологии», г. Ростов-на-Дону (2024 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Новые направления диагностики и терапии демиелинизирующих заболеваний», г. Ярославль (2024 г.),

Межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы: искусство выбора оптимальной терапии», г. Новосибирск (2025 г.).

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами лечебного, педиатрического факультетов и ординаторами, а также при ведении пациентов с ДМЗ ЦНС в РДКБ и РЦРС на базе РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ, из которых 10 в журналах Перечня ВАК, 4 в журнале перечня SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц и иллюстрирована 38 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический указатель содержит 32 отечественных и 133 зарубежных источников литературы.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Общий дизайн и методология исследования

Проанализированы данные регистра РЦРС, медицинских карт пациентов РКБ и РДКБ. Изучение медицинской документации проводилось методом сплошного статистического наблюдения в период с 1993 г. по 2023 г., контрольная дата 01.01.2024 г. Отбор данных производился на основе установленных диагнозов: ДМЗ ЦНС, РС, ОРЭМ, ОНМ, ЗСОНМ, энцефаломиелит. Отобраны данные 142 пациентов. Первично диагноз РС был установлен 107 пациентам, ОРЭМ – 19, другие ДМЗ ЦНС – 16 пациентам. На момент проведения анализа данных диагноз у части пациентов был пересмотрен в соответствии с критериями соответствующих нозологий: РС – критерии McDonald 2017 г.; ОРЭМ – критериям для монофазного ОРЭМ для детей IPMSSG 2013 г; ЗСОНМ – критериям, установленным Международной группой по диагностике ЗСОНМ в 2015 г. Таким образом,

установлен диагноз РС – 113 пациентам, ЗСОНМ – 4, ОРЭМ – 11. Диагноз другие ДМЗ ЦНС установлен пяти пациентам был установлен, повторных посещений невролога у них не зарегистрировано. Диагноз другие неврологические заболевания установлен 14 пациентам: острое нарушение мозгового кровообращения – 2, нейрофиброматоз 1 типа – 2, лейкоэнцефалит Шильдера – 1, лейкодистрофия Пелицеуса-Мерцбахера – 1, метакроматическая лейкодистрофия – 1, болезнь Александра – 1, наследственная спастическая параплегия – 1.

Для всех ДМЗ ЦНС были охарактеризованы основные клинические симптомы в дебюте заболевания, их частота в дебюте заболевания в процентах, средний возраст дебюта заболевания, проведен анализ гендерной структуры пациентов.

Оценка первого ОРЭМ-подобного эпизода демиелинизации

Охарактеризована половая и возрастная структура пациентов с ОРЭМ, определены предикторы развития демиелинизирующего эпизода. Описаны анамнез, клинические проявления, данные проведенных лабораторных методов обследований и катамнез пациентов с изначально неверно установленным диагнозом ОРЭМ. Неврологический дефицит в остром периоде заболевания оценен по расширенной шкале инвалидизации Expanded Disability Status Scale (EDSS). Проведен анализ данных нейровизуализационных исследований в острый период, охарактеризованы очаги поражения. Изучены отдаленные последствия демиелинизирующего эпизода (инвалидность, полное восстановление).

Оценка эпидемиологических характеристик педиатрического РС

Для педиатрического РС рассчитана заболеваемость на 100 000 детского населения как отношение числа новых зарегистрированных случаев к численности детского населения РБ. Распространенность определена как отношение количества педиатрических пациентов к численности детского населения. Информация о численности и возрастно-половой структуре общей популяции Республики Башкортостан получена из отчетов Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РБ (www.bashstat.ru).

Рассчитан относительный риск заболеваемости для городского и сельского населения, определены значения границ 95% ДИ. Подсчитано количество семейных случаев РС. Определен средний возраст пациентов в дебюте заболевания и средняя длительность заболевания с момента дебюта, представленные в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль. Рассчитана средняя длительность обострений и первой ремиссии, также представленные в виде Me (Q1; Q3). Определено

среднее значение баллов по шкале инвалидизации EDSS в дебюте заболевания у детей. Средняя скорость прогрессирования неврологического дефицита рассчитана как отношение количества баллов по EDSS на момент обследования (не ранее чем через 3 месяца после обострения) к длительности заболевания в годах. Подсчитано количество случаев каждого из типов течения РС.

Сравнение клинико-эпидемиологических характеристик больных РС проводили с данными 113 пациентов с типичным дебютом от 18 до 45 лет, сопоставимых по полу, национальности и месту проживания (табл. 1).

Таблица 1- Характеристики пациентов с РС с дебютом до и после 18 лет.

	Дебют до 18	Дебют после 18	p
Женщины (n,%)	80 (72,7%)	89 (78,7%)	0,169
Городское население (n,%)	75 (66,3%)	81 (71,6%)	0,398
Русские (n,%)	45 (40,0%)	43 (38,0%)	0,785
Татары (n,%)	42 (37,0%)	45 (39,8%)	0,682
Башкиры (n,%)	10 (9,0%)	9 (7,9%)	0,811
Дети от смешанных браков	12 (10,5%)	10 (8,8%)	0,654
Другие национальности (n,%)	4 (3,5%)	6 (5,3%)	0,518

Охарактеризованы клинические проявления дебюта заболевания. Определена структура пациентов в зависимости от клинических проявлений, типов синтеза олигоклональных IgG, представленная в процентах. Подсчитано количество детей, принимающих ПИТРС 1 и 2 линии.

Отдельно проанализированы пациенты с дебютом РС до 18 лет, которым была установлена инвалидность, определено среди них соотношение мужчин и женщин, подсчитано количество сельских и городских жителей. Определена средняя продолжительность заболевания до установления инвалидности, представленная в виде $M \pm SD$. Сравнение показателей длительности заболевания до установления инвалидности проводилось с показателями 729 пациентов с РС, заболевших после 18 лет.

Проведен анализ данных умерших пациентов с РС с дебютом в детском возрасте, определен средний возраст дебюта заболевания. Средняя продолжительность жизни и длительность заболевания до наступления летального исхода представлены в виде $M \pm SD$,

проведено их сравнение с показателями 276 умерших пациентов, заболевших после совершеннолетия. Указаны причины смерти педиатрических пациентов.

Пациентам, не достигшим совершеннолетия на момент анализа данных, дополнительно проведена оценка качества жизни.

Оценка качества жизни

Проведена оценка КЖ педиатрических пациентов с рассеянным склерозом при помощи опросника качества жизни Pediatric Quality of Life Questionnaire (PedsQL 4.0). Оценивалось КЖ 22 пациентов с РС в обострении и стойкой ремиссии (отсутствие обострений на протяжении не менее 6 месяцев) и 20 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. В исследовании принимали участие 5 мальчиков, 17 девочек, больных РС. У всех 22 пациентов зарегистрирован ремиттирующий тип течения РС (PPC). Пациенты с РС были поделены на группы в зависимости от количества тестирований и стадии заболевания на момент тестирования.

Группа 1: пациенты, которых тестировали в обострении и ремиссии (11 пациентов)

Группа 2: пациенты с длительной ремиссией (1 год и более), тест только в ремиссии (4 детей)

Группа 3: пациенты, протестированные только в обострении, не успели достигнуть ремиссии 6 месяцев на конец тестирования (7 пациентов).

Характеристика пациентов с ЗСОНМ

Охарактеризована половая и возрастная структура пациентов с ЗСОНМ. Приведено подробное описание анамнеза, клинических проявлений, данные проведенных лабораторных методов обследований пациентов с ЗСОНМ. Неврологический дефицит оценен по расширенной шкале инвалидизации EDSS. Проведен анализ данных нейровизуализационных исследований в острый период, охарактеризованы очаги поражения.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью программы IBM SPSS Statistic 22.0. Различия категориальных переменных двух независимых групп оценивались по двустороннему точному критерию Фишера, количественных переменных - по U-критерию Манна-Уитни. Взаимосвязь двух переменных оценена по коэффициенту корреляции Спирмена. Критический уровень значимости $p < 0,05$ принят для всех статистических критериев.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка первого ОРЭМ-подобного эпизода демиелинизации.

В период с 1993 по 2023 г. в РДКБ наблюдались 19 детей с впервые возникшим демиелинизирующим эпизодом, которым исходно был установлен диагноз ОРЭМ. Среди заболевших преобладали девочки, соотношение девочек к мальчикам — 1,3:1.

Впервые возникший эпизод демиелинизации чаще развивался у детей среднего школьного возраста: в раннем возрасте (до 3 лет) заболели 2 детей, в дошкольном (3–6 лет) – 4 детей, в раннем школьном (7–10 лет) – 6 детей, среднем школьном (11–15 лет) – 7 детей. Первому демиелинизирующему эпизоду в 10 из 19 случаев предшествовала вирусная инфекция, у 3 детей зафиксирован факт травмы, у одного ребенка заболеванию предшествовала ревакцинация АКДС. Фактор, провоцирующий дебют заболевания, в остальных случаях не был установлен. Первый демиелинизирующий эпизод в половине случаев дебютировал с общеинфекционных симптомов: повышение температуры тела, головные боли, тошнота, рвота, общая слабость. Проявления энцефалопатии у 8 пациентов отсутствовали, что противоречит критериям 2013 г., таким образом, ретроспективный анализ позволяет предполагать, что диагноз был выставлен ошибочно. Структура клинических симптомов в дебюте заболевания отражена на рисунке 1.



Рисунок 1- Структура клинических проявлений ОРЭМ-подобного демиелинизирующего эпизода

Неврологический дефицит в остром периоде заболевания: оценка по расширенной шкале инвалидизации EDSS составила 2 балла у пяти пациентов, 3 балла – у двух, 4 балла – у троих, 5 баллов – у пяти, 6 баллов – у двух, 8 и 9 баллов – по одному пациенту.

Анализ клинических проявлений и данных нейровизуализационных исследований в острый период заболевания позволил установить, что у 12 детей (63,1%) в дебюте

наблюдалось поражение головного и спинного мозга, у 7 (36,8%) – только головного мозга. На МРТ головного и спинного мозга у пациентов с ОРЭМ были выявлены крупные (≥ 2 см), гиперинтенсивные в режимах T2 и FLAIR мультифокальные очаги, с нечеткими контурами, расположенные в сером и белом веществе головного мозга, в стволе и мозжечке, а также крупные сливные интрамедуллярные поражения в спинном мозге, распространяющиеся на несколько сегментов. Очаги в динамике подверглись разрешению. Диагноз ОРЭМ восьми пациентам (42%) впоследствии был пересмотрен: одному ребенку выставлен диагноз «Болезнь Александра», одному «Спастическая наследственная параплегия», шестерым детям – «Рассеянный склероз» (в среднем через $8,1 \pm 4,5$ месяца после дебюта заболевания), таким образом, на момент постановки диагноза ОРЭМ у пациентов фактически имел место клинически изолированный синдром (КИС). Сложности, связанные с диагностикой заболевания в его дебюте, связаны с нетипичными жалобами, данными объективного осмотра и нечеткой картиной МРТ низкого разрешения. Важным обстоятельством является то, что у детей с первоначально установленным диагнозом ОРЭМ, впоследствии пересмотренным на РС, в дебюте не наблюдались характерные для РС очаги.

Смерть зафиксирована у двоих пациентов с диагнозом РС, через 20 и 6 лет с момента первого демиелинизирующего эпизода. Остальные 11 детей наблюдались с диагнозом ОРЭМ, из них у пятерых детей ОРЭМ был монофазным, у шестерых – мультифазным. Восстановились полностью и не наблюдаются у неврологов шестеро детей, пятеро имеют стойкий неврологический дефицит.

Ретроспективный анализ рассеянного склероза с началом в детском возрасте

По данным на 01.01.2024 г. за период с 1993 по 2023 гг. в РБ зарегистрировано 113 случаев РС с дебютом в детском возрасте, что составляет 4,2% от общего числа пациентов (количество пациентов с РС с дебютом в период 1993 по 2023 гг. составляет 2691 человек). На выявляемость РС и, соответственно, на показатели заболеваемости и распространённости существенное влияние оказывают методы инструментальной и лабораторной диагностики. В РБ выполнение МРТ головного мозга вошло в рутинную практику в 2008 г., а исследование сыворотки и ликвора на олигоклональные антитела в 2020 г. Данные методы позволяют установить диагноз на более ранних стадиях заболевания, в том числе после первого клинического проявления: 2-й тип синтеза олигоклональных IgG выявлен у 86,3%, 1-й тип у 13,7% педиатрических пациентов. Отмечается рост заболеваемости, в период 2020-2022 гг. ее относительное снижение обусловлено, вероятно, пандемией COVID -19 (риунок 2.)

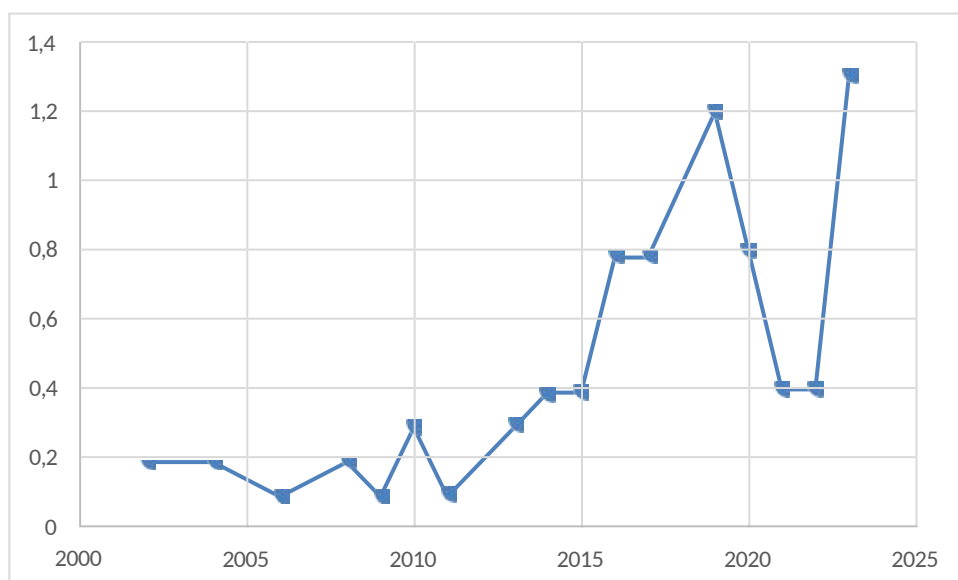


Рисунок 2- Заболеваемость педиатрическим РС за 1993 - 2023 гг.

Наблюдается увеличение распространенности детского РС за наблюдаемый период, усредненные показатели за пять лет продемонстрированы на рисунке 3.

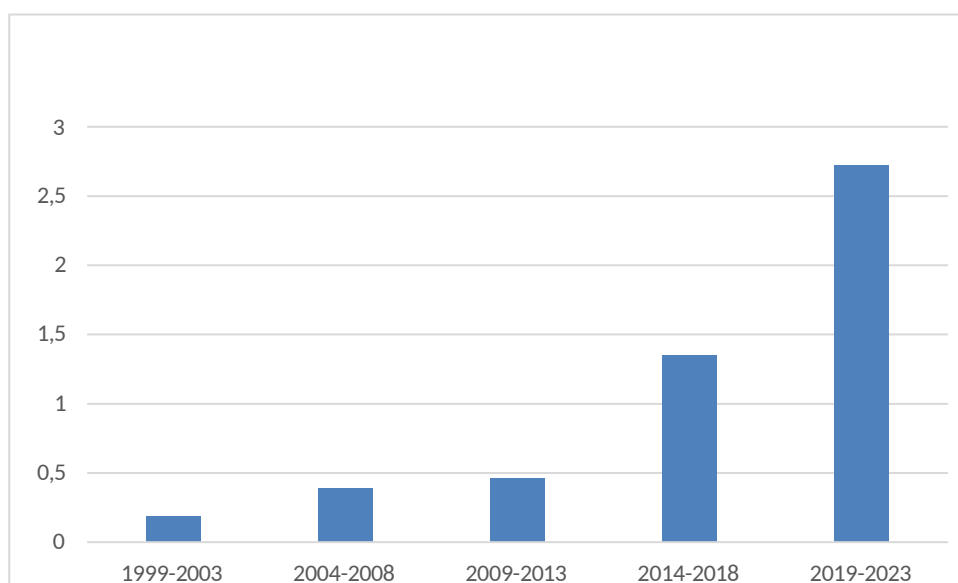


Рисунок 3- Распространенность педиатрического РС.

По данным на 01.01.2024г на учёте с диагнозом РС состоят 16 детей и подростков. Усредненный показатель распространённости детского РС за последние 5 лет (2019-2023 гг.) составил 2,72 случая, заболеваемость – 0,82 на 100000 детского населения.

Распространённость РС на 2023 г. в городах выше и составляет 3,2 на 100000 детского городского населения, в сельских поселениях – 1,8 на 100000 детского населения. Относительный риск (ОР) заболеваемости составляет 1,7 с 95% ДИ 0,7–4,3, то есть проживание в городской среде является фактором риска развития РС.

Среди заболевших больше всего выявлено русских- 40%, татар -37%, башкир- 9,0%, детей от смешанных браков- 10,5%, других национальностей- 3,5%. Распространённость РС среди татар выше и составляет 19,5 случая на 100000 детского населения татар в РБ, русских – 17,2 случая на 100000 русского детского населения, среди башкир – 4,29 на 100000 детского населения башкир. Относительный риск заболеваемости среди татар выше, чем среди русских, и составляет 1,1 с 95% ДИ от 0,7 до 1,7 и выше, чем среди башкир (относительный риск - 4,5 с 95% ДИ от 2,4 до 8,6).

Выявлено три случая семейного РС с дебютом в детском возрасте (ближайшие родственники пациентов страдают РС), что составляет 2,65% всех педиатрических пациентов.

Среди перенесённых до дебюта РС инфекционных заболеваний преобладали ОРВИ (100,0%), ветрянку оспу перенесли 94,2% заболевших детей, что соответствует общеизвестным данным об ассоциации РС с перенесенной инфекцией, вызванной вирусом Varicella Zoster. Лабораторно подтверждённую новую коронавирусную инфекцию в лёгкой и среднетяжёлой формах перенесли 27,0% пациентов. Преобладает женский пол – 80 (72,7%), мужской пол – 33 (27,3%), соотношение 2,6:1. Средний возраст пациентов в дебюте составил 15 лет (5; 17). Начало заболевания чаще всего зафиксировано в старшем школьном возрасте (13–18 лет) – 89 (78,7%) пациентов, реже в младшем (7–12 лет) – 23 (18,8%), и только у одного (2,5%) ребёнка дебют был в дошкольном возрасте (5 лет). Средняя длительность заболевания с момента дебюта составила 6 лет (0,5; 36,0). Длительность обострений – 18 дней (10,0; 34,0), первой ремиссии – 2 года (0,3; 17,0). Среднее значение по шкале EDSS в дебюте заболевания у детей – 3,25 (1,5; 7,5), на момент исследования – 1,5 (0,5; 6,0); средняя скорость прогрессирования неврологического дефицита – 0,2 в год (0,1; 1,3); у заболевших после 18 лет – 0,3 в год (0,3; 2,4); $p=0,761$.

Ремиттирующий рассеянный склероз выявлен у всех пациентов, не достигших 18 лет, из них у 5 (4,4%) наблюдается высокая активность заболевания: высокоактивный РС (ВАРС) у 4 (3,5%) пациентов, быстропрогрессирующий РС (БПРС) у 1 (0,8%). Высокая активность заболевания на фоне терапии 1-й линии зафиксирована у пациентов с дебютом в детстве в 2,6 раза реже, чем у взрослых ($p=0,13$).

Моносимптомное начало отмечалось у 68% пациентов, структура клинических проявлений представлена на рисунке 4.

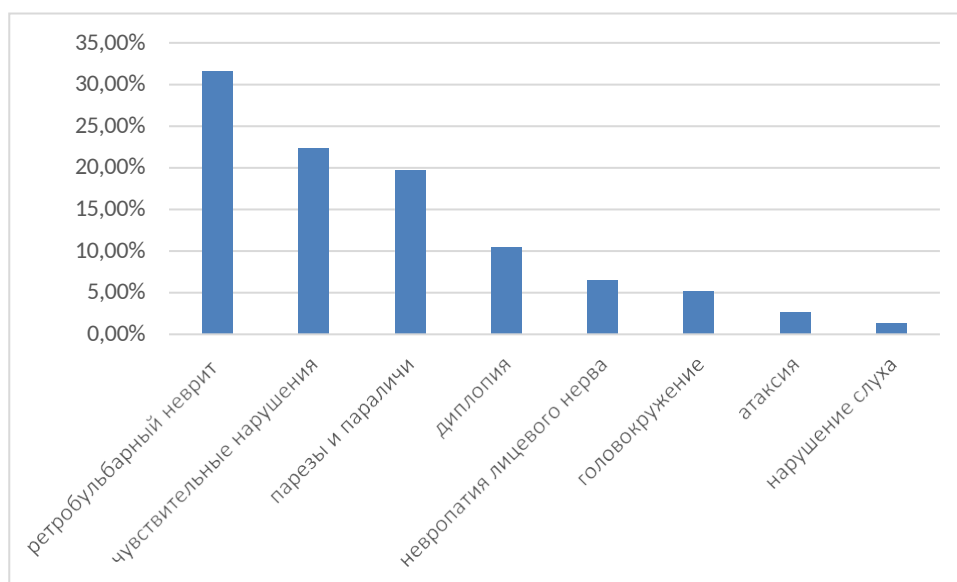


Рисунок 4- Структура клинических проявлений моносимптомного дебюта заболевания

Полисимптомный дебют РС наблюдался у 32% педиатрических пациентов. При этом у пациентов старше 18 лет достоверно чаще дебют заболевания был моносимптомным ($p=0,002$). Статистически значимых различий между клиническими проявлениями дебюта РС в детском и взрослом возрасте не выявлено ($p > 0,05$). Клинические характеристики пациентов с дебютом заболевания до и после 18 лет приведены в таблице 2.

Таблица 2- Клинические характеристики пациентов с дебютом заболевания до и после 18 лет

	Дебют до 18	Дебют после 18	p
Моносимптомный дебют (n, %)	76 (68%)	97 (86%)	0.002
Чувствительные нарушения (%)	17 (22,3%)	33 (34,0%)	0,132
Парезы (%)	15 (19,7%)	20 (20,6%)	0,963
Зрительные нарушения (%)	24 (31,5%)	23 (23,7%)	0,326
Стволовые нарушения (%)	14 (18,4%)	11 (11,3%)	0,273
Вестибуло-мозжечковые нарушения (%)	6 (7,9%)	8 (8,2%)	0,845
Тазовые нарушения (%)	0 (0%)	2 (2,1%)	0,588

Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза в РБ начали применять у взрослых и детей с 2008 г. В качестве терапии 1-й линии интерфероны бета получили 108 (95,5%) педиатрических пациентов с установленным диагнозом «ремиттирующий РС». В связи с недостаточной эффективностью препаратов 1-й линии, высокой частотой обострения и активностью процесса на МРТ, четырем пациентам были назначены препараты 2-й линии.

Проведён анализ определения инвалидности пациентам с дебютом заболевания в детском возрасте (рисунок 5). Инвалидность установлена 60 пациентам, страдающим РС, с дебютом в детском возрасте, из них до достижения ими 18 лет – 12 пациентам. Пациенты с дебютом РС до 18 лет достигли инвалидности позднее, чем заболевшие после совершеннолетия ($13,2 \pm 10,1$ лет с момента дебюта заболевания и $8,8 \pm 6,63$ лет соответственно, $p=0,005$).

За последние годы увеличилось количество детей с РС с установленной инвалидностью.

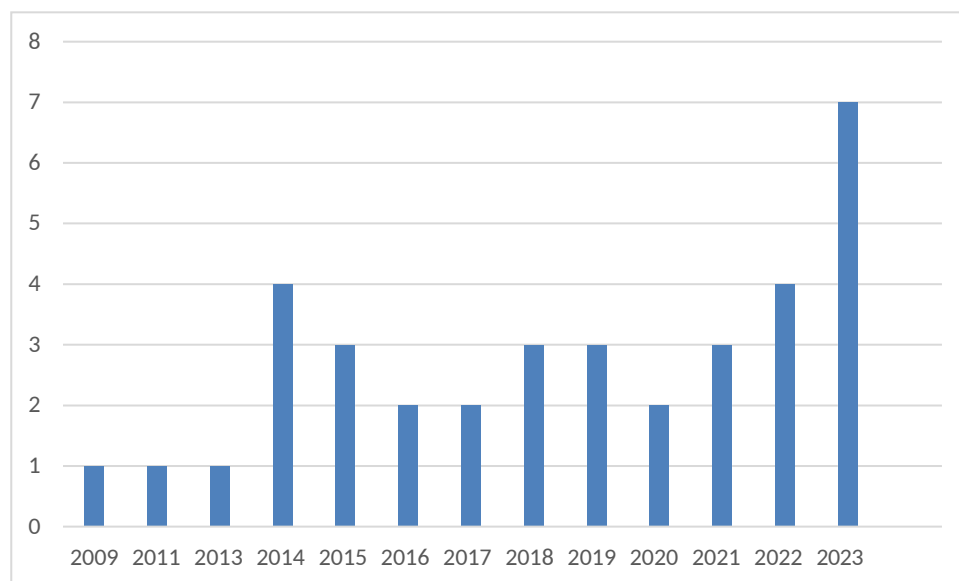


Рисунок 5- Пациенты с РС с дебютом в детском возрасте, имеющие инвалидность

Инвалидность вследствие РС в большинстве случаев устанавливается жителям городов – в 65%, сельским жителям – в 35% случаев, что соответствует распространенности РС в целом. Среди пациентов с инвалидностью преобладают женщины – 68,2%, заболевшие мужчины составили 31,8%, что также коррелирует с соотношением заболевших женщин и мужчин. Двое пациентов (1,76%), достигшие к моменту исследования 18 лет, имеют 2-ю группу инвалидности, двое – 3-ю группу. На настоящий момент имеют статус «ребенок-инвалид» двое детей.

Возраст начала заболевания умерших пациентов с дебютом РС в детстве составил $14,7 \pm 2,57$ лет. Средняя продолжительность жизни – $30,27 \pm 7,3$ лет, что достоверно меньше, чем у пациентов с дебютом после совершеннолетия – $53,6 \pm 10,9$ года $p<0,001$. Длительность заболевания до летального исхода у заболевших в детстве в среднем составила $15,6 \pm 6,83$ года, у пациентов с дебютом после 18 лет – $17,8 \pm 8,46$, показатели значимо не различаются, $p=0,67$.

Причиной смерти зарегистрированы: РС у четверых пациентов, суицид у двоих (при стаже заболевания 9 и 13 лет), отек мозга у одного, сердечно-легочная недостаточность у

двоих пациентов, COVID-19 у двоих пациентов. На момент смерти инвалидами 1-й группы признаны 4 (36%) пациента, 2-й группы - 1 (9%) пациент, 3-й группы - 4 (36%) пациента; два пациента, умерших вследствие суицида, не имели группы инвалидности.

Качество жизни педиатрических пациентов с РС

В периоде обострения РС у всех подростков отмечалось достоверное снижение уровня КЖ $212 \pm 41,2$ по сравнению с периодом ремиссии $308 \pm 51,6$, $p < 0,001$ (рисунок 6).



Рисунок 6- Качество жизни у пациентов в периоде обострения и ремиссии РС

В большей степени снижались показатели физического функционирования. Остальные показатели КЖ также были достоверно снижены в периоде обострения РС (таблица 3).

Таблица 3- Показатели КЖ пациентов с РС в периоде обострения и ремиссии.

Показатели	Обострение	Ремиссия	p
Физическое функционирование	49,2±10,9	77,7±12,2	0,004
Эмоциональное функционирование	56,1±14,4	73,1±17,3	0,032
Социальное функционирование	61,7±17,2	81,5±11,7	0,022
Ролевое функционирование	49,1±10,9	75,2±19,3	0,022

Результаты исследования подтверждают тот факт, что наибольший вклад в снижение КЖ детей и подростков с РС вносят именно обострения заболевания. При сравнении показателей КЖ пациентов было выявлено, что КЖ у подростков с РС в обострении ниже, чем у здоровых и составляет $233,6 \pm 44,9$, в то время как в группе контроля – $305,8 \pm 29,76$; $p < 0,001$ (рисунок 7). Наиболее выражены различия в физическом и эмоциональном функционировании (таблица 4).

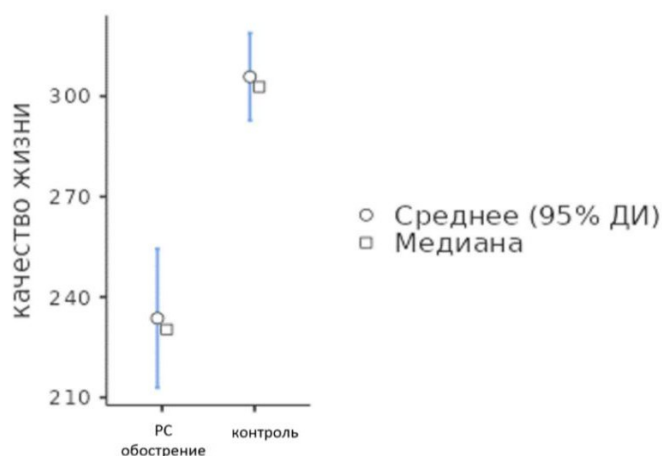


Рисунок 7- Качество жизни пациентов с РС в периоде обострения и здоровых подростков.

Таблица 4- Показатели КЖ пациентов с РС в периоде обострения и здоровых подростков.

Показатели	Обострение	Здоровые	p
Физическое функционирование	56,2±17,6	81,6±8,54	< 0,001
Эмоциональное функционирование	55,1±14,2	71,7±13,7	< 0,001
Социальное функционирование	66,1±19,9	82,3±11,7	0,016
Ролевое функционирование	56,2±14,7	70,3±13,9	0,006

Показатели КЖ пациентов с РС в периоде ремиссии достоверно не отличаются от показателей КЖ в группе здоровых подростков: в ремиссии РС 311,3±45,7, в группе здоровых подростков 305,8±29,76; $p=0,294$. При сравнении показателей функционирования различий в группе пациентов в ремиссии и здоровых детей также не было выявлено (табл.5).

Таблица 5- Показатели КЖ пациентов с РС в периоде ремиссии и здоровых подростков.

Показатели	Ремиссия	Здоровые	p
Физическое функционирование	77,5±11,3	81,6±8,5	0,432
Эмоциональное функционирование	74,4±17,0	71,7±13,7	0,349
Социальное функционирование	81,3±10,2	82,3±11,7	0,688
Ролевое функционирование	78,1±17,3	70,3±13,9	0,055

Проведенная оценка корреляции между степенью инвалидизации в периоде обострения заболевания и КЖ пациентов показала, что чем выше балл по шкале EDSS, тем ниже КЖ (Коэффициент Спирмена = - 0,548; $p=0,009$). В периоде ремиссии не выявлено

корреляции между степенью инвалидизации и КЖ ($p=0,883$), что, наиболее вероятно, обусловлено хорошим восстановлением пациентов.

Проведенный корреляционный анализ между КЖ и длительностью заболевания (от 6 до 48 месяцев) у подростков не выявил зависимости КЖ от стажа заболевания, $p=0,536$.

Заболевания спектра оптиконевромиелита

За период с 1993г по 2023г наблюдения выявлено 4 случая ЗСОНМ с дебютом в детском возрасте. Все пациенты - девочки, средний возраст дебюта- 15,5 лет (13;17). В отличие от взрослых, где среди заболевших преобладают представители монголоидной расы, не выявлено различий по этническому составу. Всем проводилось тестирование антител к аквапорино-4 (AQP4-IgG) в сыворотке крови методом реакции непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена, две пациентки – серопозитивные (50%), две – серонегативные (50%). Первым клиническим эпизодом у обеих серопозитивных пациенток был оптический неврит, у серонегативных – миелит и полисимптомный дебют, включающий в себя оптический неврит, острый стволовой синдром и острый миелит. Оптический неврит наблюдался у 3 из 4 пациенток (2 серопозитивных, 1 серонегативная), острый миелит – у всех 4 пациенток, острый стволовой синдром у 2 пациенток (серонегативных).

Диагноз ЗСОНМ в половине случаев (1 серопозитивный, 1 серонегативный) был установлен после первого эпизода заболевания. Во втором случае серонегативного ЗСОНМ – после второго эпизода, в другом случае серопозитивного ЗСОНМ диагноз был установлен только спустя пять лет после дебюта, после пятого обострения, что связано с низкой настороженностью в отношении ЗСОНМ и поздним тестированием на AQP4-IgG.

Наблюдается тенденция к высокой частоте обострений до начала патогенетической терапии и хорошее восстановление после обострений. Терапию, направленную для предупреждения обострений ЗСОНМ, получают все пациенты. Сводная информация по случаям ЗСОНМ приведена в таблице 6.

Таблица 6- ЗСОНМ с дебютом в детском возрасте

Пациент	1	2	3	4
Пол	ж	ж	ж	ж
Возраст дебюта	15	17	16	13
Время от появления первых симптомов до установления диагноза	3 месяца	8 месяцев	60 месяцев	1 месяц

AQP4-IgG	+	–	+	–
Количество обострений	4	3	8	1
Частота обострений в год	3,6	3	1	1
Оптический неврит	+	–	+	+
Острый миелит	+	+	+	+
Стволовой синдром	–	+	–	+

ВЫВОДЫ

1. Восьми пациентам (42%) детского возраста с впервые возникшим демиелинизирующим эпизодом, расцененным как ОРЭМ, диагноз был пересмотрен: 6 (75%) пациентам установлен РС, 2 (25%) пациентам – наследственные заболевания нервной системы.

2. Пациенты с РС с дебютом в детском возрасте составляют 4,2% от общего количества больных РС на 2023 г. Отмечается рост заболеваемости и увеличение распространенности педиатрического РС. Усредненные показатели заболеваемости за 2019-2023 гг. – 0,82 на 100000 детского населения, распространенности – 2,72 на 100000 детского населения. Среди заболевших до 18 лет преобладают девочки, по месту проживания – городское население. Полисимптомный дебют заболевания у детей наблюдался достоверно чаще, чем у пациентов с дебютом после 18 лет ($p=0,002$). Структура первого клинического эпизода при моносимптомном дебюте сходна с таковой при дебюте после 18 лет, чаще всего (31,5%) наблюдаются зрительные нарушения. Пациенты с РС с началом в детском возрасте позднее становятся инвалидами по сравнению со случаями начала заболевания после 18 лет ($p=0,005$). Продолжительность жизни пациентов с РС с дебютом до 18 лет достоверно меньше ($p<0,001$), чем у пациентов, заболевших после совершеннолетия, при этом длительность заболевания до смерти достоверно не отличается ($p=0,67$).

3. В период обострения РС у детей достоверно снижаются показатели КЖ по всем показателям функционирования в сравнении с периодом ремиссии и группой контроля ($p<0,001$). Наблюдается достоверная корреляция между степенью инвалидизации по шкале EDSS в периоде обострения РС и снижением КЖ пациентов. КЖ пациентов в ремиссии РС достоверно не отличается от группы контроля и не зависит от степени выраженности инвалидизации.

4. В РБ выявлено четыре случая ЗСОНМ с началом до 18 лет. Заболевание в 100% случаев наблюдалось у девочек, с дебютом в подростковом возрасте (13-16 лет). AQP4-IgG выявлены у двух из четырех пациенток. Острые миелиты наблюдались у всех пациентов (100%), у троих (75%) – оптические невриты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети, перенесшие эпизод демиелинизации, требуют тщательного наблюдения врачом-неврологом в динамике, при нетипичном течении целесообразно проведение консультации медицинского генетика.
2. Для улучшения качества жизни детей с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС необходимо максимально быстрое купирование обострений и дальнейшая профилактика их развития.
3. У детей с острым миелитом и/или оптическим невритом необходимо проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями спектра оптиконевромиелита, даже в отсутствие AQP4-IgG в крови.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Галиуллин Т.Р. Проспективное 20-летнее клинико-генетическое исследование рассеянного склероза в республике Башкортостан / Галиуллин Т.Р., Бахтиярова К.З., Заплахова О.В. [и др.] // Практическая медицина – 2020 - Том 18. № 5 - С.58- 64.
2. Утягулова (Ахметгалеева) Н.Ф. Рассеянный склероз у детей в республике Башкортостан / Утягулова (Ахметгалеева) Н.Ф., Галиуллин Т.Р., Бахтиярова К.З., Лютов О.В. // Практическая медицина – 2020 - Т. 18. №5 - С. 76-78.
3. Тухватуллин А.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза у студентов в республике Башкортостан / Тухватуллин А.В., Кузьмина У.Ш., Утягулова (Ахметгалеева) Н.Ф. [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика – 2021 - Т. 13. № S1 - С. 15-20.
4. Ахметгалеева Н.Ф. Центральный понтинный миелинолиз у ребенка: клинический случай / Ахметгалеева Н.Ф., Яушева Э.М., Бахтиярова К.З. // Педиатрическая фармакология – 2021 - Т. 18. № 6 - С. 492-497.
5. Терапия ПИТРС 2-й линии у педиатрических пациентов / Ахметгалеева Н.Ф., Яушева Э.М., Лютов О.В. [и др.] // Тезисы 5-го Конгресса по рассеянному склерозу и другим демиелинизирующим заболеваниям (Уфа, 28-30 сентября 2023 г.). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2023 - №123 (7 вып. 2) – С. 139.
6. Эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза в Республике Башкортостан / Бахтиярова К.З., Лютов О.В., Талипова И.Д. [и др.] // Тезисы 5-го Конгресса по рассеянному склерозу и другим демиелинизирующим заболеваниям (Уфа, 28-30 сентября 2023 г.). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2023 - № 123(7 вып. 2) - С. 140.

7. Ахметгалеева Н.Ф. Заболевания спектра оптиконевромиелита у детей / Ахметгалеева Н.Ф., Симанив Т.О., Яушева Э.М. [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика - 2024 - №16 прил.2 - С. 65-73.
8. Ахметгалеева Н.Ф. Острый рассеянный энцефаломиелит у детей: клиника, диагностика, исходы / Ахметгалеева Н.Ф., Лютов О.В., Бахтиярова К.З. // Практическая медицина - 2024 - Том 22, № 6 - С. 29-37.
9. Ахметгалеева Н.Ф. Ретроспективный анализ детского рассеянного склероза в Республике Башкортостан / Ахметгалеева Н.Ф., Лютов О.В., Бахтиярова К.З. // Неврологический вестник. Журнал имени В.М. Бехтерева - 2024 - № 56, выпуск 4 - С. 385-395.
10. Муханова И.Ф. Анализ первичной инвалидности вследствие рассеянного склероза среди взрослого населения республики Башкортостан за период 2021 - 2023 гг. / Муханова И.Ф., Сафронова Е.В., Гумерова З.Б. [и др.] // Медико-социальные проблемы инвалидности – 2024 - № 4 - С. 73-80
11. Ахметгалеева Н.Ф. Заболевания спектра оптиконевромиелита с дебютом в детском возрасте: серия клинических случаев / Ахметгалеева Н.Ф., Симанив Т.О., Бахтиярова К.З. // Нервные болезни - 2024 - №4 - С. 78-86.
12. Рассеянный склероз с педиатрическим началом в республике Башкортостан / Ахметгалеева Н.Ф., Бахтиярова К.З. // Давиденковские чтения: Материалы XXVI Всероссийского конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 19–20 сентября 2024 года – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация "Человек и его здоровье" - 2024 – С. 25-27.
13. Бахтиярова К.З. Агрессивный рассеянный склероз в Республике Башкортостан / Бахтиярова К.З., Кузьмина У.Ш., Лютов О.В. [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика – 2025 - №17(1) – С.10-15.
14. Ахметгалеева Н.Ф. Оценка качества жизни педиатрических пациентов с рассеянным склерозом / Ахметгалеева Н.Ф., Симанив Т.О., Бахтиярова К.З. // Consilium Medicum – 2025 - № 27(2) - С. 88-93.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AQP4-IgG – антитела к аквапорину-4

EDSS - Expanded Disability Status Scale (Расширенная шкала инвалидизации)

БГМУ - Башкирский государственный медицинский университет

БПРС - быстропрогрессирующий вариант течения РРС

ВАРС - высокоактивный вариант течения РРС

ДИ - доверительный интервал

ДМЗ - демиелинизирующие заболевания

ЗСОНМ - заболевания спектра оптиконевромиелита

КЖ - качество жизни

КИС - клинически изолированный синдром

МРТ - магнитно-резонансная томография

ЦНС - центральная нервная система

ОНМ - оптиконевромиелит

ОР - относительный риск

ОРЭМ - острый рассеянный энцефаломиелит

ПИТРС - препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

РБ - Республика Башкортостан

РДКБ - Республиканская детская клиническая больница

РКБ - Республиканская клиническая больница

РРС - ремиттирующий тип течения РС

РС - рассеянный склероз

РЦРС - Республиканский Центр рассеянного склероза