Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2021, т. 121, №4, с. 93-100
https://doi.org/10.17116/jnevro202112104193

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2021, vol. 121, no. 4, pp. 93-100
https://doi.org/10.17116/jnevro202112104193

Герпесвирусы и биомаркеры при диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей (частьII)

© Е.Ю. СКРИПЧЕНКО[1, 2], Г.Ф. ЖЕЛЕЗНИКОВА[1], Л.А. АЛЕКСЕЕВА[1], Н.В. СКРИПЧЕНКО[1, 2], А.В. АСТАПОВА[1], Е.Ю. ГОРЕЛИК[1], А.А. ВИЛЬНИЦ[1]

[1]ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В последние годы проблема демиелинизирующих заболеваний у детей занимает особое место, что может объясняться совершенствованием и доступностью методов диагностики и высокой заболеваемостью детей различными нейроинфекциями, которые в свою очередь могут приводить к развитию демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей. Обзор содержит сведения о роли аутоантител и нейроспецифических белков в развитии рассеянного склероза и острого диссеминированного энцефаломиелита у детей. Кроме того, приводятся сведения о собственном опыте авторов применения в своевременной комплексной специфической патогенетической терапии Цитофлавина, способствующей уменьшению частоты обострений и выраженности демиелинизирующего процесса, эндотелиальной дисфункции при наличии подтвержденной активации герпесвирусной инфекции.

Ключевые слова: *герпесвирусы, дети, рассеянный склероз, диссеминированные энцефаломиелиты, демиелинизация, Цитофлавин, прогноз.*

Информация об авторах:
Скрипченко Е.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-8789-4750; e-mail: wwave@yandex.ru
Железникова Г.Ф. — https://orcid.org/0000-0001-8927-3184
Алексеева Л.А. — https://orcid.org/0000-0002-7594-1978
Скрипченко Н.В. — https://orcid.org/0000-0001-8927-3176
Астапова А.В. — https://orcid.org/0000-0003-4153-4319
Горелик Е.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-3130-1717
Вильниц А.А. — https://orcid.org/0000-0001-7965-7002
Автор, ответственный за переписку: Скрипченко Елена Юрьевна — https://orcid.org/0000-0002-8789-4750; e-mail: wwave@yandex.ru

Как цитировать:
Скрипченко Е. Ю., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Астапова А.В., Горелик Е.Ю., Вильниц А.А. Герпесвирусы и биомаркеры при диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей (частьII). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121:93–100. https://doi.org/10.17116/jnevro202112140293

Herpesviruses and biomarkers in disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children (part II)

© E.YU. SKRIPCHENKO[1, 2], G.F. ZHELEZNIKOVA[1], L.A. ALEKSEEVA[1], N.V. SKRIPCHENKO[1, 2], A.V. ASTAPOVA[1], E.YU. GORELIK[1], A.A. VILNITZ[1]

[1]Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia;
[2]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Recently, the problem of demyelinating diseases in children is still very acute. This occurs, on the one hand, by high access and specificity of diagnostic methods and, on the other hand — by high morbidity of children different neuroinfectious diseases which can lead to demyelinating diseases. This literature review presents the currently available information on the autoantibodies and neurospecific protein role in the development of multiple sclerosis and acute disseminative encephalitis in children. The authors also describe their experience of complex etiopatogenic therapy and cytoflavin use that helps to reduce frequency and expression of demyelinating process and endothelium dysfunction in case of active herpesvirus infection.

Keywords: *herpes viruses, children, multiple sclerosis, disseminated encephalomyelitis, demyelination, cytoflavin, prognosis.*

Information about the authors:
Skripchenko E.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-8789-4750; e-mail: wwave@yandex.ru
Zheleznikova G.F. — https://orcid.org/0000-0001-8927-3184

Alekseeva L.A. — https://orcid.org/0000-0002-7594-1978
Skripchenko N.V. — https://orcid.org/0000-0001-8927-3176
Astapova A.V. — https://orcid.org/0000-0003-4153-4319
Gorelik E.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-3130-1717
Vilnitz A.A. — https://orcid.org/0000-0001-7965-7002
Corresponding author: Skripchenko E.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-8789-4750; e-mail: wwave@yandex.ru

To cite this article:
Skripchenko EYu, Zheleznikova GF, Alekseeva LA, Skripchenko NV, Astapova AV, Gorelik EYu, Vilnitz AA. Herpesviruses and biomarkers in disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children (part II). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121:93–100. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202112104293

В последние годы благодаря всемирному изучению проблемы демиелинизирующих заболеваний у детей (острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) и рассеянный склероз (РС)) были уточнены критерии постановки окончательного диагноза, что способствует наиболее раннему назначению специфической терапии, которая, как неоднократно было подтверждено, способствует улучшению исходов заболеваний [1—4].

После пересмотра диагностических критериев заболевания в 2013 г. [5] выделены монофазный ОДЭМ, который составляет большинство случаев и при своевременной диагностике после краткого курса иммунотерапии завершается полным выздоровлением, или с развитием повторного эпизода ОДЭМ через 3 мес и более после завершения первого — мультифазный ДЭМ. Дальнейшие рецидивы свидетельствуют о хроническом ДЭМ, часто с установленным позднее диагнозом РС или NMOSDs (neuromyelitis optica spectrum disorders, спектр расстройств, связанных с оптическим нейромиелитом) [6]. Для таких пациентов началом болезни считают время первоначального диагноза ОДЭМ [3, 7].

Согласно диагностическим критериям, предложенным McDonald (2001), РС характеризуется появлением множественных очагов демиелинизации в ЦНС с распространением «во времени и пространстве». Диагностические критерии РС пересматривались в 2010 и 2017 гг. [8].

Подобные случаи предполагают возможность пересечения механизмов демиелинизации при ОДЭМ и РС, затрудняющих раннюю диагностику этих заболеваний [9, 10]. Это нашло подтверждение в патоморфологическом исследовании образцов биопсии или аутопсии мозга у детей и взрослых с ОДЭМ или РС [11]. Известным отличительным признаком демиелинизации при ОДЭМ является перивенозная локализация очагов, тогда как для РС характерна сливная демиелинизация. С целью определения диагностической ценности результатов биопсии мозга для дифференцировки ОДЭМ и РС N. Young и соавт. сравнили данные 13 пациентов с перивенозной демиелинизацией (ОДЭМ) и 91 — со сливной демиелинизацией (РС или клинически изолированный синдром). Обнаружили, что в первой группе у 10 пациентов был только перивенозный, а у 3 — еще и сливной тип демиелинизации. При этом 9 из 10 пациентов с перивенозной демиелинизацией имели монофазный ОДЭМ, а у обоих выживших из 3 пациентов со смешанным типом демиелинизации в дальнейшем развились рецидивы с клиническими и радиологическими признаками РС. Полагают, что смешанный тип демиелинизации у некоторых пациентов с ОДЭМ иллюстрирует патогенетическое сходство между ОДЭМ и РС, не исключая ошибочного диагноза даже при наличии результатов исследования биоптата ткани мозга [11].

Если острое начало РС в форме ОДЭМ считается редким, то возможность перехода со временем ОДЭМ в РС отмечена давно и многократно. По данным разных авторов, при последующем наблюдении первоначальный диагноз ОДЭМ сменяется на РС в 6—29% случаев [3, 6]. Случаи ОДЭМ-подобного дебюта РС поднимают вопрос, являются ли ОДЭМ и РС самостоятельными заболеваниями или представляют собой лишь варианты процесса демиелинизации [10]. Высказано также предположение, что именно ОДЭМ нельзя считать единым заболеванием, так как он ассоциирован с широким спектром возбудителей инфекций [9, 12]. В ситуации смены со временем диагноза ОДЭМ на РС остается неясным, действительно ли произошла конверсия одного иммунопатологического процесса в другой, или и в этих случаях ОДЭМ являлся началом РС [3, 7]. Эти дискуссионные вопросы подчеркивают необходимость изучения общих и специфических для ОДЭМ и РС механизмов демиелинизации.

При гипоксии наблюдается активация процессов свободнорадикального окисления (СРО) и образование свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на клеточные и проводниковые структуры нервной системы. В связи с этим наряду с этиотропной терапией большую значимость приобретают препараты с антигипоксическим, антиоксидантным действием, в частности, препарат Цитофлавин, который оказывает многофакторное действие. Фармакологические эффекты Цитофлавина обусловлены комплексным воздействием входящих в его состав компонентов (янтарная кислота, инозин, никотинамид и рибофлавин) на повышение продукции энергии в клетках. Показано, что они способствуют активизации аэробного метаболизма нейронов и клеток глии, что приводит к увеличению уровня утилизации глюкозы и в итоге к повышению образования АТФ [13]. Применение цитофлавина увеличивает устойчивость мембран нейронов и клеток глии, а также их органелл к воздействию ишемии, гипоксии, токсическим воздействиям [14, 15]. Препарат способен не только повышать образование в митохондриях АТФ, но и угнетать избыточную продукцию свободных радикалов, препятствуя развитию оксидантного стресса и перекисного окисления липидов [4]. Имеются также результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о том, что применение янтарной кислоты в малых дозах оказывает сигнальное действие на ряд молекулярных процессов в нервной клетке. Изучение эффективности Цитофлавина в комплексной терапии ОДЭМ показало, что включение препарата способствовало ускорению регресса большинства неврологических симптомов, достоверному влиянию на длительность восстановления мозжечковых и чувствительных нарушений, а также когнитивных, глазодвигательных и тазовых функций. Назна-

чение препарата в течение первых 3 сут от начала обострения ОДЭМ способствовало достоверному снижению среднего балла по EDSS по сравнению с группой контроля, к 11-м суткам ~ на 1,0, а к 30-м суткам ~ на 1,4 балла (в 1,5 раза). Протективное воздействие Цитофлавина на эндотелий сосудов, вероятно, обеспечивается за счет купирования активации процессов СРО и повышения резервных возможностей антиоксидантных систем и позволяет оптимизировать течение заболевания, предотвращая неблагоприятное течение с трансформацией в РС [1, 4].

Несмотря на уточнение дифференциально-диагностических критериев ОДЭМ и РС у детей, остается актуальным углубленное изучение различных этиопатогенетических факторов [6, 7, 9, 16, 17].

Иммуноглобулины и аутоантитела при РС и ОДЭМ

Для РС характерны признаки активации и провоспалительной дифференцировки В-клеток, а также присутствие в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) клонов плазматических клеток, продуцирующих Ig, с персистенцией олигоклональных (ОК) Ig в ЦСЖ более чем у 90% пациентов [18]. В недавно (2017) пересмотренных критериях РС по McDonald [8] восстановлено диагностическое значение ОК полос (ОКП) IgG в ЦСЖ, что облегчает раннюю диагностику РС при первом клиническом эпизоде [19]. В одном из последних обзоров публикаций о значимости биомаркеров крови и ЦСЖ для прогноза течения РС [20] авторы резюмируют, что в большинстве исследований присутствие в ЦСЖ ОКП IgG и IgM, высокого индекса (ЦСЖ/кровь) IgG и высокого уровня свободных легких каппа-цепей (κ-СЛЦ, κ-FLC) ассоциировано с неблагоприятным течением РС.

Еще в первой декаде XXI века H. Reiber и соавт. сравнили содержание ОК Ig в ЦСЖ взрослых и детей с РС [21]. Установлено, что при начале РС в возрасте 7—10 лет ОК IgG обнаруживаются в ЦСЖ в 100% случаев, а ОК IgM — даже чаще, чем у взрослых (57—67% против 41%). Однако количество ОК Ig составляет только 30% от уровня у взрослых, удваиваясь к пубертатному периоду. Следовательно, интратекальный синтез Ig при РС у взрослых и детей имеет лишь количественные, но не качественные различия.

Недавно N. Makhani и соавт. [22] показали, что обнаружение ОКП в ЦСЖ детей (n=34) с радиологически изолированным синдромом (РИС) прогнозирует первый клинический эпизод демиелинизации: из 19 детей с ОКП он диагностирован у 13 (68,4%) против 4 из 15 (26,7%) без ОКП (p<0,05). При этом выявление в ЦСЖ ОКП повышает специфичность МРТ-диагностики РИС с 26 до 73%. Изучая диагностическую ценность обнаружения ОК IgG в ЦСЖ детей с различной ропатологией ЦНС, A. Sinclair и соавт. [23] выявили (методом изоэлектрического фокусирования в агарозе с последующим иммуноблотингом) ОКП в ЦСЖ и сыворотке крови 200 детей в возрасте от 2 мес до 16 лет с различными заболеваниями ЦНС. В основной группе с воспалительными заболеваниями (n=58) почти $^1/_2$ (n=26) составляли дети с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС: клинически изолированном синдроме (КИС) (n=9), РС (n=6) и ОДЭМ (n=11). В группе сравнения (n=142) были дети с различными невоспалительными заболеваниями ЦНС. Положительным результатом одновременного тестирования ЦСЖ и сыворотки было наличие «интратекальных» ОКП (ОКП только в ЦСЖ) или «отраженных» (mirrored) ОКП (ОКП в сыворотке и ЦСЖ). Среди детей с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС «интратекальные» ОКП были обнаружены только при РС (у 3 из 6 пациентов), а «отраженные» — только при ОДЭМ (у 4 из 11 пациентов). Авторы заключают, что ОКП являются ценным неспецифическим биомаркером воспалительных заболеваний ЦНС у детей и могут оказать помощь в дифференциальной диагностике РС и ОДЭМ в подтверждение результатов более ранних исследований. В одном из них [24] авторы сравнили, кроме клинических и радиологических параметров, результаты лабораторного анализа ЦСЖ у детей с РС и ОДЭМ в начале болезни. Повышенный индекс (ЦСЖ/кровь), свидетельствующий об интратекальном синтезе IgG, был отмечен у 15 (83%) из 18 детей с РС и только у 3 (23%) из 13 детей с ОДЭМ (p<0,001). ОКП в ЦСЖ выявлены у 8 (44,4%) пациентов с РС и ни у одного — с ОДЭМ (p<0,01). Еще раньше R. Dale и A. Morovat [25] обнаружили «отраженные» ОКП у 8 из 14 детей с ОДЭМ, а «интратекальные» еще у 3. Интересно, что уровень IL-6 в ЦСЖ 8 пациентов с «отраженными» ОКП оказался значительно выше (p<0,05), чем у остальных 6 (с «интратекальными» ОКП или без ОКП), что позволяет рассматривать «отраженные» ОКП как дополнительный критерий выраженности воспалительного процесса при ОДЭМ.

В нашем исследовании [26] было проведено сравнение интратекального синтеза IgG у детей с РС (n=40) и ДЭМ (n=30) путем вычисления индекса интратекального синтеза (ИИС) по соотношению индексов ЦСЖ/кровь IgG и альбумина, с одновременным выявлением ОКП в сыворотке крови и ЦСЖ пациентов. ИИС IgG у пациентов с РС оказался значительно выше, чем с ДЭМ (4,2±0,6 против 1,5±0,2, p<0,05). ОКП были обнаружены только в ЦСЖ («интратекальные» ОКП) или одновременно в сыворотке и ЦСЖ («отраженные» ОКП). Анализ показал, что «интратекальные» ОКП обнаружены у большинства пациентов с РС, но не ДЭМ (32 из 40, 80% против 2 из 30, 6,7%, p<0,01), тогда как «отраженные» ОКП, напротив, выявлены у большинства пациентов с ДЭМ, но не РС (23 из 30, 76,7% против 5 из 40, 12,5%; p<0,01). Следовательно, выраженный интратекальный синтез IgG, подтвержденный высокими значениями ИИС и наличием «интратекальных» ОКП, может быть биомаркером РС при дифференциальной диагностике с ДЭМ, для которого характерны умеренно повышенный ИИС и «отраженные» ОКП. Позднее было проведено сравнение значений ИИС IgG у детей с РС (n=28), ДЭМ (n=14) и группы контроля (дети с ОРВИ и синдромом менингизма, n=16) [27]. Повышенные значения ИИС (>1) отмечены у 74% пациентов с РС в стадии обострения и 67% — в стадии ремиссии, а также у 6 (55%) из 11 детей в стадии обострения ДЭМ. Пациенты этой подгруппы отличались благоприятным течением ДЭМ с регрессом симптомов в течение 2 мес, тогда как у остальных 5 пациентов (с ИИС <1) обратная динамика очаговых симптомов продолжалась в течение 4—5 мес, с исходом в двигательный дефицит. Это позволяет предположить протективную роль интратекального синтеза IgG в патогенезе ДЭМ в отличие от РС, при котором повышенный ИИС характерен для большинства пациентов в стадии как обострения, так и ремиссии.

Наряду с ОКП известен другой биомаркер РС — к κ-СЛЦ, концентрации которых определяют методом нефелометрии [28] или ИФА [29, 30] в ЦСЖ и сыворотке пациентов, с подсчетом индекса κ-СЛЦ ЦСЖ/кровь. S. Presslauer и соавт. [28] сравнили диагностическую ценность определения интратекального синтеза κ-СЛЦ у пациентов с КИС (n=60) или РС (n=60) относительно группы контроля (другие заболевания ЦНС, n=60). У пациен-

тов с КИС κ-СЛЦ определены в 82% случаев, у пациентов с РС — в 95%, тогда как в группе контроля — только в 5%. По результатам многолетнего изучения информативности разных методов оценки интратекального синтеза Ig при воспалительных заболеваниях ЦНС Н.А. Тотолян и соавт. [29] заключили, что определение концентрации κ-СЛЦ в ЦСЖ является надежным тестом диагностики РС, с чувствительностью 84% уже в дебюте болезни. У детей с РС (n=24) средние концентрации κ-СЛЦ заметно ниже, чем у взрослых (n=349), однако без различий количества (%) случаев превышения контрольных значений. Среди пациентов с ОДЭМ (n=12) интратекальный синтез κ-СЛЦ выявлен только у 5 (41,7%), при этом лишь у 1 из 6 пациентов с монофазным ОДЭМ. Позднее В.Д. Назаров и соавт. [30] оценили прогностическую значимость теста, определив содержание κ-СЛЦ в ЦСЖ 160 пациентов с КИС в возрасте от 15 до 64 лет, разделенных на две подгруппы: с конверсией в РС в течение 2 лет (n=111) и без конверсии (n=49). Концентрации κ-СЛЦ в ЦСЖ и индекс ЦСЖ/кровь оказались значительно выше в 1-й подгруппе, чем во 2-й, независимо от наличия или отсутствия ОКП. Таким образом, κ-СЛЦ могут служить независимым маркером интратекального синтеза Ig, обладая высокой диагностической и прогностической ценностью [28—30].

Сведения об аутоантителах (ААТ) к нейроантигенам при РС суммированы в обзорах [18, 31, 32], однако их патогенетическая роль до сих пор точно не установлена. В качестве основных возможных мишеней ААТ в процессе демиелинизации изучались антигены миелина: основной белок миелина (ОБМ), MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein), PLP (proteolipid protein), MAG (myelin-associated glycoprotein), а также липиды миелина.

Антитела (АТ) к ОБМ при педиатрическом РС исследовали K. O'Connor и соавт. [33], сравнив их содержание в сыворотке крови 94 детей с РС и группы контроля (n=106). Не обнаружено различий уровня анти-ОБМ АТ в двух группах детей, но отмечен неожиданно высокий аффинитет (способность к связыванию антигена) «педиатрических» анти-ОБМ АТ. По данным тестирования сыворотки и ЦСЖ у 25 пациентов с первым эпизодом острой ДМ обнаружена значительная корреляция уровня анти-ОБМ АТ в этих двух биосредах. Интересно, что наличие анти-ОБМ АТ оказалось ассоциировано с большей частотой ОДЭМ-подобной клинической презентации РС. В нашем исследовании [26] титры анти-ОБМ IgM и IgG-АТ у детей с РС и ДЭМ были сходными, значительно превышая норму. K. Van Haren и соавт. [34] сравнили специфический профиль антимиелиновых IgM и IgG ААТ в сыворотке крови детей с ОДЭМ (n=15) или РС (n=11), а также взрослых с РС (n=15). Оказалось, что для детей с ОДЭМ в большей степени характерны высокореактивные IgG ААТ к пептидам ОБМ, PLP, MOBP (myelin-associated oligodendrocyte basic glycoprotein) и белка теплового шока альфа-В-кристаллина, тогда как для детей и взрослых с РС — высокореактивные IgM ААТ к ОБМ, PLP, MOBP и oligodendrocyte-specific protein. Авторы выделили алгоритмы комбинаций IgM и IgG АТ к различным антигенам миелина, позволяющие различить ОДЭМ и РС у детей и взрослых.

В области демиелинизирующих заболеваний ЦНС наибольшее внимание привлекают анти-MOG АТ, которые впервые были обнаружены у детей с ОДЭМ, но позднее — при многих клинических формах демиелинизирующих заболеваний у детей и взрослых. Сходство симптомов, течения болезни и реакции на терапию у пациентов с повышением концентрации анти-MOG АТ при различных демиелинизирующих заболеваниях ЦНС привело к выделению особого фенотипа — болезни, ассоциированной с MOG-АТ (MOG-Ab-associated disease), объединяющей часть пациентов с ОДЭМ, NMOSDs, КИС и реже РС [35]. Изучение большой когорты детей (n=139) и взрослых (n=148), серопозитивных по MOG-АТ, обнаружило дихотомию между MOG-АТ-ассоциированной болезнью у детей и взрослых в отношении распределения клинических синдромов. Если у детей с MOG-АТ часто диагностирован ОДЭМ (53 из 139, 38%), то среди взрослых пациентов с MOG-АТ доминировал оптический неврит (91 из 148, 61%), тогда как ОДЭМ установлен только в 1 случае [36].

Установлено, что патогенетическое значение имеют только анти-MOG АТ, связывающие нативный, но не денатурированный MOG, поэтому результаты в большой степени зависят от метода определения анти-MOG АТ. S. Presslauer и соавт. [28] определили анти-MOG IgG-АТ методом CBB (cell-based bioassay) (с проточной цитометрией живых клеток-трансфектантов, экспрессирующих разные протеины миелина) в сыворотке крови детей (n=131) и взрослых (n=254) с РС. Анти-MOG АТ были обнаружены у 28 (21,3%) детей (в основном младше 10 лет) и только 11 (4,3%) взрослых (p=4,5·10^{-7}). Авторы установили значительную корреляцию между наличием анти-MOG АТ и первым ОДЭМ-подобным эпизодом РС: первоначальный диагноз ОДЭМ имели 31% анти-MOG$^+$ пациентов против 8% анти-MOG$^-$ (p=0,005), что отмечено и в отношении анти-ОБМ АТ. По-видимому, анти-MOG АТ идентифицируют педиатрический РС с очень ранним ОДЭМ-подобным началом болезни [37]. Решающее значение метода определения анти-MOG IgG-АТ подтвердили F. Di Pauli и соавт. [38], сравнив результаты тестирования сывороток 78 детей и 188 взрослых с воспалительными заболеваниями ЦНС двумя методами: CBB с определением IgG-АТ к нативному MOG или ELISA — к рекомбинантному MOG. У пациентов с демиелинизирующими заболеваниями (ОДЭМ, КИС или РС) метод CBB выявил значительные различия анти-MOG ответа в зависимости от диагноза: высокие титры анти-MOG IgG-АТ (⩾160) определены у 15 (44%) из 34 пациентов с ОДЭМ и гораздо реже у пациентов с КИС (3 из 38; 8%) или РС (2 из 89; 2%), тогда как методом ELISA различия между этими подгруппами не выявлены. Высокий анти-MOG ответ чаще определен у детей, чем взрослых (24% против 5%, p<0,001), причем снижение титра анти-MOG АТ со временем отмечено при ОДЭМ (но не РС), в ассоциации с благоприятным исходом болезни.

Используя метод CBB, Y. Hacohen и соавт. [39] обнаружили анти-MOG АТ у 23 (35%) из 65 детей с первым эпизодом демиелинизирующих заболеваний (ОДЭМ, оптический неврит, КИС). Наблюдение в течение 1 года выявило прогностическую ценность анти-MOG АТ в отношении конверсии в РС: только у 2 (9%) из 23 MOG-АТ$^+$ пациентов верифицирован РС, против 16 (38%) из 42 MOG-АТ$^-$ (p=0,02). Иными словами, обнаружение MOG-АТ при первом эпизоде демиелинизации у детей означает малую вероятность развития РС в течение 1 года.

Изучая патогенетическую роль анти-MOG АТ у детей с ОДЭМ (n=33), M. Oka и соавт. [40] сравнили показатели тяжести болезни и результаты МРТ у детей с анти-MOG АТ (в титрах ⩾1:160, n=19) и без них (n=14). Исходные клинические параметры не имели различий, но у детей с анти-MOG АТ выявлен более высокий цитоз в ЦСЖ (p<0,05). Рецидивы эпизодов демиелинизации наблюдали только у детей

с анти-MOG АТ. Все 19 пациентов с анти-MOG АТ имели типичные изменения на МРТ-изображении с вовлечением бóльшего числа анатомических областей. Тем не менее в этой подгруппе чаще наблюдали полное разрешение очагов демиелинизации и хороший исход (p<0,05). Особенности иммунопатогенеза ОДЭМ у детей с MOG-АТ иллюстрирует профиль цитокины/цитокины-хемоаттрактанты в ЦСЖ. У пациентов этой подгруппы оказался более выраженным, чем у детей без MOG-АТ, подъем соотношения цитокины/цитокины-хемоаттрактанты, ассоциированные с В-лимфоцитами и Th17 [41]. В уже упомянутом исследовании [42] было показано, что титры MOG-АТ гораздо выше у детей с монофазным эпизодом демиелинизирующего заболевания, чем с РС, в прямой корреляции с содержанием IL-6 в ЦСЖ.

Недавно установлено, что MOG-АТ у детей и взрослых принадлежат к IgG1-изотипу и имеют скорее периферическое, чем интратекальное, происхождение. Основной мишенью MOG-АТ является доминантный внеклеточный антигенный регион, окружающий пролин 42 (Proline 42), при этом аффинность АТ и реактивность к пролину 42 остаются стабильными в течение болезни, но более высокие титры MOG-АТ определяются в активную фазу, что свидетельствует об их патогенетической роли [36]. P. Waters и соавт. [42] изучили модуляции со временем уровня анти-MOG-АТ у 274 детей с демиелинизирующими заболеваниями, из них 67 с ОДЭМ. Среди пациентов с ОДЭМ 22 (33%) имели анти-MOG-АТ во время инцидента демиелинизации, но 17 (77%) из них стали серонегативными в течение ~6 мес наблюдения. Монофазное течение ОДЭМ имели большинство пациентов, включая 27 (96%) из 28 анти-MOG-АТ негативных, 17 (94%) из 18 изначально имевших анти-MOG-АТ, но утративших их, и 3 (60%) из 5 с персистенцией анти-MOG-АТ. Большинство пациентов с анти-MOG-АТ имели благоприятный исход болезни с почти полным разрешением очагов демиелинизации при МРТ мозга. Авторы заключают, что присутствие анти-MOG-АТ в периоде демиелинизации у детей с демиелинизирующими заболеваниями не требует немедленного назначения длительного курса иммунотерапии.

Нейроспецифические белки при РС и ОДЭМ

Нейроспецифические белки (НСБ) в ЦСЖ и сыворотке крови активно изучаются в качестве биомаркеров поражения клеток глии или нейронов при воспалительных заболеваниях мозга. Во второй декаде века многократно исследованы НСБ у взрослых пациентов с РС и лишь в отдельных работах — ОДЭМ. Клиническую информативность ряда НСБ при РС показали M. Mañé-Martínez и соавт. [44], определив концентрации маркеров поражения аксонов — NFL (neurofilament light protein), нейронов — t-tau (total tau) и p-tau (phosphorylated tau), активации глии — YKL-40 (chitinase 3-like 1 protein), а также маркеров повреждения астроцитов или астроглиоза GFAP (glial fibrillary acidic protein) и S-100B протеина в ЦСЖ 109 взрослых пациентов с КИС и 192 — с рецидивирующе-ремиттирующим РС, в сопоставлении с клиническими параметрами и данными МРТ. У пациентов с КИС и конверсией в РС менее чем через 1 год концентрации в ЦСЖ NFL и YKL-40 изначально были значительно выше, чем у пациентов без ранней конверсии, но регрессионный анализ выявил значимость только NFL как независимого фактора риска ранней конверсии КИС в РС (p<0,0001). Высокие уровни YKL-40 и GFAP были ассоциированы с ранним прогрессированием инвадидизациинности по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) (p=0,001 и p=0,04 соответственно). Авторы выделяют три НСБ (NFL,YKL-40 и GFAP) в качестве наиболее перспективных биомаркеров КИС или РС у взрослых пациентов.

Нейрофиламенты (NF), представляющие собой основной компонент цитоскелета нейрона, привлекают особое внимание исследователей патогенеза РС. Из трех известных субъединиц NF — легкой, средней и тяжелой цепей — наиболее широко исследована при РС легкая цепь (NFL). Недавно установлена клиническая информативность уровня NFL в сыворотке крови взрослых пациентов с недавно диагностированными КИС (n=20) или рецидивирующе-ремиттирующим РС (РРРС, n=43) [45]**.** Сывороточные концентрации NFL (sNFL), определенные с помощью технологии Simoa (Single Molecule Array), у пациентов с КИС были значительно ниже, чем с РРРС (28,4 пг/мл против 45,3 пг/мл, p<0,05), а исходный уровень sNFL коррелировал с количеством Т2 очагов демиелинизации на МРТ изображениях (p<0,0001). При этом у пациентов с высоким исходным уровнем sNFL значительно быстрее росло количество очагов Т2 и снижался объем паренхимы мозга (p<0,001). Показана также ассоциация уровня sNFL с острым воспалительным поражением нейронов: средний уровень sNFL был вдвое выше у пациентов с контрастируемыми очагами демиелинизации, чем без них (p<0,0001). Авторы [45] заключают, что исходно высокий сывороточный уровень NFL является перспективным биомаркером нейроаксонального поражения у взрослых пациентов с КИС и ранним РС, так как прогнозирует атрофию мозга в течение последующих 2 лет.

Отечественные авторы [46] определили методом ИФА содержание фосфорилированных тяжелых цепей NF (фНФТ) в ЦСЖ взрослых пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, среди них РРРС (n=56) и ОДЭМ (n=7). Обнаружено значительное увеличение концентраций фНФТ, сходное при рецидивирующе-ремиттирующем РС и ОДЭМ, относительно показаний в группе контроля (пациенты без заболеваний ЦНС, n=26). Авторы обращают внимание на рост уровня фНФТ у пациентов не только с РС, но и монофазным ОДЭМ, с выздоровлением в течение 1 мес от начала болезни. Это позволяет рассматривать фНФТ как маркер острого воспаления в ЦНС, а не только невоспалительной деструкции нейронов (нейродегенерации) при хронической патологии мозга, в частности РС.

Имеются лишь отдельные сообщения, касающиеся НСБ при РС или ОДЭМ у детей. Еще в первой декаде XXI века K. Rostasy и соавт. [47] определили в ELISA уровни tau, p-tau и S-100B протеина в ЦСЖ детей в возрасте от 8 до 16 лет с РРРС, n=25, группы сравнения (дети с другими воспалительными заболеваниями ЦНС, n=13) и групп сравнения (невоспалительные заболевания ЦНС у детей, n=19 или взрослых, n=9). Не обнаружено роста уровня S-100B протеина в ЦСЖ детей с РРРС. Клинически значимым оказался только уровень tau, с тенденцией к росту у пациентов с РС (в среднем 432 пг/мл против 274 пг/мл у детей или 242 пг/мл у взрослых с невоспалительными заболеваниями, p>0,05). Из общей группы детей с РС выделены 9 пациентов с повышенным уровнем tau (в среднем 620 пг/мл), из них все 9 имели выраженные неврологические симптомы (гемипарез, мозжечковая атаксия, когнитивные нарушения) и новые очаги демиелинизации в белом веществе мозга на МРТ, отличающие их от остальных 16 пациентов с РС. Ин-

тересно, что максимальный уровень tau (3165 пг/мл) отмечен у единственного ребенка с ОДЭМ из группы сравнения.

Позднее другие авторы [40] подтвердили факт накопления tau протеина в ЦСЖ детей с ОДЭМ (n=27). Медиана концентраций tau (в ELISA) при ОДЭМ составляла 355 пг/мл против 101 пг/мл (p<0,01) в группе контроля (дети с другими заболеваниями ЦНС, n=31). Не обнаружено различий уровня tau у детей с энцефалопатией (n=15) и без нее (n=12). По критерию отсутствия энцефалопатии заболевание у детей второй подгруппы сходно с КИС, но все остальные параметры не отличали их от основной группы с ОДЭМ. Не различались также уровни tau у пациентов с повышенным (n=18) и нормальным (n=9) содержанием ОБМ в ЦСЖ. Выявлена связь между уровнем tau в ЦСЖ и динамикой МРТ: у пациентов с полным разрешением очагов демиелинизации в контрольной МРТ (n=13) содержание tau было изначально ниже (p=0,014), чем у пациентов с частичным их разрешением (n=7). Однако ОДЭМ почти у всех (26 из 27) пациентов завершился полным выздоровлением без неврологических последствий. Авторы предполагают, что накопление в ЦСЖ tau протеина может отражать поражение аксонов у детей с ОДЭМ, хотя и не превышающее порога сохранения их физиологических функций.

Ранее было показано, что концентрации ОБМ в ЦСЖ детей с ОДЭМ превышают уровень контроля в 11 из 15 случаев [48]. В нашем исследовании [26] установлено, что содержание ОБМ в ЦСЖ детей с РС в среднем вдвое выше, чем с ДЭМ, и значительно выше, чем в группе контроля. Позднее было проведено сравнение (в ИФА) уровней ОБМ, нейронспецифической энолазы (NSE), GFAP и S-100 протеина в сыворотке крови и ЦСЖ 48 детей с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС (ДЭМ, n=28 и РС, n=20) на 1—5-й день от начала или обострения болезни [49, 50]. Группу ДЭМ составили 10 пациентов с ОДЭМ и 18 — с хроническим течением болезни. Концентрации NSE, GFAP и S-100 в сыворотке крови или ЦСЖ не имели различий у пациентов с ДЭМ, РС и группы контроля (дети с ОРВИ и менингеальными явлениями, n=25). Только уровень ОБМ в ЦСЖ оказался вдвое выше у детей с ДЭМ (n=13) или РС (n=9), чем в группе контроля (n=15) (5,6 и 5,0 нг/мл против 2,5 нг/мл, p<0,05). Относительно высокое содержание ОБМ в группе пациентов с ДЭМ в отличие от прежних данных [26], по-видимому, связано с преобладанием в ней (64%) детей с хроническим течением болезни.

Заключение

Изучается диагностическая значимость ААТ к различным белкам миелина при РС или ОДЭМ. Показано, что для ОДЭМ у детей характерны реактивные IgG-АТ, а для РС у детей и взрослых — IgM-АТ к различным антигенам миелина. Выделены паттерны комбинаций IgM и IgG-АТ, позволяющие различить ОДЭМ и РС [34]. Патогенетическое значение имеют АТ к нативному MOG, которые у детей в большей степени характерны для ОДЭМ, а у взрослых — для оптического неврита [36], но не для РС [38]. Если у взрослых пациентов высокий уровень анти-MOG АТ может служить критерием подтверждения диагноза ОДЭМ, но не РС, то у детей анти-MOG АТ идентифицируют не только ОДЭМ, но и РС с ранним ОДЭМ-подобным дебютом [37], что снижает их диагностическую ценность. С другой стороны, наличие анти-MOG АТ при первом эпизоде демиелинизации у детей с ОДЭМ прогнозирует повторные эпизоды демиелинизации при, однако, благоприятном исходе болезни [40] и низкой вероятности конверсии ОДЭМ в РС в течение года [39]. По-видимому, изначально высокий уровень анти-MOG АТ у детей с ОДЭМ отражает более выраженный протективный иммунный ответ с накоплением в ЦСЖ лейкоцитов и цитокинов (включая интерлейкин-6) [41, 42, 51] и может рассматриваться как критерий прогноза благоприятного течения и исхода болезни после короткого курса иммунотерапии [43].

Установлены клиническая информативность ряда НСБ (NFL, S-100, GFAP) при РС у взрослых [44, 45] и накопление tau протеина в ЦСЖ детей с РС [47] или ОДЭМ [40]. Сравнение уровней НСБ при РС и ОДЭМ предпринято в единичных исследованиях, причем не обнаружено различий уровня фНФТ в ЦСЖ взрослых пациентов с РС или ОДЭМ [46], как и концентраций NSE, GFAP, S-100 и ОБМ в крови или ЦСЖ детей с РС и ДЭМ [49], хотя есть указание на более высокий уровень ОБМ в ЦСЖ детей с РС, чем ОДЭМ [26].

Благодаря изучению различных звеньев патогенеза воспалительно-демиелинизирующих заболеваний у детей совершенствуется тактика ведения пациентов, что обусловливает расширение списка препаратов, разрешенных к применению в детском возрасте, что в свою очередь позволит улучшить исходы заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В. *Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей. Этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение*. М.: Комментарий; 2016.
Skripchenko NV, Ivanova GP, Skripchenko EY, Surovceva AV. *Demyelinating diseases of the nervous system in children. Etiology, clinic, pathogenesis, diagnosis, treatment*. M.: Kommentarij; 2016. (In Russ.).
2. Быкова О.В., Платонова А.Н., Гольцова Н.В., Кузнецова Г.В., Кузенкова Л.М., Бойко А.Н. Ранняя дифференциальная диагностика и длительная иммуномодулирующая терапия хронических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей и подростков. *Вопросы Современной Педиатрии*. 2009;8:6:139-145.
Bykova OV, Platonova AN, Gol'tsova NV, Kuznetsova GV, Kuzenkova LM, Boyko AN. Early differential diagnostics and prolonged immunomodulatory therapy of chronic inflammatory demyelinating diseases of central nervous system in children and adolescents. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2009;8:6:139-145. (In Russ.).
3. Brenton J, Banwell B. Therapeutic approach to the management of pediatric demyelinating disease: multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis. *Neurotherapeutics*. 2016;13:1:84-95.
https://doi.org/10.1007/s13311-015-0396-0
4. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Егорова Е.С., Суровцева А.В. Эффективность цитофлавина при диссеминированных энцефаломиелитах у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова «Детская неврология»*. 2017;11(2)::67-74.
Skripchenko NV, Ivanova GP, Skripchenko EYu, Egorova ES, Surovtseva AV. The efficacy of cytoflavin in disseminated encephalomyelitis in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova «Detskaya nevrologiya»*. 2017;11(2):67-74. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201711711267-74

5. Krupp L, Tardieu M, Amato M, Banwell B, Chitnis T, Dale R, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenembaum S, Wassmer E. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19:10:1261-1267. https://doi.org/10.1177/1352458513484547
6. Matricardi S, Farello G, Savasta S, Verrotti A. Understanding childhood neuroimmune diseases of the central nervous system. *Front Pediatr.* 2019;7:511. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00511
7. Gray M, Gorelick M. Acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatric Emergency Care.* 2016;32:6:395-400. https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000825
8. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, Carroll W, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman M, Fujihara K, Galetta S, Hartung H, Kappos L, Lublin F, Marrie R, Miller A, Miller D, Montalban X, Mowry E, Sorensen P, Tintoré M, Traboulsee A, Trojano M, Uitdehaag B, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker B, Reingold S, Cohen J. Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:2:162-173. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2
9. Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg A, Lucchinetti C, Tenembaum S, Belman A. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology.* 2016;87:9(suppl 2):38-45. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002825
10. Мельников М.В., Бойко О.В., Лащ Н.Ю., Попова Е.В., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. Острый рассеянный энцефаломиелит и рассеянный склероз: открытые вопросы дифференциальной диагностики на примере клинического случая. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2012;112:9:52-58.
Melnikov MV, Boiko OV, Lashch NYu, Popova EV, Martynov MYu, Boiko AN. Acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis: open questions of differential diagnosis demonstrated by the example of a clinical case. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112:9:52-58. (In Russ.).
11. Young N, Weinshenker B, Parisi J, Scheithauer B, Giannini C, Roemer S, Thomsen K, Mandrekar J, Erickson B, Lucchinetti C. Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain.* 2010;133(Pt 2):333-348. https://doi.org/10.1093/brain/awp321
12. Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Карев В.Е., Егорова Е.С., Г.Ф. Железникова, Суровцева А.В., Мурина Е.А. Инфекционные васкулиты в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018;3:63:76-82.
Skripchenko EYu, Ivanova GP, Skripchenko NV, Karev VE, Egorova ES, Zheleznikova GF, Surovtseva AV, Murina EA. Infectious vasculitis in the pathogenesis of demyelinating diseases of the central nervous system in children *Rossijskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2018;3:63:76-82. (In Russ.). https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-76-83
13. Румянцева С.А., Федин А.И., Болевич С.Б., Силина Е.В., Васильев Ю.Д., Меньшова Н.И., Илюхина О.А., Голузова Ю.Н. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(8):16-21.
Rumyantseva SA, Fedin AI, Bolevich SB, Silina EV, Vasil'ev YuD, Men'shova NI, Ilyukhina OA, Goluzova YuN. Influence of early correction of energy and free radical homeostasis on the clinical and morphological picture of cerebral infarction. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010;110(8):16-21. (In Russ.).
14. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К. Метааналитическая оценка клинической эффективности цитофлавина при неврологических заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;3:28-39.
Mazin PV, Sheshunov IV, Mazina NK. Meta-analytical evaluation of the clinical efficacy of cytoflavin in neurological diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;3:28-39. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20171173128-39
15. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С., Зякун А.М., Верещагина В.М., Кондрашова М.Н. Анаэробное образование сукцината и обеспечение его окисления — возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. *Биофизика.* 2000;45(3):509-513.
Maevskij EI, Grishina EV, Rozenfel'd AS, Zyakun AM, Vereshhagina VM, Kondrashova MN. Anaerobic formation of succinate and ensuring its oxidation are possible mechanisms of cell adaptation to oxygen starvation. *Biofizika.* 2000;45(3):509-513. (In Russ.).
16. Esposito S, Di Pietro G, Madini B, Mastrolia M, Rigante D. A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children. *Autoimmun Rev.* 2015;14:10:923-929. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.06.002
17. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Скрипченко Е.Ю. Хемокины в патогенезе рассеянного склероза. *Росс иммунол журн.* 2017;11(20):4:15-29.
Zheleznikova GF, Scripchenko NV, Alekseeva LA, Scripchenko EYu. Chemokines in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ross Immunol Zhurn.* 2017;11(20):4:15-29. (In Russ.).
18. Lehmann-Horn K, Kinzel S, Weber M. Deciphering the role of B cells in multiple sclerosis — towards specific targeting of pathogenic function. *Int J Mol Sci.* 2017;18:10:2048. https://doi.org/10.3390/ijms18102048
19. Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen F, Gingele S, Sühs K, Wattjes M, Stangel M, Skripuletz T. Impact of the McDonald criteria 2017 on early diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2019;10:188. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00188.
20. Magliozzi R, Cross A. Can CSF biomarkers predict future multiple sclerosis disease activity and severity? *Mult Scler.* 2020;1352458519871818. https://doi.org/10.1177/1352458519871818
21. Reiber H, Teut M, Pohl D, Rostasy K, Hanefeld F. Paediatric and adult multiple sclerosis: age-related differences and time course of the neuroimmunological response in cerebrospinal fluid. *Mult Scler.* 2009;15:12:1466-1480. https://doi.org/10.1177/1352458509348418
22. Makhani N, Lebrun C, Siva A, Narula S, Wassmer E, Brassat D, Brenton J, Cabre P, Dallière C, de Seze J, Dubief F, Inglese M, Langille M, Mathey G, Neuteboom R, Pelletier J, Pohl D, Reich D, Rojas J, Shabanova V, Shapiro E, Stone R, Tenembaum S, Tintoré M, Uygunoglu U, Vargas W, Venkateswaren S, Vermersch P, Kantarci O, Okuda D, Pelletier D. Oligoclonal bands increase the specificity of MRI criteria to predict multiple sclerosis in children with radiologically isolated syndrome. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019;5:1:1-9. https://doi.org/10.1177/2055217319836664
23. Sinclair A, Wienholt L, Tantsis E, Brilot F, Dale R. Clinical association of intrathecal and mirrored oligoclonal bands in paediatric neurology. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55:1:71-75. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04443.x
24. Alper G, Heyman R, Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51:6:480-486. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03136.x
25. Dale R, Morovat A. Interleukin-6 and oligoclonal IgG synthesis in children with acute disseminated encephalomyelitis. *Neuropediatrics.* 2003;34:3:141-145. https://doi.org/10.1055/s-2003-41281
26. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В., Мурина Е.А., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А. Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017;96:4:34-42.
Skripchenko NV, Ivanova GP, Skripchenko EY, Surovtseva AV, Murina EA, Zheleznikova GF, Alekseeva LA. Clinical laboratory differential diagnosis of encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Pediatria.* 2017;96:4:34-42. (In Russ.).
27. Скрипченко Е.Ю., Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. Сравнительная характеристика лабораторных показателей при энцефалите, диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей. *Русский журнал детской неврологии.* 2018;13:3:25-35.
Skripchenko EY, Alekseeva LA, Skripchenko NV, Bessonova TV. Comparative characteristic of laboratory indicators for encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology.* 2018;13:3:25-35. https://doi.org/10.17650/2073-8803-2018-13-3-25-35
28. Presslauer S, Milosavljevic D, Huebl W, Aboulenein-Djamshidian F, Krugluger W, Deisenhammer F, Senel M, Tumani H, Hegen H. Validation of kappa free light chains as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. A multicenter study. *Mult Scler.* 2016;22:502-510. https://doi.org/10.1177/1352458515594044
29. Тотолян Н.А., Готовчиков А.А., Лапин С.В., Максимов И.В., Кодзаева А.Ю., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Скоромец А.П., Тотолян А.А., Скоромец А.А. Интратекальный синтез иммуноглобулинов в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112:9(2):73-86.
Totolyan NA, Gotovchikov AA, Lapin SV, Maksimov IV, Kodzaeva AYu, Prakhova LN, Ilves AG, Skoromets AP, Totolyan AA, Skoromets AA. Intrathecal immunoglobulin production in the diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;112:9(2):73-86. (In Russ.).

30. Назаров В.Д., Макшаков Г.С., Мазинг А.В., Суркова Е.А., Краснов В.С., Шумилина М.В., Тотолян Н.А., Евдошенко Е.П., Лапин С.В., Эмануэль В.Л., Скоромец А.А. Роль определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в диагностике дебюта рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117:2(2):60-65.
Nazarov VD, Makshakov GS, Mazing AV, Surkova EA, Krasnov VS, Shumilina MV, Totolyan NA, Evdoshenko EP, Lapin SV, Emanuel VL, Skoromets AA. Diagnostic value of immunoglobulin free light chains at the debut of multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117:2(2):60-65. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20171172260-65

31. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суровцева А.В., Скрипченко Е.Ю. Факторы иммунопатогенеза рассеянного склероза. *Рос иммунол журн*. 2015;9:3:261-282.
Zheleznikova GF, Scripchenko NV, Ivanova GP, Surovzeva AV, Scripchenko EY. Immunopathogenesis factors of multiple sclerosis. *Rus Journal of Immunology*. 2015;9:3:261-282. (In Russ.).

32. Толпеева О.А., Захарова М.Н. Диагностическое значение антител к белкам миелина при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы. *Нейрохимия*. 2017;34:2:108-117.
Tolpeeva OZ, Zakharova MN. The diagnostic significance of antibodies to myelin proteins in demyelinating diseases of the central nervous system. *Neirochimiya*. 2017;34:2:108-117. (In Russ.).
https://doi.org/10.7868/S1027813317010137

33. O'Connor K, Lopez-Amaya C, Gagne D, Lovato L, Moore-Odom N. Anti-mielin antibodies modulate clinical expression of childhood multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2010;223:1-2:92-99.
https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.02.019

34. Van Haren K, Tomooka B, Kidd B, Banwell B, Bar-Or A, Chitnis T, Tenembaum S, Pohl D, Rostasy K, Dale R, O'Connor K, Hafler D, Steinman L, Robinson W. Serum autoantibodies to myelin peptides distinguish acute disseminated encephalomyelitis from relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19:13:1726-1733.
https://doi.org/10.1177/1352458513485653

35. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:2:89-102.
https://doi.org/10.1038/s41582-018-0112-x

36. Tea F, Lopez J, Ramanathan S, Merheb V, Lee F, Zou A, Pilli D, Patrick E, van der Walt A, Monif M, Tantsis E, Yiu E, Vucic S, Henderson A, Fok A, Fraser C, Lechner-Scott J, Reddel S, Broadley S, Barnett M, Brown D, Lunemann J, Dale R, Brilot F. Characterization of the human myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody response in demyelination. *Acta Neuropathol Commun*. 2019;7:1:145.
https://doi.org/10.1186/s40478-019-0786-3

37. McLaughlin K, Chitnis T, Newcombe J, Franz B, Kennedy J, McArdel S, Kuhle J, Kappos L, Rostasy K, Pohl D, Gagne D, Ness J, Tenembaum S, O'Connor K, Viglietta V, Wong S, Tavakoli N, de Seze J, Idrissova Z, Khoury S, Bar-Or A, Hafler D, Banwell B, Wucherpfennig K. Age-dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatric multiple sclerosis. *J Immunol.* 2009;183:6:4067-4076.
https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801888

38. Di Pauli F, Mader S, Rostasy K, Schanda K, Bajer-Kornek B, Ehling R, Deisenhammer F, Reindl M, Berger T. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. *Clin Immunol.* 2011;138:3:247-254.
https://doi.org/10.1016/j.clim.2010.11.013

39. Hacohen Y, Absoud M, Deiva K, Hemingway C, Nytrova P, Woodhall M, Palace J, Wassmer E, Tardieu M, Vincent A, Lim M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2:2:e81.
https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000081

40. Oka M, Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Kajimoto M, Ishikawa N, Isumi H, Ichiyama T. Tau protein concentrations in the cerebrospinal fluid of children with acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev.* 2014;36:1:16-20.
https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.11.013

41. Kothur K, Wienholt L, Tantsis E, Earl J, Bandodkar S, Prelog K, Tea F, Ramanathan S, Brilot F, Dale R. B Cell, Th17, and neutrophil related cerebrospinal fluid cytokine/chemokines are elevated in MOG antibody associated demyelination. *PLoS One.* 2016;11:2:e0149411.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149411

42. Waters P, Fadda G, Woodhall M, O'Mahony J, Brown R, Castro D, Longoni G, Irani S, Sun B, Yeh E, Marrie R, Arnold D, Banwell B, Bar-Or A. Serial anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody analyses and outcomes in children with demyelinating syndromes. *JAMA Neurol.* 2020;77:1:82-93.
https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2940

43. Horellou P, Wang M, Keo V, Chrétien P, Serguera C, Waters P, Deiva K. Increased interleukin-6 correlates with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric monophasic demyelinating diseases and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2015;289:1-7.
https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.10.002

44. Mane-Martinez M, Olsson B, Bau L, Matas E, Cobo-Calvo A, Andreasson U, Blennow K, Romero-Pinel L, Martínez-Yélamos S, Zetterberg H. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid in different types of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2016;299:112-117.
https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.08.004

45. Siller N, Kuhle J, Muthuraman M, Barro C, Uphaus T, Groppa S, Kappos L, Zipp F, Bittner S. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019;25:5:678-686.
https://doi.org/10.1177/1352458518765666

46. Воробьева А.А., Фоминых В.В., Онуфриев М.В., Захарова М.Н., Гуляева Н.В. Использование тяжелых цепей фосфорилированных нейрофиламентов в качестве маркера нейродегенерации при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС. *Нейрохимия*. 2014;31:3:254-259.
Vorob'eva AA, Fominykh VV, Onufrieva MV, Zakharova MN, Gulyaeva NV. Phosphorylated neurofilament heavy subunits as a marker of neurodegeneration in demyelinating diseases of the CNS. *Neirochimiya*. 2014;31:3:254-259. (In Russ.).
https://doi.org/10.7868/S1027813314030145

47. Rostasy K, Withut E, Pohl D, Lange P, Ciesielcyk B, Diem R, Gärtner J, Otto M. Tau, phospho-tau, and S-100B in the cerebrospinal fluid of children with multiple sclerosis. *J Child Neurol.* 2005;20:10:822-825.
https://doi.org/10.1177/08830738050200100801

48. Ichiyama T, Shoji H, Kato M, Sawaishi Y, Ozawa H, Matsubara T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines and soluble tumour necrosis factor receptor in acute disseminated encephalomyelitis. *Eur J Pediatr.* 2002;161:3:133-137.
https://doi.org/10.1007/s00431-001-0888-2

49. Бухалко М.А., Скрипченко Е.Ю., Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Монахова Н.Е., Григорьев С.Г. Витамин D и нейроспецифические белки у детей с воспалительно-демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. *Педиатр*. 2019;10:3:17-24.
Bukhalko MA, Skripchenko EYu, Alekseeva LA, Skripchenko NV, Monakhova NE, Grigoriev SG. Vitamin D and neurospecific proteins in children with inflammatory demyelinating diseases of central nervous system. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10:3:17-24. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/PED10317-24

50. Скрипченко Е.Ю., Лобзин В.Ю., Астапова А.В., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю., Пульман Н.Ф., Алексеева Л.А., Климкин А.В., Мурина Е.В., Войтенков В.Б., Голева О.В. *Способ прогнозирования трансформации хронических диссеминированных энцефаломиелитов в рассеянный склероз у детей.* Приоритетная справка на изобретение №2020109805 от 05.03.20. Ссылка активна на 20.02.21.
Skripchenko EY, Lobzin VY, Astapova AV, Lobzin YV, Skripchenko NV, Vilnitz AA, Gorelik EY, Pulman NF, Alekseeva LA, Klimkin AV, Murina EV, Voitenkov BV, Goleva OV. *The method of prognosis chronical disseminated encephalomyelitis transformation in multiple sclerosis in children*.
https://findpatent.ru/patent/274/2740243.html

51. Baumann M, Sahin K, Lechner C, Hennes E, Schanda K, Mader S, Karenfort M, Selch C, Häusler M, Eisenkölbl A, Salandin M, Gruber-Sedlmayr U, Blaschek A, Kraus V, Leiz S, Finsterwalder J, Gotwald T, Kuchukhidze G, Berger T, Reindl M, Rostásy K. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:3:265-272.
https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308346

Поступила 08.02.2021
Received 08.02.2021
Принята к печати 11.02.2021
Accepted 11.02.2021