

Т. В. Негреба, Н. П. Волошина, Т. М. Погуляєва, М. Є. Черненко, В. В. Василовський, І. К. Волошин-Гапонов
КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ТА ІМУНОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ,
НАРОДЖЕНИХ ВІД ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

T. V. Negreba, N. P. Voloshyna, T. M. Pogulyaeva, M. E. Chernenko, V. V. Vasylovskyy, I. K. Voloshyn-Gaponov
CLINICAL AND IMMUNOGENETIC CHARACTERISTIC OF HEALTHY CHILDREN
BORN TO MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Ключові слова: розсіяний склероз, спорадична форма, спадкова схильність, здорові діти

Мета роботи: виявити достовірні маркери-предиктори, які попереджують розвитку спадкової схильності до розсіяного склерозу (РС) на основі вивчення анамнестичних, клінічних, імуногенетичних та нейровізуалізаційних особливостей у практично здорових дорослих дітей, народжених від батьків, хворих на спорадичну форму цього захворювання.

Обстежено дві групи осіб: основна (практично здорові, народжені від хворих батьків) — 54 (27 чоловіків і 27 жінок) середній вік ($19,7 \pm 2,0$) роки; контрольна (народжені від здорових батьків) — 20 осіб (8 чоловіків і 12 жінок), середній вік ($20,5 \pm 2,0$) роки. Під час дослідження вивчені: особливості вагітності і пологів до дебюту і на тлі РС у жінок, які народили здорових дітей; перенесені захворювання (за даними анамнезу), неврологічний статус; особливості імунного статусу; поширеність мінорного алеля G (гаплотип AG) у гетерозиготних і мажорного алеля A (гаплотип AA) у гомозиготних осіб; результати нейровізуалізаційного дослідження (МРТ).

В основній групі у більшості жінок шляхом фізіологічних пологів ($83,4 \pm 5,1$) % народжувались здорові діти до дебюту РС ($68,5 \pm 6,3$) %. На тлі захворювання у вагітних жінок рецидивів РС та інших ускладнень не виявлено. Серед перенесених захворювань у осіб, обтяжених РС в сімейному анамнезі з боку батьків, спостерігались часті бактеріально-вірусні інфекції (вітряна віспа, гострі респіраторні вірусні інфекції, хронічна ЛОР-патологія та бронхолегенева патологія), які були здатні запускати і підтримувати аутоімунні реакції внаслідок розвитку гіперсенсibiliзації. За даними імунологічних досліджень, у частини обстежених виявлені ознаки імунного дисбалансу (дефіцит імунорегуляторних клітин CD4, CD8, в рідких випадках — лімфоцитоз, зниження природних кілерів, підвищення лімфоцитотоксичних аутоантитіл), який свідчив про наявний запальний процес, що протікає з аутоімунним компонентом. Досліджування статусу виявило мінімальну неврологічну симптоматику у незначній кількості осіб, яка не була патогномонічною для РС і не чинила істотного впливу на якість їхнього життя. За даними МРТ не виявлено «сплячих» вогнищ демієлінізації, що свідчить про відсутність субклінічного перебігу РС у обстежених осіб. За даними генетичних досліджень виявлено достовірне превалювання гаплотипу AA над гаплотипом AG, який асоціюється з розвитком РС.

Отже, комплексний аналіз отриманих даних дав змогу виокремити «умовні» фактори ризику (високий інфекційний індекс внаслідок частих бактеріально-вірусних інфекцій, ознаки імунного дисбалансу) та антиризик (відсутність неврологічної симптоматики, патогномонічної для РС, відсутність «сплячих» вогнищ демієлінізації, за даними МРТ, достовірне превалювання гаплотипу AA над гаплотипом AG), які з урахуванням спадкової обтяженості до РС можуть сприяти або перешкоджати подальшому можливому розвитку демієлінізуючого процесу.

Key words: multiple sclerosis, sporadic form, hereditary predisposition, healthy children

Purpose. To identify reliable predictor markers that indicate the possibility the development of a hereditary predisposition to MS based on the study of anamnestic, clinical, immunogenetic and neuroimaging features in practically healthy adult children born to parents with a sporadic form of this disease.

Two groups of persons were examined: Primary group (practically healthy persons, born from sick parents) — 54 persons (27 men and 27 women) with an average age of 19.7 ± 2.0 ; observational group (persons born from healthy parents) — 20 persons (8 men and 12 women), with an average age of 20.5 ± 2.0 . During the research the following points were studied: features of pregnancy and childbirth before the onset and against the background of MS in women who gave birth to healthy children; previous diseases (according to anamnesis), neurological status; peculiarities of immune status; prevalence of minor allele G (haplotype AG) in heterozygous individuals and prevalence major allele A (haplotype AA) in homozygous individuals; results of a neuroimaging study (MRI).

In the primary group, the majority of women before the onset of MS (68.5 ± 6.3 %) had healthy children through physiological childbirth (83.4 ± 5.1 %). Against the background of the disease neither relapses of MS nor other complications were detected in pregnant women. Diseases suffered by persons living with MS in their family anamnesis from the parents included frequent bacterial-viral infections (chicken pox, ARVI, chronic ENT pathology — and bronchopulmonary pathology), which were able to start and maintain autoimmune reactions as a result of hypersensibilization developed. According to immunological studies, some of the persons examined demonstrated signs of immune imbalance (deficiency of immunoregulatory cells CD4, CD8, liquid lymphocytosis, decrease in natural killer cells, and increase in lymphocytotoxic autoantibodies) which indicated the presence of an inflammatory process with an autoimmune component. Status studies revealed minimal neurological symptoms in a small number of individuals (those symptoms were not pathognomonic for MS and did not significantly affect quality of life. According to the MRI data, no “dormant” foci of demyelination were detected which indicates absence of a subclinical course of MS in the examined persons. According to data of genetic studies, a reliable predominance of the AA haplotype over the AG haplotype was revealed, which is associated with the development of MS.

Thus, the complex analysis of the received data gave an opportunity to distinguish “conditional” risk factors (high infectious index due to frequent bacterial-viral infections and, signs of immune imbalance) and anti-risk factors (absence of neurological symptoms, pathogenic for MS, absence of “dormant” foci of demyelination, according to MRI data, reliable prevalence of AA haplotype over the AG haplotype) which, taking into account the hereditary predisposition to MS, can contribute or hinder further possible development of the demyelinating process.

Значний прогрес фундаментальних досліджень дав змогу здійснити прорив в розумінні патогенетичних механізмів розвитку розсіяного склерозу (РС), але не зміг повною мірою вирішити весь комплекс найскладніших медико-біологічних проблем при цьому захворюванні [1; 2].

Під час вивчення особливостей перебігу розсіяного склерозу (РС) велику роль відіграє спадкова схильність, яка реалізується полігенною системою і характеризується генетичною гетерогенністю. За даними генетичних і хромосомних досліджень встановлено 57 генів, чий дефекти здатні викликати розвиток РС. Однак на сьогодні головний ген виявити не вдалося [3].

На користь спадкової схильності свідчать сімейні форми, які за даними світової статистики становлять від 2 % до 10—15 % всіх хворих на РС. Значно більше хворих — зі спорадичною формою, тобто РС має неменделівський тип успадкування, при якому успадковується не хвороба, а схильність до неї [4—7].

У більшості досліджень були виявлені асоціації РС з алельним поліморфізмом генів головного комплексу гістосумісності, або HLA-системи, локалізованих на короткому плечі 6 хромосоми. Доведено, що найбільша ймовірність передачі РС наступним поколінням пов'язана з поліморфізмом HLA-системи з виділенням локусу DRB1*1501 (асоційований з ризиком розвитку РС) та типуванням його специфічного маркера SNP, включаючи алель G SNP rs 9272366. Він є надійним (понад 97,0 %) специфічним генетичним маркером, характеризується стабільністю та високим рівнем чутливості. Під час аналізу поліморфізму HLA у хворих на РС виявлена наявність мінорного хворобливо-асоційованого алеля G (гаплотип AG) у гетерозиготних і мажорного алеля A (гаплотип AA) у гомозиготних пацієнтів [8].

З урахуванням мультифакторіальної теорії розвитку РС, поряд з провідною роллю генетичної схильності, центральне місце в патогенезі цього захворювання належить імунній системі, яка здатна реагувати на ранніх етапах формування демієлінізуючого процесу; преморбідному анамнезу, насамперед інфекційним захворюванням вірусної та бактеріальної природи; факторам навколишнього середовища (екологічні фактори, спосіб життя, харчування, паління); стресовим ситуаціям тощо [9].

У зв'язку із значним превалюванням спорадичних форм над сімейними, великий інтерес становить системний аналіз численних факторів ризику, що сприяють розвитку РС, і антиризиків, які запобігають його розвитку [7]. Запропонований методологічний підхід дає змогу виявити достовірні маркери-предиктори, які будуть отримані за даними спадкового та преморбідного анамнезу, клінічних, імуногенетичних та нейровізуалізаційних особливостей у практично здорових дітей, народжених від хворих батьків зі спорадичною формою РС [10; 11].

Результати цих досліджень дадуть змогу уточнити деякі механізми, що запобігають формуванню і розвитку спадкової навантаженості в наступних поколіннях.

Мета роботи — виявити достовірні маркери-предиктори, які попереджують розвитку спадкової схильності до РС на основі вивчення анамнестичних, клінічних, імуногенетичних та нейровізуалізаційних особливостей у практично здорових дорослих дітей, народжених від батьків, хворих на спорадичну форму цього захворювання.

Досліджено дві групи осіб: основна (практично здорові народжені від хворих батьків), контрольна (народжені від здорових батьків). В основній групі обстежено 54 особи (27 чоловіків і 27 жінок) середній вік ($19,7 \pm 2,0$) роки; в контрольній групі — 20 осіб (8 чоловіків і 12 жінок), середній вік ($20,5 \pm 2,0$) роки.

Під час досліджування були вивчені:

— особливості вагітності у жінок із спорадичною формою, що народили здорових дітей до дебюту і на тлі РС (основна група);

— перенесені захворювання протягом життя (за даними анамнезу) і неврологічний статус (за спеціально розробленою анкетой) (основна і контрольна групи) [12];

— особливості імунного статусу (основна група);

— поширеність мінорного алеля G (гаплотип AG) у гетерозиготних і мажорного алеля A (гаплотип AA) у гомозиготних осіб (основна група);

— результати нейровізуалізаційного досліджування — магнітно-резонансної томографії (МРТ) — (основна група).

Народження дитини у матері/батька до дебюту РС спостерігалось у 37 ($68,5 \pm 6,3$) %; на тлі РС у матері — у 17 ($31,5 \pm 6,3$) %. Перебіг вагітності у жінок був простежений з урахуванням показників: в межах норми — у 20 ($37,0 \pm 6,6$) %; токсикоз першої половини вагітності — у 15 ($27,8 \pm 6,1$) %; токсикоз другої половини вагітності — у 4 ($7,4 \pm 3,6$) %; загроза переривання — у 11 ($20,3 \pm 5,5$) %, резус-конфлікт — у 7 ($12,9 \pm 4,5$) %, фетоплацентарна недостатність — у 2 ($3,7 \pm 2,2$) %. Рецидивів РС та інших ускладнень у вагітних жінок на тлі захворювання не виявлено. Фізіологічні пологи протікали у 45 ($83,4 \pm 5,1$) %; шляхом кесаревого розтину (у зв'язку з ускладненнями) у 9 ($16,6 \pm 3,9$) % жінок. Грудне вигодовування проводилось у 47 ($87,0 \pm 4,6$) % жінок.

Ускладнення в пологах і в післяпологовому періоді виявлені у 23 ($42,6 \pm 6,7$) % жінок: слабкість родової діяльності — 10 ($43,5 \pm 10,3$) %, неправильне положення плода — 1 ($4,3 \pm 4,2$) %, обвиття пуповиною — 2 ($8,6 \pm 5,8$) %, відшарування плаценти, що супроводжувалось кровотечею — 2 ($8,6 \pm 5,8$) %, застосування вакуум-екстракції або щипців — 3 ($13,0 \pm 7,0$) %.

Ускладнення в пологах і в післяпологовому періоді виявлені у 19 ($35,2 \pm 6,5$) % дітей: реанімаційні заходи в зв'язку з асфіксією — 5 ($26,3 \pm 10,1$) %, кефалогематома — 6 ($31,6 \pm 10,7$) %, постгіпоксична антеперинатальна енцефалопатія — 8 ($42,1 \pm 11,3$) %.

Проведений порівняльний аналіз вікових особливостей в двох групах виявив превалювання ($p < 0,05$) осіб віком між 30 та 35 роками в основній групі, на відміну від контрольної (табл. 1).

Таблиця 1. Вікові особливості осіб в основній та контрольній групах

Вік	Основна група (n = 54)	Контрольна група (n = 20)
від 18 до 20 років	16,6 ± 5,1	30,0 ± 10,2
від 20 до 30 років	44,5 ± 6,8	55,0 ± 11,1
від 30 до 35 років	38,9 ± 6,6 ¹⁾	15,0 ± 7,9 ¹⁾

Примітки. Тут і далі: n — кількість осіб; показники наведені в форматі (M ± m), %, де M — середнє значення показника; m — середньоквадратичне відхилення показника; ¹⁾ — вікові відмінності між групами достовірні при p < 0,05

Вивчення структури перенесених захворювань за даними анамнезу протягом життя проводили в основній та контрольній групах (табл. 2).

Більшість перенесених захворювань не мала принципових відмінностей в двох групах. Частіше спостерігались вітряна віспа, гострі респіраторні вірусні інфекції, ЛОР-патологія (фолікулярні ангіни, отити, гайморити, фарингіти), бронхолегенева патологія (бронхіальна астма, бронхіти, пневмонії) та патологія шлунково-кишкового тракту (гастропатія, гастродуоденопатія, дисфункція жовчовивідних шляхів, жовчно-кам'яна хвороба), вегетативно-судинна дистонія.

Таблиця 2. Характеристика особливостей преморбідного анамнезу у осіб, які народжені від батьків, хворих на розсіяний склероз

Показник	Основна група (n = 54)	Контрольна група (n = 20)
Кір	5,5 ± 3,1	—
Краснуха	3,7 ± 2,5	4,0 ± 3,9
Вітряна віспа	64,8 ± 6,5	50,0 ± 11,2
Паротит	1,8 ± 1,7	—
Скарлатина	1,8 ± 1,7 ¹⁾	10,0 ± 6,7 ¹⁾
Герпетичні інфекції	18,5 ± 1,5	10,0 ± 6,7
Хвороба Боткіна	1,8 ± 1,7	5,0 ± 4,8
Часті фолікулярні ангіни	40,7 ± 6,7 ²⁾	20,0 ± 8,9 ²⁾
Часті гострі респіраторні вірусні інфекції	38,9 ± 6,6	45,0 ± 11,1
ЛОР-патологія (отити, гайморити, фарингіти)	44,4 ± 6,7	40,0 ± ± 10,9
Алергічні реакції	12,9 ± 4,5	15,0 ± 7,9
Вегетативно-судинна дистонія	35,2 ± 6,5 ³⁾	20,0 ± 6,9 ³⁾
Гіпертонічна хвороба	—	—
Серцево-судинна патологія (пролапс мітрального клапана, міокардіодистрофія, ішемічна хвороба серця, аритмія)	11,1 ± 4,3	15,0 ± 7,9
Бронхолегенева патологія (бронхіальна астма, бронхіти, пневмонії)	42,6 ± 6,7 ⁴⁾	25,0 ± 9,7 ⁴⁾
Патологія шлунково-кишкового тракту (гастропатія, гастродуоденопатія, дисфункція жовчовивідних шляхів, жовчно-кам'яна хвороба)	44,4 ± 6,7	40,0 ± ± 10,9
Хронічна хвороба нирок (цистит, пієлонефрит, нирково-кам'яна хвороба)	14,8 ± 4,8	10,0 ± ± 6,7
Захворювання сполучної тканини	9,2 ± 3,9	—
Сполучно-тканинна дисплазія	7,4 ± 3,5	—
Сахарний діабет	—	—
Патологія щитовидної залози	5,5 ± 3,1	—
Оперативні втручання	22,2 ± 5,6	20,0 ± ± 8,9
Шкідливі звички (паління, зловживання алкоголем)	5,5 ± 3,1	5,0 ± 4,8

Серед цих захворювань в основній групі достовірно превалювали ангіни, вегетативно-судинна дистонія, бронхолегенева патологія; в контрольній групі — скарлатина.

Отже, в обстежених групах виявилася характерною висока частота вірусних і бактеріальних інфекцій. Можна припустити, що у осіб, обтяжених РС в сімейному анамнезі, часті інфекційні захворювання бактеріально-вірусної природи сприяють розвитку гіперсенсibilізації організму з формуванням аутоімунних реакцій [13].

В основній групі серед осіб, обтяжених спадковою схильністю до РС, проводилося вивчення не-

врологічного анамнезу. Серед неврологічних скарг виділені черепно-мозкові травми (24,1 ± 5,8) %, головний біль (16,7 ± 5,1) %, порушення сну, включаючи парасомнії (нічні страхи, кошмари, сноходження, сноговоріння) (16,5 ± 5,1) %, лікворна гіпертензія (12,9 ± 4,6) %, непритомні (синкопальні) стани (12,9 ± 4,6) %, синдром хронічної втомлюваності (12,9 ± 4,6) %. Значно рідше спостерігались травми хребта (9,2 ± 3,9) %, синдром гіперактивності (7,4 ± 3,6) %, нічний енурез (3,7 ± 2,6) %, пароксизмальні стани у вигляді вегетосудинних кризів (1,8 ± 1,7) %, епісиндром у віддаленому анамнезі (1,8 ± 1,7) %.

Поряд з аналізом загальної захворюваності та структури неврологічних скарг (за даними анамнезу) проведено порівняльну оцінку неврологічного статусу в двох групах осіб (табл. 3).

Під час проведеного аналізу у переважній більшості обстежених в основній ($79,6 \pm 5,5$) % та контрольній ($75,0 \pm 9,7$) % групах неврологічний статус був у межах фізіологічної норми.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика особливостей змін неврологічного статусу в основній та контрольній групах осіб

Показник	Основна група (n = 54)		Контрольна група (n = 20)	
	абс.	%	абс.	%
В межах фізіологічної норми	43	$79,6 \pm 5,5$	4	$75,0 \pm 9,7$
Особливості порушень черепно-мозкової іннервації:				
парез взору вгору	11	$20,4 \pm 5,5$	4	$20,0 \pm 8,9$
парез акту конвергенції	10	$18,8 \pm 7,3$	5	$25,0 \pm 9,7$
горизонтальний ністагм (ністагмоїд)	8	$14,8 \pm 4,8$	—	—
вертикальний ністагм (ністагмоїд)	1	$1,8 \pm 1,3$	—	—
двоїння в різних площинах	2	$3,7 \pm 2,5$	—	—
асиметрія лицьової мускулатури	9	$16,6 \pm 5,1$	3	$15,0 \pm 7,9$
Особливості порушень пірамідної системи:				
підвищення сухожильних і періостальних рефлексів (гіперрефлексія)	15	$27,8 \pm 6,1$	4	$20,0 \pm 8,9$
зниження сухожильних і періостальних рефлексів	6	$11,1 \pm 4,3$	3	$15,0 \pm 7,9$
анізорефлексія	12	$22,2 \pm 5,7$	1	$5,0 \pm 2,2$
наявність патологічних стопних знаків	3	$5,5 \pm 3,1$	—	—
зниження/відсутність черевних рефлексів	4	$7,4 \pm 3,5$	—	—
порушення м'язового тону (гіпотонія, пластична гіпертонія, дистонія)	3	$5,5 \pm 3,1$	3	$15,0 \pm 7,9$
Особливості порушень екстрапірамідної системи:				
тремор	—	—	—	—
позитивний симптом Нойка	7	$12,9 \pm 4,6$	—	—
тикоподібний гіперкінез	2	$3,7 \pm 2,5$	—	—
порушення больової чутливості	3	$5,5 \pm 3,1$	2	$5,0 \pm 4,8$
Вестибуло-атактичні порушення:				
запаморочення	4	$7,4 \pm 3,5$	2	$5,0 \pm 4,8$
нестійкість в пробі Ромберга	1	$1,8 \pm 1,3$	—	—
порушення при виконанні пальцево-носової та п'яtkово-колінної проб	2	$3,7 \pm 2,5$	—	—
Порушення зору:				
короткозорість, далекозорість, астигматизм	9	$16,6 \pm 5,1$	8	$40,0 \pm 10,9$
змазаність/набряк дисків зорових нервів, часткова атрофія дисків зорових нервів	—	—	—	—

Водночас у незначній кількості осіб в двох групах виявлена мінімальна неврологічна симптоматика, яка проявлялася порушеннями черепно-мозкової іннервації з переважанням синдрому Паріно, легкою асиметрією лицьової мускулатури, підвищенням або зниженням сухожильних і періостальних рефлексів, м'язовою гіпотонією, легким короткочасним запамороченням.

В основній групі мінімальні зміни неврологічного статусу спостерігались частіше, ніж в контрольній, носили субклінічний характер і виявлялись горизонтальним загасаючим ністагмоїдом у 8 ($14,8 \pm 4,8$) % осіб, минущою диплопією — у 2 ($3,7 \pm 2,5$) %, непостійними патологічними стопними знаками — у 3 ($5,5 \pm 3,1$) %, зниженням або відсутністю черевних

рефлексів — у 4 ($7,4 \pm 3,5$) %, позитивним симптомом Нойка — у 7 ($12,9 \pm 4,6$) %, тикоподібним гіперкінезом у 2 ($3,7 \pm 2,5$) %; мінімальні координаторні порушення у вигляді нестійкості в пробі Ромберга і дискоординації при виконанні пальцево-носової та п'яtkово-колінної проб виявлені тільки у ($1,8 \pm 1,3$) % і ($3,7 \pm 2,5$) % осіб відповідно (див. табл. 3).

Відомо, що в патогенезі РС центральна роль належить імунній системі, яка здатна реагувати на ранніх етапах захворювання [14—16].

У зв'язку з цим була проведена оцінка функціонального стану клітинної та гуморальної ланок імунітету у практично здорових дорослих дітей, народжених від хворих батьків (табл. 4).

Таблиця 4. Характеристика імунних показників в основній групі (n = 35)

Показник	В межах норми	Вище норми	Нижче норми
Кількість лейкоцитів	85,7 ± 5,6	14,3 ± 5,9	—
Кількість лімфоцитів	71,5 ± 7,6	20,0 ± 6,7	8,5 ± 4,7
T-лімфоцити (CD3)	95,3 ± 3,6	—	5,7 ± 3,9
T-хелпери (CD4)	20,0 ± 6,7	—	80,0 ± 6,7
T-супресори (CD8)	22,8 ± 7,1	—	77,2 ± 7,1
Імунорегуляторний індекс (T-хелпери / T-супресори)	85,8 ± 5,6	5,7 ± 3,9	8,5 ± 4,7
B-лімфоцити (CD22)	88,6 ± 5,4	1,4 ± 5,4	—
Природні кілери (CD16)	65,7 ± 8,0	—	34,3 ± 8,0
Імуноглобуліни: IgA	97,2 ± 7,8	2,8 ± 2,7	—
IgG	95,3 ± 3,6	5,7 ± 3,9	—
IgM	95,3 ± 3,6	5,7 ± 3,9	—
Імунні комплекси	71,5 ± 7,6	17,1 ± 6,4	11,4 ± 4,7
Фагоцитарний індекс	100,0 ± 0,0	—	—
Фагоцитарне число	100,0 ± 0,0	—	—
Комплемент (CH50)	62,8 ± 8,2	4,3 ± 8,0	2,8 ± 2,7
Лімфоцитотоксичні аутоантитіла	42,9 ± 8,4	57,1 ± 8,4	—

За даними імунограм, переважна більшість показників була в межах норми. Водночас у частини обстежених виявлені ознаки імунного дисбалансу, який проявлявся часто — дефіцитом імунорегуляторних клітин (CD4, CD8), в рідких випадках — лімфоцитозом, зниженням природних кілерів у третини осіб, підвищенням лімфоцитотоксичних аутоантитіл у половини осіб (див. табл. 4).

Отримані вибіркові порушення як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету у значної кількості обстежених осіб свідчать про поточний запальний процес з аутоімунним компонентом. Результати імунологічних досліджень узгоджуються з даними анамнезу, який свідчить про велику частоту перенесених інфекційно-запальних захворювань у практично здорових осіб, народжених від батьків, хворих на спорадичну форму РС.

Досліджено поширеність гаплотипів AA і AG в основній групі у 27 осіб (11 чоловіків, 16 жінок) (табл. 5). За даними генетичних досліджень виявлено достовірне превалювання наявності мажорного алеля A (гаплотип AA) у гомозиготних осіб порівняно з мінорним хворобливо-асоційованим алелем G (гаплотип AG) у гетерозиготних осіб.

Таблиця 5. Поширеність гаплотипів AA і AG в основній групі

HLA-DR15, rs9271366	Основна група (n = 27)	
	абс.	%
Гаплотип AA	18	66,7 ± 9,1
Гаплотип AG	9	33,3 ± 9,1

Отримані результати генетичного аналізу мають попередній характер в зв'язку із недостатньо великою вибіркою обстежених осіб в основній групі і потребують додаткових досліджень щодо вивчення поширеності гаплотипів AA і AG.

За даними літератури відомо, що під час проведення МРТ у здорових дітей, обтяжених спадковою схильністю до РС з боку батьків, в деяких випадках виявляються численні вогнища підвищеної інтенсивності в головному мозку, які відповідають критеріям демієлінізуючого процесу, що має субклінічний перебіг [17].

Ці дослідження мають практичну цінність, тому що дають змогу своєчасно виявити сімейні субклінічні форми і скоротити період «дебют — діагноз РС».

З метою виявлення «сплячих» вогнищ демієлінізації, які свідчать про субклінічний перебіг захворювання, та оцінки стану речовини головного мозку і лікворовмісних просторів в основній групі осіб проведено нейровізуалізаційні дослідження. За даними МРТ, у 42 з 54 осіб не виявлено вогнищ демієлінізації, характерних для РС. Клініко-анамнестичні дослідження також не давали змогу діагностувати субклінічний перебіг РС в цій групі.

Отже, в результаті проведених досліджень отримано характеристику анамнестичних, клінічних, імуногенетичних та нейровізуалізаційних особливостей у групи практично здорових дорослих дітей, народжених від батьків, хворих на спорадичну форму РС. Комплексний аналіз отриманих даних дав змогу виокремити «умовні» фактори ризику та антиризиків, які з урахуванням спадкової обтяженості до РС можуть сприяти або перешкоджати подальшому можливому розвитку демієлінізуючого процесу.

Під час аналізу структури загальної захворюваності до «умовних» факторів ризику слід віднести високий інфекційний індекс, який як тригер здатний запускати і підтримувати аутоімунні реакції, викликати гіперсенсibiliзацію організму та підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра. На підтвердження сказаного, за даними імунологічних досліджень, у деяких осіб з високим інфекційним індексом виявлені ознаки імунного дисбалансу, які свідчили про наявність запального процесу, що протікає з аутоімунним компонентом.

До «умовного» фактору антиризиків слід віднести наявність мінімальної неврологічної симптоматики у незначної кількості осіб, яка не була патогномічною для РС і не чинила істотного впливу на якість життя обстежуваних. Відсутність «сплячих» вогнищ демієлінізації, за даними МРТ, що корелюють з результатами обстеження неврологічного статусу, свідчить про відсутність субклінічного перебігу РС у обстежених осіб. Переважання гаплотипу AA над гаплотипом AG, який асоціюється з розвитком РС в якості генетичного маркера, також може виступати як фактор антиризиків.

Отже, під час комплексного обстеження здорових дорослих дітей, народжених від батьків, хворих на РС, не виявлено специфічних предикторів роз-

витку демієлінізуючого процесу, зокрема і в субклінічній формі. Це може свідчити про те, що у формуванні спадкової схильності до РС беруть участь фактори, які потребують додаткових досліджень за допомогою сучасних імуногенетичних методів.

Список літератури

1. Фаворова О. О. Рассеянный склероз как полигенное заболевание: современное состояние проблемы / О. О. Фаворова, А. Н. Бойко, О. Г. Кулакова // Генетика. 2010. Т. 46. № 3. С. 302—313.
2. Бойко А. Н. Достижения в изучении проблем рассеянного склероза (обзор) / А. Н. Бойко, Е. И. Гусев // Доктор.Ру. Неврология, психиатрия. 2012. № 73 (5). С. 9—15.
3. Влияние генетических факторов на фенотипическую экспрессию рассеянного склероза / Д. С. Коробко, Н. А. Малкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013. № 2. С. 10—16.
4. Ramagopalan S. Genetics and epidemiology of multiple sclerosis / S. Ramagopalan, A. Sadovnick // Primer on multiple sclerosis. 2011. P. 15—29.
5. Familial multiple sclerosis: does consanguinity have a role? / M. Al Jumah, S. Kojan, A. A. Khatthaami [et al.] // Multiple Sclerosis. 2011. No. 17(4). P. 487—489. DOI: 10.1177/1352458510390406.
6. Balcerac A. Genetics and familial distribution of multiple sclerosis: A review / A. Balcerac, C. Louapre // Revue Neurologique. Vol. 178. Issue 6. June 2022. P. 512—520. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.11.009>.
7. Сравнительная клиническая характеристика разных типов течения семейных и спорадических форм рассеянного склероза / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, Василовский В. В. [и др.] // Український вісник психоневрології. 2018. Т. 26, вип. 1 (94). С. 10—19.
8. McElroy J. P. Multiple sclerosis genetics / J. P. McElroy, J. R. Oksenberg // Curr Top Microbiol Immunol. 2008. No. 318. P. 45—72.
9. Olsson T. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Review / T. Olsson, L. F. Barcellos, L. Alfredsson // Nat. Rev. Neurol. 2017 Jan;13(1). P. 25—36. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.187.
10. Василовський В. В. Прогредієнтні типи перебігу розсіяного склерозу: клініко-патогенетична характеристика перебігу, прогноз та нові підходи до стратегії лікування : дис. ... д-ра мед. наук / Віталій Вадимович Василовський. Харків, 2019. 467 с.
11. Погуляєва Т. М. Клініко-імуногенетична характеристика хворих з спорадичною та сімейною формами розсіяного склерозу: диференціальна діагностика, прогноз, вплив вагітності тапологів при двох формах розсіяного склерозу : дис. кандидата мед. наук / Тетяна Миколаївна Погуляєва. Харків, 2020. 188 с.
12. Негреба Т. В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу. Збірка анкет : Авторське право на науковий твір № 8675 від 31.10.2003.
13. Волошина Н. П. Влияние инфекционного фактора на состояние гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом / Н. П. Волошина, В. В. Василовский, М. Е. Черненко // Український вісник психоневрології. 2013. Т. 21, вип. 1 (74). С. 5—7.
14. Коляда Т. І. Порівняльна характеристика імунного статусу при різних типах перебігу розсіяного склерозу /

Т. І. Коляда, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба // Український вісник психоневрології. Харків. 2004. Т. 12, вип. 2 (39). С. 88—94.

15. Gandhi R. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis / R. Gandhi, A. Laroni, H. L. Weiner // J Neuroimmunol. 2010 Apr 15. Vol. 221 (1—2). P. 7—14. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.10.015.

16. Сравнительная структурно-функциональная характеристика иммунного дисбаланса у лиц разного пола при рецидивирующем и прогрессивных типах течения рассеянного склероза // [В. В. Василовский, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, И. Л. Левченко] // Український вісник психоневрології. 2014. Т. 22, вип. 1 (78). С. 28—36.

17. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis / M. P. Wattjes, O. Ciccarelli, D. S. Reich [et al.]; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group // Lancet Neurol. 2021. Aug. № 20(8). P. 653—670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8.

References

1. Favorova O. O., Bojko A. N., Kulakova O. G. Rasseyannyj skleroz kak poligennoe zabolevanie: sovremennoe sostoyanie. *Genetika*. 2010. T. 46. No. 3. S. 302-313.
2. Bojko A. N., Gusev E. I. Dostizheniya v izuchenii problem rasseyannogo skleroza (obzor). *Doktor.Ru. Nevrologiya, psixiatriya*. 2012. No. 73 (5). S. 9-15.
3. Korobko D. S., Malkova N. A. i dr. Vliyanie geneticheskix faktorov na fenotipicheskuyu e'kspressiyu rasseyannogo skleroza. *Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova*. 2013. No. 2. S. 10-16.
4. Ramagopalan S., Sadovnick A. Genetics and epidemiology of multiple sclerosis. *Primer on multiple sclerosis*. 2011. P. 15-29.
5. Al Jumah M, Kojan S, Al Khatthaami A, Al Abdulkareem I, Al Blawi M, Jawhary A. Familial multiple sclerosis: does consanguinity have a role? *Mult Scler*. 2011 Apr;17(4):487-9. doi: 10.1177/1352458510390406.
6. Balcerac A., Louapre C. Genetics and familial distribution of multiple sclerosis: A review. *Revue Neurologique*. 2022. Vol. 178, Issue 6. P. 512-520. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.11.009>.
7. Voloshyna N. P., Nehreba T. V., Vasilovskij V. V. y dr. Sravnitel'naya klinicheskaya kharakteristika razny'x tipov techeniya semejn'y'x i sporadicheskix form rasseyannogo skleroza. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*. 2018. T. 26, vyp. 1 (94). S. 10-19.
8. McElroy JP, Oksenberg JR. Multiple sclerosis genetics. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2008; 318: 45-72. doi: 10.1007/978-3-540-73677-6_3.
9. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187.
10. Vasylovskiy V. V. *Prohrediientni typy perebihu rozsiianoho sklerozu: kliniko-patohenetychna kharakterystyka perebihu, prohnnoz ta novi pidkhody do stratehii likuvannia : dys. ... d-a med. nauk*. Kharkiv, 2019. 467 s.
11. Pogulyaeva T. M. *Kliniko-imunohenetychna kharakterystyka khvorykh z sporadychnoiu ta simeinoiu formamy rozsiianoho sklerozu: dyferentsialna diahnozytka, prohnnoz, vplyv vahitnosti ta polohiv pry dvokh formakh rozsiianoho sklerozu : dys. kandidata med. nauk*. Kharkiv, 2020. 188 s.

12. Nehreba T. V. *Klinichna diahnozyka riznykh typiv perebihu rozsiianoho sklerozu*. Zbirka anket : Avtorske pravo na naukovyi tvir No. 8675 vid 31.10.2003.

13. Voloshina N. P., Vasilovskij V. V., Chernenko M. E. Vliyanie infekcionnogo faktora na sostoyanie gematoeffalicheskogo bar'era u bol'ny'x rasseyannym sklerozom. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*. 2013. T. 21, vyp. 1 (74). S. 5-7.

14. Koliada T. I., Voloshina N. P., Nehreba T. V. Porivnialna kharakterystyka imunnoho statusu pry riznykh typakh perebihu rozsiianoho sklerozu. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*. 2004. T. 12, vyp. 2 (39). S. 88-94.

15. Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010 Apr 15;221(1-2):7-14. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.10.015.

16. Vasilovskij V. V., Voloshina N. P., Negreba T. V., Levchenko I. L. Sravnitel'naya strukturno-funkcional'naya kharakteristika

immunnogo disbalansa u licz raznogo pola pri recidiviruyushem i progredientny'x tipax techeniya rasseyannogo skleroza. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*. 2014. T. 22, vyp. 1 (78). S. 28-36.

17. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Gasperini C, Hachohen Y, Kappos L, Li DKB, Mankad K, Montalban X, Newsome SD, Oh J, Palace J, Rocca MA, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Traboulsee A, Vrenken H, Yousry T, Barkhof F, Rovira À; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8.

Надійшла до редакції 18.09.2022

Відомості про авторів:

НЕГРЕБА Тетяна Валер'янівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*, старший науковий співробітник; e-mail: inpn@ukr.net

ВОЛОШИНА Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: proapril@ukr.net

ПОГУЛЯЄВА Тетяна Миколаївна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: lapcik2016@gmail.com

ЧЕРНЕНКО Максим Євгенович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: mchernenko78@ukr.net

ВАСИЛОВСЬКИЙ Віталій Вадимович, доктор медичних наук, завідувач відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи*; e-mail: vvasylovskyy72@gmail.com

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Костянтинович, доктор медичних наук, професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна; провідний науковий співробітник відділу медицини сну, старший науковий співробітник*; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

* — Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Information about authors:

NEGREBA Tatyana, MD, PhD, Leadings Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center, Associate Professor**; e-mail: inpn@ukr.net

VOLOSHYNA Natalya, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center**; e-mail: proapril@ukr.net

POGULYAEVA Tatyana, MD, PhD, Junior Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center**; e-mail: lapcik2016@gmail.com

CHERNENKO Maksym, Doctor of Medical Sciences, Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center**; e-mail: mchernenko78@ukr.net

VASYLOVSKYY Vitaliy, Doctor of Medical Science, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system**; e-mail: vvasylovskyy72@gmail.com

VOLOSHYN-GAPONOV Ivan, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of faculty of Medicine of V. N. Karazin's Kharkiv National University; Leading Researcher of the Department of Sleep Medicine, Associate Professor**; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

** — of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine