

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

ПОЛИМОРФИЗМ *HLA-DRB1* И РИСК РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ И У ВЗРОСЛЫХ: ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ–КОНТРОЛЬ

Ельчанинова Е.Ю., Смагина И.В., Афанасьева А.И., Ельчанинова С.А.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

Резюме

Связь предрасположенности к рассеянному склерозу (РС) с полиморфизмами гена *HLA-DRB1* является наиболее сильной. Неясно, различаются ли аллели *DRB1*, ассоциированные с риском этого заболевания в популяциях взрослых и детей, проживающих в одинаковых экологических условиях.

Цель: сравнительная оценка ассоциаций полиморфизма гена *HLA-DRB1* с риском РС с дебютом в детском возрасте и у взрослых в Алтайском крае.

Материал и методы. В исследовании случай–контроль приняли участие больные ремиттирующим РС, европеоиды, родившиеся и проживающие в Алтайском крае: 200 пациентов с дебютом РС во взрослом возрасте, 86 пациентов с дебютом РС в возрасте до 18 лет. Группа контроля — 200 добровольцев. Генотипирование проводили методом TaqMan-зондов.

Результаты. У европеоидов в Алтайском крае генетическими факторами риска РС в детском возрасте, так же как у взрослых, являются аллели 03, 13, 15 гена *HLA-DRB1*. Протекторное влияние в отношении РС в детском возрасте могут оказывать аллели 01 и 07, у взрослых — аллели 01, 07, 11 и 16 гена *HLA-DRB1*.

Заключение. Можно полагать, что различие возраста дебюта РС не связано с различием аллелей риска этого заболевания гена *HLA-DRB1* в возрастных группах до и после 18 лет.

Ключевые слова: *HLA-DRB1*; рассеянный склероз; педиатрический рассеянный склероз; факторы риска; дети; подростки; взрослые.

Для цитирования: Ельчанинова Е.Ю., Смагина И.В., Афанасьева А.И., Ельчанинова С.А. Полиморфизм *HLA-DRB1* и риск рассеянного склероза в детском возрасте и у взрослых: исследование случай–контроль. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(1):33–40. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-1-33-40

Для корреспонденции: Смагина Инна Вадимовна, e-mail: siv7000@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Ельчанинова Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0003-4500-4913>

Смагина И.В., <https://orcid.org/0000-0002-7947-4529>

Афанасьева А.И., <https://orcid.org/0000-0002-7507-3963>

Ельчанинова С.А., <https://orcid.org/0000-0003-2730-615X>

HLA-DRB1 POLYMORPHISM AND RISK OF PEDIATRIC-ONSET AND ADULT-ONSET MULTIPLE SCLEROSIS: A CASE–CONTROL STUDY

Elchaninova E. Yu., Smagina I. V., Afanas'eva A. I., Elchaninova S. A.

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Abstract

The association of predisposition to multiple sclerosis (MS) with *HLA-DRB1* gene polymorphisms is the strongest. It is not clear whether the *DRB1* alleles associated with the risk of this disease differ in adult and pediatric populations living in the same environmental conditions.

Objective: comparative study of associations of *HLA-DRB1* gene polymorphism with the risk of pediatric-onset MS and adult-onset MS in the Altai region.

Material and methods. Caucasian with relapsing-remitting MS, born and living in the Altai region of Russia in the southeast of Western Siberia, participated in the case–control study: 200 patients with adult-onset MS, 86 patients with pediatric-onset MS. The control group included 200 volunteers. Genotyping was performed by TaqMan probes.

Results. Alleles 03, 13, 15 of the *HLA-DRB1* gene are genetic risk factors for both adult-onset MS and pediatric-onset MS in Caucasians in the Altai region. Alleles 01 and 07 of the *HLA-DRB1* gene may have a protective effect against pediatric-onset MS, alleles 01, 07, 11 and 16 against adult-onset MS.

Conclusion. It can be assumed that the difference in the age of MS onset is not associated with the different influence of risk alleles of the *HLA-DRB1* gene in populations under and over 18 years of age.

Key words: *HLA-DRB1*; multiple sclerosis; pediatric multiple sclerosis; risk factors; child; adolescent; adult.

For citation: Elchaninova E. Yu., Smagina I. V., Afanas'eva A. I., Elchaninova S. A. *HLA-DRB1* polymorphism and risk of pediatric-onset and adult-onset multiple sclerosis: a case–control study. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(1):33–40. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-1-33-40

For correspondence: Smagina Inna Vadimovna, e-mail: siv7000@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Elchaninova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4500-4913>

Smagina I.V., <https://orcid.org/0000-0002-7947-4529>

Afanas'eva A.I., <https://orcid.org/0000-0002-7507-3963>

Elchaninova S.A., <https://orcid.org/0000-0003-2730-615X>

Received 03.05.2022

Accepted 04.07.2022

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание центральной нервной системы, для которого характерны иммунно-воспалительные и нейродегенеративные поражения с полиморфными клиническими проявлениями [1]. В зависимости от возраста первых клинических проявлений заболевания выделяют РС взрослых и РС с дебютом в детском возрасте [2, 3], который в России ограничивается возрастом 18 лет.

В последние годы педиатрическому РС уделяется особое внимание в связи с ростом распространенности этого заболевания и проблемой инвалидизации пациентов [4]. В разных странах от 1,7 до 5,6% больных РС — это пациенты, заболевшие в детском возрасте [5–7]. Педиатрический РС по сравнению с РС, дебютирующим у взрослых, имеет особенности нейровизуализационных проявлений поражения центральной нервной системы, клинического течения и прогноза, а также факторов риска [5, 8, 9]. Предполагается, что эти особенности обусловлены реакциями иммунной системы пациентов детского возраста в момент запуска патологического процесса [10].

Общепризнано, что факторами риска РС как мультифакторного заболевания являются генетическая предрасположенность и факторы внешней среды [1]. Предрасполагающие к РС генетические особенности формируются сотнями как независимых, так и взаимодействующих полиморфных генов, большая часть которых связана с иммунной системой [11]. Наиболее сильной из выявленных до настоящего времени является связь предрасположенности к РС с полиморфизмами гена *HLA-DRB1*, который кодирует бета-цепь антигена гистосовместимости класса II на антигенпредставляющих клетках. Полиморфизмом этого гена определяет до 10,5% фенотипической изменчивости риска РС [11]. Поэтому установление аллелей и генотипов *HLA-DRB1* риска РС в конкретных популяциях может иметь потенциальную ценность для профилактики и, возможно, лечения этого заболевания.

По результатам обзоров и метаанализа генетических эпидемиологических исследований, в большинстве обследованных популяций европеоидов повышенная восприимчивость к РС во взрослом возрасте ассоциирована с *DRB1*15*, тогда как защитное влияние в отношении этого заболевания может быть связано с *DRB1*14* и *DRB1*07* [12–14].

В отдельных немногочисленных публикациях сообщалось о том, что аллель *DRB1*15* ассоциирована с развитием РС у детей и подростков [15–17]. В России, в Московской области, было проведено исследование полиморфизма *HLA-DRB1* у 56 детей с РС, развившемся в возрасте 16 лет и младше, в сравнении с пациентами, не имеющими РС, больными РС с дебютом заболевания во взрослом возрасте из той же популяции и родителями детей с РС [15]. Показано, что частота генотипа *DRB1*2* (*15*) выше в обеих группах пациентов с РС по сравнению с контрольными группами и оказывает более сильное влияние на риск РС у детей по сравнению со взрослыми [15].

В целом во всем мире вопрос об особенностях связи РС с дебютом в детском возрасте и полиморфизмов *HLA-DRB1* остается недостаточно изученным, что во многом объясняется малой распространенностью демиелинизирующих расстройств у детей [18, 19]. С учетом этого обстоятельства, а также многофакторной этиологии РС, разнообразия экологических и климатических условий проживания, генотипа населения данные по особенностям педиатрического РС в разных регионах и их последующий обобщенный анализ являются актуальным этапом разработки доказательных клинических рекомендаций [20].

Около 10 лет назад установлено, что аллелями риска РС у взрослых в Алтайском крае — регионе России на юго-востоке Западной Сибири, являются аллели 03, 13, 15 *DRB1* [21]. Ассоциация полиморфизмов гена *HLA-DRB1* с риском РС в детском возрасте в Алтайском крае не изучалась.

Цель исследования: провести сравнительную оценку ассоциаций полиморфизма гена *HLA-DRB1* с риском РС с дебютом во взрослом и детском возрасте (на примере популяции больных РС в Алтайском крае).

Материал и методы. В одномоментном генетическом исследовании случай–контроль приняли участие больные ремиттирующим РС: с дебютом заболевания во взрослом возрасте — 200 пациентов, в возрасте до 18 лет — 86 пациентов. Группа контроля включала 200 добровольцев, не страдающих РС и другими аутоиммунными заболеваниями.

В исследование были включены больные РС, внесенные в регистр Алтайского края: все зарегистрированные в регистре 86 пациентов с дебютом РС до 18 лет и случайная выборка из пациентов

Таблица 1

Характеристика групп участников исследований

Показатель	Больные РС, дебют в детском возрасте, $n = 86$	Больные РС, дебют во взрослом возрасте, $n = 200$	Контроль, $n = 200$	Значимость различий, p
Возраст, годы ($M \pm SD$)	$21,7 \pm 5,8$	$34,9 \pm 9,4$	$26,4 \pm 8,3$	0,043
Соотношение количества лиц мужского и женского пола	26:60	60:140	60:140	0,703
Возраст дебюта заболевания, годы ($M \pm SD$)	$14,7 \pm 3,1$	$27,9 \pm 4,1$		$< 0,001$
Длительность заболевания, годы ($M \pm SD$)	$10,1 \pm 8,0$	$8,9 \pm 7,2$		0,097
Выраженность неврологических расстройств, EDSS, баллы ($M \pm SD$)	$2,4 \pm 1,7$	$2,6 \pm 1,7$		0,169

Table 1

Characteristics of groups of study participants

Indicator	Patients with pediatric-onset MS, $n = 86$	Patients with adult-onset MS, $n = 200$	Control, $n = 200$	p -value
Age, years ($M \pm SD$)	21.7 ± 5.8	34.9 ± 9.4	26.4 ± 8.3	0.043
The ratio of male and female persons	26:60	60:140	60:140	0.703
The age of the onset of MS, years ($M \pm SD$)	14.7 ± 3.1	27.9 ± 4.1		< 0.001
Duration of the disease, years ($M \pm SD$)	10.1 ± 8.0	8.9 ± 7.2		0.097
Disability by EDSS, points ($M \pm SD$)	2.4 ± 1.7	2.6 ± 1.7		0.169

с дебютом РС после 18 лет (200 пациентов из 1236 на 1 января 2020).

Диагноз РС был поставлен по критериям McDonald в модификации 2010 г. [22]. Магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга выполняли на томографе Impact (Siemens-Magnetom, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т в T1-, T2- и TIRM-режимах с контрастированием гадолинием (Гадовист, Омнискан). Выраженность неврологических расстройств оценивали по системе Куртцке, включающей расширенную шкалу инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS) [23].

Для исследования геномных полиморфизмов ДНК выделяли из венозной крови путем отделения и лизирования клеток крови, гидролиза белков протеиназой К, очисткой фенол-хлороформом с осаждением этанолом. Для генотипирования методом TaqMan-зондов использовали секвенатор ABI Prism 310 Genetic Analyzer, амплификатор Eppendorf Mastercycler gradient (Eppendorf, США), iCycler iQ5 (Bio-Rad, США). Молекулярно-генетические исследования выполнены совместно с сотрудниками группы фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все участники исследования взрослого возраста, законные представители всех пациентов детского возраста подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 8.0. Проводили оценку межгрупповых различий категориальных переменных по двустороннему точному критерию Фишера, критерию Пирсона

хи-квадрат, количественных переменных двух независимых групп по U-критерию Манна–Уитни, трех и более независимых групп по H-критерию Краскела–Уоллиса. Отношение шансов рассчитывали методом логистического регрессионного анализа. Для количественных переменных результаты представлены в виде выборочного среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$), отношение шансов в виде среднего значения и 95% доверительного интервала (95ДИ). Критический уровень значимости $p < 0,05$ принят для всех примененных статистических критериев.

Результаты. Демографическая и клиническая характеристика групп участников исследования приведена в табл. 1.

Все участники исследования по фенотипическим признакам — европеоиды, родились и постоянно проживали на территории Алтайского края.

У детей РС дебютировал чаще всего в старшем школьном возрасте, соответствующем периоду полового созревания (с 12 до 18 лет), — 69 (80,2%). В младшем школьном возрасте (от 7 до 12 лет) заболевание началось у 15 (17,4%) больных и в дошкольном периоде (от 3 до 7 лет) — у 2 (2,3%) пациентов. Средний возраст больных РС с дебютом в детском возрасте примерно на 14 лет меньше, чем средний возраст больных с дебютом РС во взрослом возрасте (см. табл. 1).

Семейных случаев РС в обследованных группах больных РС не выявлено.

Частотное распределение аллелей *HLA-DRB1* в группах больных РС и в контрольной группе представлено в табл. 2.

Установлено, что аллелями риска РС как в детском возрасте, так и у взрослых являются *HLA-DRB1*3*, *HLA-DRB1*13* и *HLA-DRB1*15*. Выявлен протекторный эффект в отношении как РС у детей, так РС у взрослых *HLA-DRB1*1* и *HLA-DRB1*7*, в то

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей *HLA-DRB1* у больных рассеянным склерозом и в контрольной группе

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

Table 2

Frequency of *HLA-DRB1* alleles in patients with multiple sclerosis and in the control group

Allele	Patients with pediatric-onset MS, <i>n</i> = 86		Patients with adult-onset MS, <i>n</i> = 200		Control, <i>n</i> = 200	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
01	10	5.8	15	3.8	56	14.0
03	15	8.7	37	9.3	17	4.3
04	13	7.6	37	9.3	39	9.8
07	10	5.8	33	8.3	58	14.5
08	12	7.0	19	4.8	17	4.3
09	2	1.2	0	0	0	0
10	2	1.2	0	0	0	0
11	22	12.8	33	8.3	73	18.3
12	0	0	0	0	4	1.0
13	31	18.0	89	22.3	47	11.8
15	43	25.0	130	32.5	65	16.3
16	12	7.0	7	1.8	24	6.0

время как протектерный эффект *HLA-DRB1*11* и *HLA-DRB1*16* — только в отношении РС у взрослых (табл. 3).

Между группами больных РС с дебютом заболевания в детском и взрослом возрасте не выявлено различий в частоте аллелей риска *HLA-DRB1* (табл. 4).

Не обнаружено различий между пациентами мужского и женского пола (по рождению) по частоте аллелей *HLA-DRB1*, ассоциированных с повышенным риском РС, ни в группе больных с дебютом заболевания в детском возрасте (*p*-значение 0,403; 0,295; 0,210 для аллелей 03, 13, 15 *DRB1* соответственно), ни в группе заболевших РС во взрослом возрасте (*p*-значение 0,500; 0,307; 0,181; 0,500 для аллелей 03, 13, 15, 01 *DRB1* соответственно).

Не выявлено ассоциации риска РС с генотипами, содержащими лишь одну аллель риска (табл. 5).

Повышенный риск дебюта РС в детском возрасте ассоциирован с тремя генотипами *DRB1*03/15*, *DRB1*13/15*, *DRB1*13/13*, при этом

два из них — гетерозиготные генотипы *DRB1*03/15* и *DRB1*13/15* — ассоциированы с риском РС и у взрослых. По ассоциации с риском РС гомозиготных генотипов с двумя аллелями риска найдены различия в группах больных РС: *DRB1*13/13* повышает риск РС только у детей, тогда как *DRB1*15/15* — только у взрослых (см. табл. 5).

Обсуждение. При генетическом обследовании больных ремиттирующим РС, родившихся и проживающих в Алтайском крае, выявлено 13 аллелей *HLA-DRB1*. Из всех встречающихся сотен аллелей гена *DRB1* именно эти выявленные аллели являются самыми распространенными в популяционных группах различных рас, включая европеоидов России и стран СНГ [24]. Наиболее частой из выявленных аллелей была *DRB1*15*. Эта аллель является одной из самых частых в 71 популяции из разных стран Африки, Азии, Европы, Америки и Австралии [25].

Обнаружено сходство аллелей риска *DRB1* (аллели 3, 13 и 15) РС в детском возрасте и у взрослых. Такое сходство по отдельным аллелям риска *DRB1* отмечено и в других исследованиях с участием европеоидов США, Швеции, Греции, Московской области России [26–29]. Так, *DRB1*15* как аллель риска РС выявлена практически во всех обследованных популяциях европеоидов взрослого, а также детского населения [30, 16, 27] и имеет самый сильный эффект по сравнению с другими ассоциациями *DRB1*, составляющими, вероятно, менее 2% генетической дисперсии [31].

О выявлении *DRB1*3*, так же как и *DRB1*13*, в качестве аллелей риска РС сообщается значительно реже по сравнению с *DRB1*15*, что, предположительно, связано с меньшей распространенностью этих аллелей по сравнению с наиболее распространенной у европеоидов аллели *DRB1*15* [32]. В отдельных популяциях показана ассоциация риска РС у взрослых с аллелями *DRB1*3*. Впервые эта ассоциация была выявлена при обследовании еврейских семей с РС [33]. Позже такая ассоциация была установлена для популяции больных РС в Сардинии [34], когортах из Ирана [35], Бразилии [36] и Мартиники [37].

Отметим, что в 2010 г. в другой выборке больных с дебютом РС во взрослом возрасте в Алтайском крае нами выявлены те же аллели риска РС гена *DRB1*, что и в обсуждаемом проведенном исследовании [21]. Это может отражать устойчивое сохранение ассоциированных с *DRB1* генетических факторов риска РС в Алтайском крае на протяжении последнего десятилетия на фоне внешних факторов этой территории.

Ни в одной из обследованных групп больных РС нами не выявлено различий между лицами мужского и женского пола по частоте аллелей риска *DRB1*. Результаты анализа этого вопроса другими исследователями весьма противоречивы. В трех исследованиях не было обнаружено различий по частоте аллели *DRB1*15* [38–40], в то время как в ряде других была обнаружена несколько большая представленность

Таблица 3

Ассоциация риска рассеянного склероза с аллелями *HLA-DRB1*

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

Примечание: н.о. — не определено из-за малой частоты встречаемости аллели; ДИ — доверительный интервал.

Table 3

Multiple sclerosis risk association with *HLA-DRB1* alleles

Allele <i>DRB1</i>	Odd Ratio			
	Patients with pediatric-onset MS, <i>n</i> = 86		Patients with adult-onset MS, <i>n</i> = 200	
	Mean (95% CI)	<i>p</i> -value	Mean (95% CI)	<i>p</i> -value
01	0.38 (0.19–0.76)	0.006	0.24 (0.13–0.43)	< 0.001
03	2.15 (1.05–4.42)	0.037	2.30 (1.27–4.16)	0.006
04	0.76 (0.39–1.46)	0.404	0.94 (0.55–1.61)	0.830
07	0.36 (0.18–0.73)	0.004	0.53 (0.34–0.83)	0.006
08	1.84 (0.87–3.89)	0.108	1.12 (0.58–2.19)	0.731
09	N/A	N/A	N/A	N/A
10	N/A	N/A	N/A	N/A
11	0.66 (0.39–1.10)	0.109	0.40 (0.26–0.62)	< 0.001
12	N/A	N/A	N/A	N/A
13	1.65 (1.01–2.71)	0.046	2.15 (1.46–3.16)	< 0.001
15	1.72 (1.11–2.66)	0.015	2.48 (1.77–3.48)	< 0.001
16	1.18 (0.57–2.41)	0.659	0.28 (0.12–0.66)	0.003

Note: N/A (not available) — not determined due to the low frequency of the allele.

этой аллели у женщин [41, 42], а в одном — несколько более высокая распространенность у мужчин [43].

Установлено, риск РС ассоциирован с генотипами, содержащими две аллели риска. При этом генотип *DRB1*13/13* связан с повышенным риском РС только с дебютом в детском возрасте. Это согласуется с предположением том, что аллели риска *DRB1*13*, так же как *DRB1*03*, имеют рецессивный эффект в отношении риска РС [44, 45]. Предполагается также, что хотя *DRB1*13* редко наблюдается в популяционных частотах, превышающих 3%, связь этой аллели с РС более устойчива и ассоциируется с более сильным влиянием на риск развития РС [44, 45].

В исследовании установлено, что протектерное влияние в отношении развития РС как у детей, так у взрослых оказывают 01 и 07 аллели *DRB1*, а протектерный эффект аллелей 11 и 16 этого гена выявлен только в отношении РС у взрослых. Сопоставление этих результатов с данными других исследований затруднено из-за малочисленности последних. По данным ряда исследований, установлен протектерный

эффект аллелей 01, 11, 14, 16 *DRB1* в популяциях больных РС в Бразилии [46], у европеоидов Канады [47], Греции [28]. Однако сведения о сходстве протектерных аллелей *DRB1* у детей и взрослых для разных популяций больных РС немногочисленны и противоречивы. Как и в проведенном нами исследовании, у европеоидов Греции выявлен протектерный эффект *DRB1*11* в отношении педиатрического РС, но не в отношении РС у взрослых, тогда как протектерный эффект *DRB1*16* отмечен только у взрослых [28].

Отметим некоторые ограничения в трактовке представленных результатов. Одно из ограничений связано с методом исследования случай–контроль, который в отличие от проспективного генетического исследования дает менее надежные выводы.

Другое ограничение относится к относительно небольшому количеству обследованных больных с дебютом РС в детском возрасте (86 пациентов), в полной мере представляющих этот контингент больных в Алтайском крае. Это не позволило нам провести анализ частоты и соотношения частот

Таблица 4

Частота встречаемости аллелей риска *HLA-DRB1* у больных рассеянным склерозом с дебютом заболевания в детском и взрослом возрасте

Аллель <i>DRB1</i>	РС с дебютом в детском возрасте, <i>n</i> = 86		РС с дебютом во взрослом возрасте, <i>n</i> = 200		Значимость различий по критерию Фишера, <i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
03	15	8,7	37	9,3	0,597
13	31	18,0	89	22,3	0,194
15	43	25,0	130	32,5	0,138

Table 4

Frequency of risk alleles *HLA-DRB1* in patients with pediatric-onset and adult-onset multiple sclerosis

Allele <i>DRB1</i>	Patients with pediatric-onset MS, <i>n</i> = 86		Patients with adult-onset MS, <i>n</i> = 200		Fisher criterion, <i>p</i> -value
	abs.	%	abs.	%	
03	15	8.7	37	9.3	0.597
13	31	18.0	89	22.3	0.194
15	43	25.0	130	32.5	0.138

Таблица 5

Ассоциация рассеянного склероза с генотипами *HLA-DRB1*, содержащими аллели риска этого заболевания

Генотипы <i>DRB1</i>	Отношение шансов			
	РС с дебютом в детском возрасте, <i>n</i> = 86		РС с дебютом во взрослом возрасте, <i>n</i> = 200	
	среднее значение (95% ДИ)	значимость, <i>p</i>	среднее значение (95% ДИ)	значимость, <i>p</i>
03/другие (03/01, 03/04, 03/07, 03/08, 03/16)	1,39 (0,52–3,67)	0,507	2,62 (0,99–6,92)	0,052
13/другие (13/01, 13/04, 13/07, 13/08, 03/11, 13/16)	1,30 (0,65–2,58)	0,456	1,39 (0,81–2,39)	0,224
15/другие (15/01, 15/04, 15/07, 15/08, 15/09, 15/11, 15/16)	1,42 (0,78–2,56)	0,247	0,79 (0,48–1,32)	0,371
03/13	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
03/15	4,93 (1,20–20,30)	0,027	4,00 (1,58–10,11)	0,003
13/13	7,43 (1,48–37,83)	0,015	1,17 (0,38–3,61)	0,781
13/15	3,46 (1,06–11,27)	0,039	4,31 (2,08–8,96)	< 0,001
15/15	3,20 (0,70–14,73)	0,133	5,14 (1,71–15,46)	0,003

Примечание: другие — аллели, частота встречаемости которых менее 20%; н.о. — не определено из-за малой частоты встречаемости генотипа.

Table 5

Association of multiple sclerosis with *HLA-DRB1* genotypes with risk alleles of this disease

Genotypes <i>DRB1</i>	Odd Ratio			
	Patients with pediatric-onset MS, <i>n</i> = 86		Patients with adult-onset MS, <i>n</i> = 200	
	Mean (95% CI)	<i>p</i> -value	Mean (95% CI)	<i>p</i> -value
03/other (03/01, 03/04, 03/07, 03/08, 03/16)	1.39 (0.52–3.67)	0.507	2.62 (0.99–6.92)	0.052
13/other (13/01, 13/04, 13/07, 13/08, 03/11, 13/16)	1.30 (0.65–2.58)	0.456	1.39 (0.81–2.39)	0.224
15/other (15/01, 15/04, 15/07, 15/08, 15/09, 15/11, 15/16)	1.42 (0.78–2.56)	0.247	0.79 (0.48–1.32)	0.371
03/13	N/A	N/A	N/A	N/A
03/15	4.93 (1.20–20.30)	0.027	4.00 (1.58–10.11)	0.003
13/13	7.43 (1.48–37.83)	0.015	1.17 (0.38–3.61)	0.781
13/15	3.46 (1.06–11.27)	0.039	4.31 (2.08–8.96)	< 0.001
15/15	3.20 (0.70–14.73)	0.133	5.14 (1.71–15.46)	0.003

Note: others — alleles with a frequency of less than 20%; N/A (not available) — not determined due to the low frequency of the genotype.

аллелей риска РС и протектерных аллелей *HLA-DRB1* у пациентов с дебютом РС в разные периоды детского возраста. Как нам представляется, эти соотношения могут различаться у детей в зависимости от возраста дебюта РС и по крайней мере отчасти определять возрастные особенности генетической нагрузки ассоциированными с риском РС

аллелями *HLA-DRB1*. Полагаем, что такого рода анализ может быть проведен при рассмотрении полученных данных в совокупности с результатами генетических исследований в других регионах, включая регионы России, сходные с Алтайским краем по экологическим и климатическим условиям.

Заключение. У европеоидов в Алтайском крае в детском возрасте независимыми от пола высоковероятными генетическими факторами риска РС, так же как у взрослых, являются аллели 03, 13, 15 гена *HLA-DRB1*. Протекторное влияние в отношении РС в детском возрасте могут оказывать аллели 01 и 07, у взрослых дополнительно аллели 11 и 16 гена *HLA-DRB1*. Можно полагать, что различие возраста дебюта РС не связано с различием нагрузки аллелями риска этого заболевания гена *HLA-DRB1* популяций в возрасте до и после 18 лет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: МЕДпресс-информ; 2016. [Shmidt T.E., Yakhno N.N. Multiple sclerosis. Moscow: MEDpress-inform; 2016. (In Russ.)].
2. Alroughani R., Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurology*. 2018;18(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1026-3>
3. Tyshkov C.D., Charvet L.E., Krupp L.B. Multiple Sclerosis in Children. In: Rizvi S., Cahill J., Coyle P. (eds). *Clinical Neuroimmunology. Current Clinical Neurology*. Humana, Cham. 2020:179–197. https://doi.org/10.1007/978-3-030-24436-1_9
4. Alroughani R., Akhtar S., Ahmed S.F., Behbehani R., Al-Abkal J., Al-Hashel J. Incidence and prevalence of pediatric onset multiple sclerosis in Kuwait: 1994–2013. *Journal of the neurological sciences*. 2015;353(1–2):107–110. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.04.025>
5. Бойко А.Н., Быкова О.В., Сиверцева С.А. Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение. М.: МИА; 2016:448 с. [Boyko A.N., Bykova O.V., Sivertseva S.A. Multiple sclerosis in children and adolescents: clinic, diagnosis, treatment. Moscow: MIA; 2016:448 p. (In Russ.)].
6. Yan K., Balijepalli C., Desai K., Gullapalli L., Druyts E. Epidemiology of pediatric multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2020;44:102260. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102260>
7. Jeong A., Oleske D.M., Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. *Journal of child neurology*. 2019;34(12):705–712. <https://doi.org/10.1177/0883073819845827>
8. von Wyl V., Décard B.F., Benkert P., Lorscheider J., Hänni P., Lienert C. et al. Influence of age at disease onset on future relapses and disability progression in patients with multiple sclerosis on immunomodulatory treatment. *Eur J Neurol*. 2020;27(6):1066–1075. <https://doi.org/10.1111/ene.14191>
9. Padilha I.G., Fonseca A.P.A., Pettengill A.L.M., Fragoso D.C., Pacheco F.T., Nunes R.H. et al. Pediatric multiple sclerosis: from clinical basis to imaging spectrum and differential diagnosis. *Pediatric radiology*. 2020;50(6):776–792. <https://doi.org/10.1007/s00247-019-04582-3>
10. Bar-Or A., Hintzen R.Q., Dale R.C., Rostasy K., Brück W., Chitnis T. Immunopathophysiology of pediatric CNS inflammatory demyelinating diseases. *Neurology*. 2016;87(9):12–19. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002821>
11. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019;365(6460):eaav7188. <https://doi.org/10.1126/science.aav7188>
12. Schmidt H., Williamson D., Ashley-Koch A. HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*. 2007;165(10):1097–1109. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk118>
13. Ramagopalan S.V., Morris A.P., Dymment D.A., Herrera B.M., DeLuca G.C., Lincoln M.R. et al. The inheritance of resistance alleles in multiple sclerosis. *PLoS genetics*. 2007;3(9):1607–1613. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030150>
14. Zhang Q., Lin C.Y., Dong Q., Wang J., Wang W. Relationship between HLA-DRB1 polymorphism and susceptibility or resistance to multiple sclerosis in Caucasians: a meta-analysis of non-family-based studies. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(8):474–481. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.03.003>
15. Boiko A.N., Gusev E.I., Sudomoina M.A., Alekseenkov A.D., Kulakova O.G., Bikova O.V. et al. Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2(15) *Neurology*. 2002;58(4):658–660. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.4.658>
16. Disanto G., Magalhaes S., Handel A.E., Morrison K.M., Sadovnick A.D., Ebers G.C. et al. Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. HLA-DRB1 confers increased risk of pediatric-onset MS in children with acquired demyelination. *Neurology*. 2011;76:781–786. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820ee1cd>
17. Ramagopalan S.V., Knight J.C., Ebers G.C. Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Current opinion in neurology*. 2009;22(3):219–225. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832b5417>
18. Rensel M. Long-Term Treatment Strategies of Pediatric Multiple Sclerosis, Including the use of Disease Modifying Therapies. *Children (Basel)*. 2019;6(6):73. <https://doi.org/10.3390/children6060073>
19. Simone M., Chitnis T. Use of Disease-Modifying Therapies in Pediatric MS. *Current treatment options in neurology*. 2016;18(8):36. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0420-7>
20. Chitnis T., Pohl D. Pediatric demyelinating disorders: Global updates, controversies, and future directions. *Neurology*. 2016;87(9):S1–S3. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002882>
21. Смагина И.В., Ельчанинова С.А., Золовкина А.Г., Игнатова Ю.Н., Кудрявцева Е.А. Генетические факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(5):42–45. [Smagina I.V., Elchaninova S.A., Zolovkina A.G., Ignatova Iu.N., Kudriavtseva E.A. Genetic risk factors for multiple sclerosis in the population of Altay. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(5):42–45. (In Russ.)].
22. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2011;69(2):292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
23. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–1452. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
24. Riccio M.E., Buhler S., Nunes J.M., Vangenot C., Cuénod M., Currat M. et al. 6(th) IHIW: analysis of HLA population data, with updated results for 1996 to 2012 workshop data (AHPD project report). *International journal of immunogenetics*. 2013;40(1):21–30. <https://doi.org/10.1111/iji.12033>
25. Terasaki P.I., Gjertson D.W., eds. HLA 1997. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles: California; 1997:475 p.
26. Banwell B., Bar-Or A., Arnold D.L., Sadovnick D., Narayanan S., McGowan M. et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *The Lancet. Neurology*. 2011;10(5):436–445. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70045-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70045-X)
27. Gianfrancesco M.A., Stridh P., Rhead B., Shao X., Xu E., Graves J.S. et al. Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers (2017). Evidence for a causal relationship between low vitamin D, high BMI, and pediatric-onset MS. *Neurology*. 2017;88(17):1623–1629. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003849>
28. Anagnostouli M.C., Manouseli A., Artemiadis A.K., Katsavos S. HLA-DRB1* allele frequencies in pediatric, adolescent, and

- adult-onset multiple sclerosis patients, in a hellenic sample. Evidence for new and established associations. *Journal of multiple sclerosis*. 2014;1:104. <http://dx.doi.org/10.4172/jmso.1000104>
29. An Pelt E.D., Mescheriakova J.Y., Makhani N., Ketelslegers I.A., Neuteboom R.F., Kundu S. et al. Risk genes associated with pediatric-onset MS but not with monophasic acquired CNS demyelination. *Neurology*. 2013;81(23):1996–2001. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436934.40034eb>
30. Waubant E., Ponsonby A.L., Pugliatti M., Hanwell H., Mowry E.M., Hintzen R.Q. Environmental and genetic factors in pediatric inflammatory demyelinating diseases. *Neurology*. 2016;87(9Suppl2):S20–S27. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003029>
31. Consortium TIMSGCtWTCC, Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476:214–219. <https://doi.org/10.1038/nature10251>
32. Hollenbach J.A., Oksenberg J.R. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2015;64:13–25. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.06.010>
33. Kwon O.J., Karni A., Israel S., Brautbar C., Amar A., Meiner Z. et al. HLA class II susceptibility to multiple sclerosis among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jews. *Archives of neurology*. 1999;56(5):555–560. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.5.555>
34. Cocco E., Sardu C., Pieroni E., Valentini M., Murru R., Costa G. et al. HLA-DRB1-DQB1 haplotypes confer susceptibility and resistance to multiple sclerosis in Sardinia. *PloS one*. 2012;7(4):e33972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033972>
35. Amirzargar A., Mytilineos J., Yousefipour A., Farjadian S., Scherer S., Opelz G. et al. HLA class II (DRB1, DQA1 and DQB1) associated genetic susceptibility in Iranian multiple sclerosis (MS) patients. *European journal of immunogenetics*. 1998;25(4):297–301. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2370.1998.00101.x>
36. Brum D.G., Barreira A.A., Louzada-Junior P., Mendes-Junior C.T., Donadi E.A. Association of the HLA-DRB1*15 allele group and the DRB1*1501 and DRB1*1503 alleles with multiple sclerosis in White and Mulatto samples from Brazil. *Journal of neuroimmunology*. 2007;189(1–2):118–124. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2007.06.009>
37. Quelvennec E., Bera O., Cabre P., Alizadeh M., Smadja D., Jugde F. et al. Genetic and functional studies in multiple sclerosis patients from Martinique attest for a specific and direct role of the HLA-DR locus in the syndrome. *Tissue antigens*. 2003;61(2):166–171. <https://doi.org/10.1046/j.0001-2815.2002.00008.x>
38. Ballerini C., Guerini F.R., Rombolà G., Rosati E., Massacesi L., Ferrante P. et al. HLA-multiple sclerosis association in continental Italy and correlation with disease prevalence in Europe. *Journal of neuroimmunology*. 2004;150(1–2):178–185. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.01.015>
39. Fernández O., Fernández V., Alonso A., Caballero A., Luque G., Bravo M. et al. DQB1*0602 allele shows a strong association with multiple sclerosis in patients in Malaga, Spain. *Journal of neurology*. 2004;251(4):440–444. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0350-2>
40. Hillert J., Käll T., Olerup O., Söderström M. Distribution of HLA-Dw2 in optic neuritis and multiple sclerosis indicates heterogeneity. *Acta neurologica Scandinavica*. 1996;94(3):161–166. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb07047.x>
41. Hensiek A.E., Sawcer S.J., Feakes R., Deans J., Mander A., Akesson E. et al. HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(2):184–187. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.72.2.184>
42. Fukazawa T., Yamasaki K., Ito H., Kikuchi S., Minohara M., Horiuchi I. et al. Both the HLA-CPB1 and -DRB1 alleles correlate with risk for multiple sclerosis in Japanese: clinical phenotypes and gender as important factors. *Tissue Antigens*. 2000;55(3):199–205. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0039.2000.550302.x>
43. McDonnell G.V., Mawhinney H., Graham C.A., Hawkins S.A., Middleton D. A study of the HLA-DR region in clinical subgroups of multiple sclerosis and its influence on prognosis. *J Neurol Sci*. 1999;165(1):77–83. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00084-2](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00084-2)
44. Modin H., Olsson W., Hillert J., Masterman T. Modes of action of HLA-DR susceptibility specificities in multiple sclerosis. *American journal of human genetics*. 2004;74(6):1321–1322. <https://doi.org/10.1086/420977>
45. Marrosu M.G., Murru M.R., Costa G., Cucca F., Sotgiu S., Rosati G. et al. Multiple sclerosis in Sardinia is associated and in linkage disequilibrium with HLA-DR3 and -DR4 alleles. *American journal of human genetics*. 1997;61(2):454–457. [https://doi.org/10.1016/S0002-9297\(07\)64074-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9297(07)64074-9)
46. Kaimen-Maciel D.R., Reiche E.M., Borelli S.D., Morimoto H.K., Melo F.C., Lopes J. et al. HLA-DRB1* allele-associated genetic susceptibility and protection against multiple sclerosis in Brazilian patients. *Molecular medicine reports*. 2009;2(6):993–998. <https://doi.org/10.3892/mmr.00000204>
47. Ramagopalan S.V., Morris A.P., Dymment D.A., Herrera B.M., DeLuca G.C., Lincoln M.R. et al. The inheritance of resistance alleles in multiple sclerosis. *PLoS genetics*. 2007;3(9):1607–1613. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030150>