



УДК: 616.831-004.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb508722>

## Педиатрический рассеянный склероз: особенности патогенеза, клинической и радиологической картины, современные подходы к диагностике и лечению

В.М. Лебедев

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

### АННОТАЦИЯ

Проанализированы данные об эпидемиологии, клинической картине, диагностике и лечении педиатрического рассеянного склероза, а также об особенностях иммунного и эндокринного статуса пациентов в сравнении с взрослой популяцией больных рассеянным склерозом с использованием баз данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ. Течение рассеянного склероза у детей и взрослых имеет ряд ключевых различий, что может обуславливать необходимость разработки иных подходов к терапии, нежели у взрослых. В то же время, несмотря на большое количество исследований, посвящённых педиатрическому рассеянному склерозу, патогенетические основы вышеуказанных различий остаются неясны. Для педиатрического рассеянного склероза характерно более активное течение заболевания, чем во взрослой популяции, а также большая тяжесть обострений. Кроме того, при отсутствии эффективного лечения для детей характерны более быстрое увеличение объёма поражения и ранняя атрофия головного мозга. Несмотря на более быстрый и полный регресс неврологического дефицита после обострений и, как следствие, более медленный темп его накопления, конверсия заболевания во вторично-прогрессирующий рассеянный склероз и достижение нетрудоспособности происходят в более раннем возрасте. Выявленные в иммунологических исследованиях особенности субпопуляционного состава и функциональных отличий лимфоцитов позволяют предположить возможные различия в выборе препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза у детей и взрослых. Однако количество исследований иммунного и эндокринного статуса пациентов детского возраста в сравнении с взрослой популяцией ограничено, и их результаты зачастую противоречивы. Таким образом, педиатрический рассеянный склероз представляет собой важную медико-социальную проблему, требующую дальнейшего исследования с целью оптимизации подходов к лечению пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** *педиатрический рассеянный склероз, рассеянный склероз, обзор, дети.*

### Для цитирования:

Лебедев В.М. Педиатрический рассеянный склероз: особенности патогенеза, клинической и радиологической картины, современные подходы к диагностике и лечению // Неврологический вестник. 2023. Т. LV. Вып. 3. С. 40–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb508722>.

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb508722>

## **Pediatric multiple sclerosis: pathogenesis, clinical and radiological features, diagnosis and treatment**

Valeriy M. Lebedev

N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

### **ABSTRACT**

Data on the epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of paediatric multiple sclerosis (PMS), as well as characteristics of the immune and endocrine status of children compared with the population with multiple sclerosis (MS) were analysed using the Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane, EMBASE, Global Health and RSCI databases. The MS course in children and adults has a number of important differences, which may require the development of different treatment approaches than in adults. At the same time, despite the large number of studies on PMS, the pathogenesis of these above differences remains unclear. PMS is characterised by a more active course than in the adult population and by greater severity of exacerbations; in addition, a more rapid increase in lesion volume and early brain atrophy are observed in the absence of effective treatment. Despite a more rapid and complete regression of the neurological deficit after exacerbations and, consequently, a slower rate of its accumulation, conversion to SPMS and achievement of disability occurs at an earlier age. The characteristics of subsets and functional differences of lymphocytes revealed by immunological studies suggest possible differences in the choice of disease-modifying therapies in children and adults. However, the number of studies on the immune and endocrine status of patients with PMS compared with the adult population is limited and the results are often conflicting. PMS is therefore an important medical and social problem that requires further research to optimise approaches to disease-modifying therapies.

**Keywords:** *pediatric multiple sclerosis, multiple sclerosis, review, children.*

### **For citation:**

Lebedev VM. Pediatric multiple sclerosis: pathogenesis, clinical and radiological features, diagnosis and treatment. *Neurology Bulletin*. 2023;LV(3):40–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb508722>.

## ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — наиболее часто встречающееся хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунновоспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием которого становится инвалидизация пациентов, а также значительное снижение качества жизни [1, 2]. В подавляющем большинстве случаев заболевание манифестирует в возрасте 20–40 лет [3], однако в последние 15 лет сообщают об увеличении заболеваемости РС в детской популяции [4, 5].

В Российской Федерации термин «педиатрический рассеянный склероз» (ПРС) определяют как РС, дебютировавший в возрасте до 18 лет; в ряде стран, в связи с различием деления на возрастные группы — до 16 лет [6]. В настоящее время описаны особенности течения РС у детей, что может обуславливать необходимость разработки иных подходов к терапии, нежели у взрослых. В то же время, несмотря на большое количество исследований, посвящённых ПРС, патогенетические основы вышеуказанных различий остаются неясны. Всё вышесказанное свидетельствует об актуальности дальнейшего изучения особенностей течения ПРС.

Заболеваемость ПРС колеблется от 0,05 до 2,85 на 100 000 детей в год. Распространённость составляет 3–10% общего количества случаев РС, в абсолютных величинах — от 0,69 до 26,9 на 100 000 детей [4, 7, 8]. Таким образом, ПРС имеет орфанную распространённость. Средний возраст дебюта ПРС — 11–13 лет [8, 9]. Соотношение девочек и мальчиков в возрасте до 10–12 лет составляет 1:1, однако после наступления пубертатного возраста быстро достигает 3:1, как и у взрослых [3, 10].

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В детском и подростковом возрасте значимо преобладает ремиттирующий тип течения РС (85–100% случаев) [4, 11]. Прогрессирующее течение заболевания в детском возрасте, особенно с момента дебюта, всегда должно становиться поводом для более тщательного проведения дифференциальной диагностики и исключения конкурирующих диагнозов [12].

Многими авторами у детей отмечена тенденция к более высокой частоте обострений, особенно в начале заболевания [13, 14]. Одно из недавно проведённых исследований показало, что 41,6% пациентов с ПРС соответствуют критериям высокоактивного РС [15]. В ряде случаев возникают ОДЭМ-подобные<sup>1</sup> обострения заболевания, сопровождающиеся нарушением сознания, эпилептическими приступами и лихорадкой [11, 16]. Такие обострения особенно характерны для пациентов в возрасте до 12 лет [7, 17, 18].

Также у детей в препубертатном периоде чаще встречаются полисимптомные обострения заболевания, в то время как у детей старше 12 лет, как и у взрослых, преобладают моносимптомные обострения [11, 15]. Кроме того, часто в патологический процесс вовлекаются ствол мозга и мозжечок, что проявляется соответствующей симптоматикой [15, 19–21].

В ряде литературных источников есть указания на большую тяжесть обострений при ПРС, чем у взрослых, особенно в возрасте до 12 лет [15, 19–21], однако для пациентов данной возрастной группы характерен более быстрый и полный регресс неврологического дефицита [22].

Несмотря на высокую активность заболевания, особенно на начальных этапах, больные ПРС демонстрируют более медленный темп накопления неврологического дефицита по сравнению с взрослыми пациентами [23]. Эти особенности обычно обусловлены обширными пострецидивными репаративными процессами, что можно объяснить более высокой способностью развивающегося мозга к восстановлению и синтезу миелина и большей нейропластичностью [24]. С другой стороны, сообщают о повышенной склонности больных ПРС к накоплению когнитивного дефицита [25–27], что в настоящее время активно изучается.

При конверсии РС во вторично-прогрессирующий тип течения, характеризующийся неуклонно прогрессирующей инвалидизацией, возможности эффективного лечения значительно снижаются. Согласно данным литературы, длительность заболевания до его конверсии во вторично-прогрессирующий РС у пациентов, заболевших в детском возрасте, в среднем на 10 лет больше, чем при более позднем дебюте [11]. Тем не менее, достижение нетрудоспособности происходит в более

<sup>1</sup>ОДЭМ — острый диссеминированный энцефаломиелит.

**Таблица 1.** Диагностические критерии Мак-Дональда (2017) [29]

Количество клинических атак	Количество очагов, сопровождающихся объективными клиническими проявлениями	Дополнительные данные для установки диагноза
$\geq 2$	$\geq 2$	Не требуются
$\geq 2$	1, а также достоверные анамнестические данные о предыдущих атаках, доказывающие поражение определённой анатомической зоны	Не требуются
$\geq 2$	1, отсутствие достоверных анамнестических данных, предполагающих наличие других очагов	Наличие диссеминации в пространстве в виде повторной клинической атаки ИЛИ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)
1	$\geq 2$	Наличие диссеминации во времени в виде повторной клинической атаки ИЛИ по данным МРТ, ИЛИ выявление полос олигоклонального иммуноглобулина (Ig) класса G в ликворе
1	1	Наличие диссеминации в пространстве в виде повторной клинической атаки ИЛИ по данным МРТ И наличие диссеминации во времени в виде повторной клинической атаки ИЛИ по данным МРТ, ИЛИ выявление полос олигоклонального IgG в ликворе
Критерии диссеминации во времени и пространстве по данным МРТ		
Диссеминация в пространстве	Один и более T2-гиперинтенсивных очагов, типичных для РС, в двух и более из четырёх зон: – перивентрикулярно; – кортикально или юкстакортикально; – инфратенториально; – в спинном мозге	
Диссеминация во времени	Одновременное наличие накапливающего и не накапливающего контраст T2-гиперинтенсивных очагов, на любом МРТ-скане ИЛИ новый T2-гиперинтенсивный или контраст-позитивный очаг по сравнению с данными предыдущей МРТ (независимо от давности)	

раннем возрасте [12, 28], что приводит к повышению уровня инвалидизации наиболее трудоспособного населения.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Подходы к диагностике РС у взрослых и детей различаются. Так, для установления диагноза РС у взрослых в настоящее время используют диагностические критерии Мак-Дональда 2017 г. (табл. 1), которые также могут быть применены к детям в возрасте 12 лет и старше, если первый клинический эпизод не был ОДЭМ-подобным [29, 30]. В остальных случаях для диагностики ПРС используют специфические критерии Педиатрической международной исследовательской группы (табл. 2) [30], в которых оптимизированы и адаптированы под детскую популяцию критерии

диагностики РС и других демиелинизирующих заболеваний.

Вышеуказанные критерии применяют в большинстве клинических исследований ПРС [28]. Основные отличия критериев Педиатрической международной исследовательской группы от критериев Мак-Дональда (2017) заключаются в необходимости соблюдения особого алгоритма диагностики РС у детей с первой ОДЭМ-подобной атакой, а также невозможности установления диагноза РС детям до 12 лет с единственной клинической атакой даже при соответствии МРТ-картины критериям диссеминации во времени и пространстве. Кроме того, у пациентов младше 12 лет не учитывают наличие олигоклонального IgG в ликворе в качестве подтверждения диссеминации во времени.

Основной принцип дифференциальной диагностики ПРС можно сформулировать следующим

Таблица 2. Диагностические критерии педиатрического рассеянного склероза [30 с изменениями]

Нозологическая форма	Критерии диагностики
ПРС	<p>Любое из перечисленного.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Два или более неэнцефалопатических (то есть не соответствующих ОДЭМ) клинических эпизода поражения центральной нервной системы (ЦНС) воспалительного демиелинизирующего генеза с интервалом более 30 дней и вовлечением более чем одной области ЦНС.</li> <li>– Один неэнцефалопатический эпизод, типичный для РС, сопровождавшийся МРТ-картиной, удовлетворяющей диссеминации в пространстве по критериям Мак-Дональда (2010), с выявлением на одном из последующих МРТ-изображений нового T2-гиперинтенсивного очага.</li> <li>– Один ОДЭМ-подобный эпизод, за которым последовала не соответствующая ОДЭМ клиническая атака через 3 мес или более после дебюта, сопровождавшаяся появлением новых очаговых изменений по данным МРТ, соответствующих диссеминации в пространстве по критериям Мак-Дональда (2010).</li> <li>– Первый клинический эпизод, не соответствующий ОДЭМ, сопровождающийся МРТ-картиной, соответствующей критериям диссеминации во времени и пространстве Мак-Дональда (2010) (применяют только у детей в возрасте <math>\geq 12</math> лет)</li> </ul>

образом: чем менее типичен случай заболевания и чем младше ребёнок, тем более тщательно необходимо проводить дифференциально-диагностический поиск [31]. При этом следует дифференцировать ПРС не только от других демиелинизирующих заболеваний (например, заболевания из спектра оптиконеуромиелимита, ОДЭМ, заболевания, ассоциированные с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину), но и от расстройств, при которых поражение ЦНС может имитировать РС. К ним относятся васкулиты, в том числе при системных заболеваниях соединительной ткани, нейросаркоидоз, лейко-дистрофии, наследственные нарушения обмена веществ, а также поражения ЦНС инфекционной этиологии (табл. 3) [28]. Необходимо учитывать тот факт, что частота других демиелинизирующих заболеваний в детском возрасте относительно выше, чем у взрослых [12]. Таким образом, как и у взрослых пациентов, ПРС — диагноз исключения [8].

Важнейшим инструментом для ранней диагностики, мониторинга состояния и оценки ответа на лечение при ПРС служит МРТ [33]. Наиболее эффективны для решения вышеописанных задач томографы мощностью 1,5 и 3,0 Тл [34]. Помимо исследования головного мозга, крайне важно проведение МРТ спинного мозга, в первую очередь шейного отдела, очаговое поражение которого отмечают особенно часто [23]. При первичной диагностике необходимо оценить наличие диссеминации очаговых изменений ЦНС во времени и пространстве (см. табл. 1). Впоследствии, для оценки течения заболевания и эффективности противорецидивной терапии наибольший интерес представляют МРТ-активность и динамика

очаговых изменений. Для выявления активных очагов используют внутривенное контрастирование гадолиний-содержащими препаратами.

МРТ-картина при ПРС имеет ряд отличительных черт по сравнению с таковой у взрослых пациентов с РС. Есть тенденция к большему числу очаговых изменений в дебюте заболевания [32, 35], количество которых особенно быстро увеличивается в первые годы болезни при отсутствии эффективного лечения [32]. Также отмечен более крупный размер очагов, часто сопровождающихся перифокальным отёком, что может быть проявлением склонности детей к отёчным реакциям, а также незрелости гематоэнцефалического барьера и микроглии [35, 36]. Характерны более высокая частота поражения инфратенториальных структур [3, 35, 36] и уменьшение объёма серого вещества, общего объёма мозга и объёма таламуса [37, 38], что соответствует клиническим данным.

В ряде исследований было показано, что атрофия головного мозга возможна у детей с РС даже на самых ранних стадиях заболевания. Она способна приводить к нарушению нормального роста и развития мозга [39, 40]. Однако, несмотря на вышеописанные отрицательные особенности, при ПРС чаще, чем у взрослых, происходит уменьшение объёма поражения или интенсивности сигнала вплоть до полного регресса некоторых очагов, что может свидетельствовать о менее глубоком и/или более обратимом процессе демиелинизации, а также о большем восстановительном потенциале детского мозга [3, 9].

Для подтверждения диссеминации во времени у пациентов в возрасте 12 лет и старше, при наличии 1 клинического эпизода и несоответствия результатов МРТ данному критерию, можно

**Таблица 3.** Дифференциальная диагностика педиатрического рассеянного склероза [32]

Генез заболевания	Нозологические формы
Демиелинизирующие заболевания	Клинически изолированный синдром, ОДЭМ, заболевания спектра оптиконейромиелита, оптический неврит, поперечный миелит, поствакцинальный энцефалит, острая некротизирующая энцефалопатия
Другие воспалительные заболевания	Системная красная волчанка, нейросаркоидоз, синдром Шёгрена, антифосфолипидный синдром, болезнь Бехчета, первичный (изолированный) васкулит центральной нервной системы
Митохондриальные заболевания	Миоклоническая эпилепсия с разорванными красными волокнами, митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами, наследственная оптическая невропатия Лебера, синдром Лея, синдром Кернса–Сейра
Лейкодистрофии	Метахроматическая лейкодистрофия, адренолейкодистрофия, болезнь Краббе, лейкодистрофия Пелицеуса–Мерцбахера, болезнь Рефсума, лейкоэнцефалопатия с исчезновением белого вещества, лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга и спинного мозга и повышенным содержанием лактата, болезнь Вильсона, болезнь Фабри, болезнь Александра
Генетически обусловленные нарушения метаболизма	Врожденные нарушения метаболизма, аминокислотурии
Инфекционные заболевания	Нейроборрелиоз, герпетический энцефалит, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, нейростифтеркоз, стрептококковая инфекция, абсцесс мозга, нейросифилис, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, болезнь Уиппла
Сосудистые заболевания	Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, болезнь Мойя–Мойя, диссекция внутренней сонной артерии
Эндокринная патология	Заболевания щитовидной железы, сахарный диабет
Дефицитные состояния	Дефицит витамина B <sub>12</sub> , витамина E, фолиевой кислоты
Новообразования	Лимфома, астроцитома, медуллобластома, метастазы
Токсические поражения	Лучевое поражение, последствия химиотерапии (метотрексат, циклоспорин, цитарабин), экстрапонтинный миелинолиз
Другие	Лангергансскоклеточный гистиоцитоз, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

использовать исследование парных образцов ликвора и сыворотки крови на олигоклональный IgG [29]. При этом полосы олигоклонального IgG в ликворе выявляются в 40–90% случаев, по данным различных авторов [8, 28, 41]. Ещё более низкая частота выявления интратекального синтеза IgG (27%) отмечена у пациентов младше 10 лет [42]. Кроме того, возможно повышение индекса IgG в ликворе [12].

Положительную MRZ-реакцию — полиспецифический интратекальный гуморальный иммунный ответ против вирусов кори (M), краснухи (R) и ветряной оспы (Z) — выявляют у большинства пациентов с РС (70%) и достоверно реже при нейросаркоидозе (9%) и аутоиммунном энцефалите (11%). Специфичность данного исследования для пациентов с РС составляет 92% [43].

В общем анализе ликвора может быть выявлен лёгкий лимфоцитарный плеоцитоз, у детей младше 10 лет — нейтрофильный [8], а также гиперпротеинария [44]. При значительном повышении данных показателей следует проводить более тщательную дифференциальную диагностику с инфекционной патологией и острыми

воспалительными состояниями [12], в том числе ОДЭМ, аутоиммунными энцефалитами, васкулитами.

Для проведения дифференциальной диагностики с серопозитивными заболеваниями спектра оптиконейромиелита целесообразно выполнение анализа сыворотки крови на антитела к аквапорино-4 и миелин-олигодендроцитарному гликопротеину [12, 45], однако последний биомаркер может выявляться не только при истинных заболеваниях, ассоциированных с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, но и в ряде случаев обнаруживаться в крови пациентов с РС [24] и ОДЭМ [46]. Также целесообразно выполнение анализов крови на антинуклеарные антитела с иммуноблотом и другие маркёры системных аутоиммунных заболеваний, тиреотропный гормон, витамин B<sub>12</sub> [45].

## ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ

Принцип лечения обострений ПРС не отличается от такового у взрослых пациентов с РС. Основной группой препаратов служат глюкокор-

тикоиды, чаще в виде пульс-терапии метилпреднизолоном 20–30 мг/кг в сутки в течение 3–5 дней [8, 12, 47, 48], однако можно назначать и другие глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон) в дозах, эквивалентных вышеуказанной [8, 12].

При полном восстановлении нет необходимости в пероральном приёме глюкокортикоидов [32], однако у пациентов с остаточным неврологическим дефицитом возможно назначение преднизолона в стартовой дозе 1 мг/кг в сутки со снижением дозы на 5 мг каждые 2 дня до полной отмены [48].

Для лечения обострений, не отвечающих на терапию глюкокортикоидами, особенно сопровождающихся тяжёлыми нарушениями двигательной и зрительной функций, целесообразно одновременное или последовательное применение плазмафереза (обычно 5 сеансов через день) [47, 49] и внутривенных иммуноглобулинов в дозе 0,4 мг/кг в сутки в течение 2–5 дней [12, 47].

## ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящее время для применения в детском возрасте зарегистрировано два препарата, изменяющих течение РС (ПИТРС): интерферон бета-1a для подкожного введения, а также финголимод.

Интерферон бета-1a для подкожного применения относится к группе ПИТРС 1-й линии и зарегистрирован для применения у детей по результатам ретроспективного клинического исследования REPLAY [50]. Профиль эффективности и безопасности препарата практически не отличается от такового во взрослой популяции [24, 50]. В соответствии с инструкцией по применению, в возрасте от 12 до 16 лет обычно назначают дозу 22 мкг подкожно 3 раза в неделю с последующим переходом на дозу 44 мкг подкожно 3 раза в неделю с 16 лет. В реальной клинической практике дозу подбирают индивидуально в зависимости от переносимости и эффективности препарата. Среди нежелательных явлений наиболее часто возникают гриппоподобные состояния, реакции в месте введения препарата, повышение активности аминотрансфераз, лейкопения. При назначении препарата также целесообразно учитывать возможную индукцию тревожно-депрессивного синдрома.

Рядом авторов проанализированы данные о применении терапии ПИТРС 1-й линии в детской популяции. По истечении среднего периода

наблюдения 3,9 года 114 (44,2%) из 258 пациентов сменили терапию на другой ПИТРС вследствие рефрактерного течения заболевания (27,9%) или плохой переносимости препарата 1-й линии (16,3%) [51]. В результате наблюдения за группой из 97 пациентов в течение 12,5 года 84,5% нуждались в смене терапии, из которых 58% пациентов — на препарат 2-й линии [52].

Эскалация терапии стала более доступна после одобрения финголимод, препарата 2-й линии, для применения у детей старше 10 лет по результатам клинического исследования PARADIGMS [53, 54]. При применении в дозе 0,5 мг/сут препарат показал более высокую эффективность по сравнению с интерфероном бета-1a для внутримышечного введения: среднегодовая частота обострений составляла 0,12 в группе финголимод против 0,67 в группе интерферона. Наиболее частыми побочными явлениями были головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, лейкопения, повышение активности аминотрансфераз. Зарегистрированы 1 случай макулярного отёка и 1 случай атриовентрикулярной блокады [53]. Перед назначением и во время применения финголимод необходимо строго следовать плану мониторинга безопасности, подробно описанному в инструкции по применению препарата.

Клиническое исследование терифлуномида TERIKIDS продемонстрировало противоречивые результаты. препарат препятствовал увеличению объёма очагового поражения головного мозга на 55% эффективнее по сравнению с плацебо, однако по истечении 96 нед исследования не выявлено статистически значимого снижения риска рецидива при применении терифлуномида по сравнению с плацебо [55]. Несмотря на это, в июле 2021 г. Европейское агентство лекарственных средств одобрило применение терифлуномида у детей в возрасте от 10 до 17 лет [24].

Получены обнадеживающие результаты клинического исследования диметилфумарата II фазы, в котором показано выраженное снижение среднегодового количества обострений — на 84% по сравнению с исходным. В настоящее время проводится исследование III фазы с участием 156 пациентов (CONNECT).

Продолжаются клинические исследования применения моноклональных антител в детской популяции: натализумаба, анти-B-клеточной терапии (окрелизумаба и офатумумаба), алемтузумаба, а также сипонимода [24]. До настоящего времени их результаты не опубликованы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая различия в клинико-радиологических проявлениях РС у взрослых и детей, необходимость дальнейшего совершенствования подходов к терапии, особый интерес представляет выявление и исследование факторов, определяющих течение РС в детской популяции.

С учётом динамичного изменения гормонального фона по мере роста и развития детей, одним из таких факторов может быть эндокринный статус пациентов. Были показаны важные гендерные различия в воспалительной активности и характере прогрессирования заболевания у взрослых пациентов. Так, у женщин с рецидивирующими формами течения заболевания отмечена более высокая частота обострений, тогда как мужчины при меньшей частоте обострений хуже восстанавливаются после рецидивов заболевания в дебюте и демонстрируют более быстрые темпы прогрессирования [56].

Изменения гормонального фона в организме женщины при нормальной беременности — повышение уровня эстрогенов, прогестерона, глюкокортикоидов и активированного витамина D — приводят к уменьшению количества обострений РС во время беременности, особенно во время III триместра [57].

В послеродовом периоде происходит явное увеличение частоты рецидивов. Причиной этого становится резкое снижение уровней эстрогенов, прогестерона, глюкокортикоидов. Фактически после родов возникает явление, подобное воспалительному синдрому восстановления иммунитета. В этот период также отмечают повышение уровня гормонов, участвующих в механизмах лактации, которые также могут играть роль в возобновлении активности болезни [58].

Во время грудного вскармливания повышается уровень пролактина (ПРЛ), окситоцина, прогестерона и глюкокортикоидов. Роль ПРЛ в патогенезе РС остаётся неясной. Было показано, что ПРЛ защищает от эксайтотоксичности и потенцирует ремиелинизацию [59]. И напротив, отмечено повышение уровня ПРЛ у пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами, что, по-видимому, способствует аутореактивности В-клеток. Кроме того, показана связь гиперпролактинемии с клиническими рецидивами РС, особенно у больных с поражениями гипоталамуса и/или невритом зрительного нерва [60]. Однако некоторыми авторами было показано отсутствие достоверной связи уровня ПРЛ с выраженностью

инвалидизации, клиническими формами и полом больных РС [61].

Также существуют разногласия относительно влияния грудного вскармливания на течение РС: в то время как некоторые авторы предполагают, что грудное вскармливание защищает от рецидивов и что здоровые женщины, кормящие грудью, могут иметь меньший последующий риск развития РС; другие указывают, что лактация не подавляет заболевание и не влияет на рецидивы [57].

На основании данных о стабилизации течения РС во время беременности осуществлялись попытки лечения РС эстрогенами. Проводились открытые клинические исследования эстриола и других эквивалентных по эффекту комбинаций половых гормонов у пациентов с РС I и II фаз, а также двойное слепое исследование II фазы эстриола в сочетании с глатирамером ацетатом или плацебо. Было показано значительное уменьшение выраженности реакций гиперчувствительности замедленного типа на столбнячный анатоксин, снижение уровня интерферона  $\gamma$  в периферических мононуклеарах, а также уменьшение частоты рецидивов и количества новых контраст-позитивных очагов по данным МРТ по сравнению с показателями до начала лечения и в группе плацебо [62–64].

Дальнейшее исследование и применение эстрогенов в лечении РС осложняются крайней вариабельностью их эффектов. С одной стороны, показаны противовоспалительные эффекты эстрогенов в модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита и других аутоиммунных заболеваний; с другой стороны, эстрогены могут индуцировать воспаление при хронических аутоиммунных заболеваниях. Вариант развития процесса зависит от многих факторов: соотношения популяций клеток, вовлечённых в процесс на различных этапах заболевания, органа-мишени и специфичности его микросреды, репродуктивного статуса женщины, уровня базальной секреции эстрогенов и экспрессии их рецепторов [65].

Таким образом, исследование эндокринного статуса пациентов с ПРС представляет особый интерес. Как было отмечено выше, половая структура заболеваемости резко изменяется после наступления пубертатного периода и быстро достигает значений взрослой популяции, что позволяет предположить важную роль изменений гормонального фона, в частности в период менархе, в патогенезе РС [9, 12, 66].



В нескольких исследованиях показана связь между ранним менархе и повышенным риском развития РС, а также его ранним дебютом [67–69]. Кроме того, высказано предположение о роли половых гормонов в механизме развития обострений заболевания на основании более частого развития рецидивов РС в период перименархе, чем в постменархе [70].

В одном из российских исследований было показано повышение уровня ПРЛ у подростков с РС и ювенильным ревматоидным артритом по сравнению со здоровыми подростками. Уровень ПРЛ у пациентов с МРТ-признаками активности РС оказался достоверно выше, чем в группе без таковых [71]. Следует отметить, что количество исследований, направленных на изучение роли изменений гормонального статуса на течение ПРС, ограничено.

Большой интерес также по-прежнему представляют исследование иммунного статуса пациентов с ПРС и поиск возможных отличий такового у взрослых пациентов. Проведено несколько исследований отдельных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов у пациентов с ПРС, однако их результаты неоднозначны. Так, I. Mexhitaj и соавт. показали повышение концентрации эффекторных Т-хелперов ( $CCR2^+CCR5^+CD4^+$ ), их аномально повышенный провоспалительный ответ, индуцированный цитокинами Th1 и Th17, а также снижение функции Т-регуляторов у детей, больных РС, по сравнению с взрослыми пациентами с РС и здоровыми детьми [72].

И напротив, исследование B. Balint и соавт. не выявило различий между группами детей и взрослых с РС и продемонстрировало ослабление супрессивной функции Т-регуляторов в обеих группах, однако у пациентов с ПРС выявлено заметное снижение концентрации наивных Т-клеток по сравнению со здоровыми детьми, а также увеличение концентрации Т-клеток памяти [73].

В исследовании A. Schwarz и соавт. было продемонстрировано повышение концентрации наивных В-клеток у взрослых и детей с РС по сравнению со здоровыми добровольцами в возрасте 1–55 лет, увеличение количества плазмобластов в крови детей с ПРС. Субпопуляционный состав В-лимфоцитов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) различался между детьми и взрослыми с РС: в образцах ЦСЖ, полученных у детей, выявлены высокие концентрации непереключенных В-клеток памяти и плазмо-

бластов, тогда как в ЦСЖ взрослых пациентов преобладали переключённые В-клетки памяти и плазмциты [74]. Более крупных сравнительных исследований, включавших группы и детского, и взрослого возраста, охватывавших все основные субпопуляции лимфоцитов, нами в литературе не найдено.

В настоящее время доказано, что уровень витамина D оказывает влияние на активность РС. Его обязательно следует оценивать у всех детей с недавно диагностированным РС, как один из немногих модифицируемых факторов риска развития и рецидива ПРС [12]. Активная форма витамина D, 1,25-дигидроксисхолекальциферол, обладает рядом иммуномодулирующих свойств. Некоторые из его идентифицированных эффектов включают подавление дифференцированных дендритных клеток и предотвращение дифференцировки и миграции дендритных клеток в лимфатические узлы, что способствует увеличению толерантности дендритных клеток [75]. Кроме того, 1,25-дигидроксисхолекальциферол предотвращает пролиферацию активированных В-клеток и усиливает их апоптоз [76].

У мышей агонисты рецептора витамина D снижают уровень провоспалительного интерлейкина-17 [77] и ингибируют развитие провоспалительных Т-хелперов 1-го типа [78]. Наконец, агонисты рецептора витамина D способствуют индукции и функционированию  $CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов — Т-регуляторов [79]. В исследовании 110 пациентов с ПРС показано снижение частоты рецидивов на 34% при повышении уровня витамина D на каждые 10 нг/мл. Целевой уровень витамина D в крови составляет 60–100 нг/мл [80].

## ВЫВОДЫ

Течение РС у детей и взрослых имеет ряд ключевых различий. Для ПРС характерно более активное течение заболевания, чем во взрослой популяции, а также большая тяжесть обострений. Кроме того, при отсутствии эффективного лечения происходят более быстрое увеличение объёма поражения и ранняя атрофия головного мозга. Несмотря на более быстрый и полный регресс неврологического дефицита после обострений и, как следствие, более медленный темп его накопления, конверсия заболевания во вторично-прогрессирующий РС и достижение нетрудоспособности происходит в более раннем возрасте.

Выявленные в иммунологических исследованиях особенности субпопуляционного состава

и функциональных отличий лимфоцитов позволяют предположить возможные различия в выборе терапии ПИТРС для лечения РС у детей и взрослых. Однако количество исследований иммунного и эндокринного статуса пациентов детского возраста в сравнении с взрослой популяцией ограничено, и их результаты зачастую противоречивы.

Таким образом, ПРС представляет собой важную медико-социальную проблему, требу-

ющую дальнейшего исследования с целью оптимизации подходов к лечению пациентов с данной патологией.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Funding.** This publication was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interests.** The author declare no conflicts of interests.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз. М.: Реал Тайм; 2009. 296 с.
2. Гусев Е.И. Рассеянный склероз. Клиническое руководство / Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М.: Реал Тайм; 2011. 520 с.
3. Ghezzi A., Baroncini D., Zaffaroni M. et al. Pediatric versus adult MS: Similar or different? // *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*. 2017. Vol. 2. N. 5. P. 1–14. DOI: 10.1186/s40893-017-0022-6.
4. Jeong A., Oleske D., Holman J. Epidemiology of pediatric-onset multiple sclerosis: A systematic review of the literature // *J. Child Neurol*. 2019. Vol. 34. N. 12. P. 705–712. DOI: 10.1177/0883073819845827.
5. Koch-Henriksen N., Sorensen P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology // *Lancet Neurol*. 2010. Vol. 9. N. 5. P. 520–532. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8.
6. Ельчанинова Е.Ю., Смагина И.В. Педиатрический рассеянный склероз // *Неврологический журнал*. 2017. Т. 22. №2. С. 64–71. DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-2-64-71.
7. Banwell B., Ghezzi A., Bar-Or A. et al. Multiple sclerosis in children: Clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions // *The Lancet Neurology*. 2007. Vol. 6. N. 10. P. 887–902. DOI: 10.1016/s1474-4422(07)70242-9.
8. Deiva K. Pediatric onset multiple sclerosis // *Rev. Neurol*. 2020. Vol. 176. N. 1–2. P. 30–36. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.02.002.
9. Langille M.M., Rutatangwa A., Francisco C. Pediatric multiple sclerosis: A review // *Adv. Pediatr*. 2019. Vol. 66. P. 209–229. DOI: 10.1016/j.yapd.2019.03.003.
10. Ahn J.J., O'Mahony J., Moshkova M. et al. Puberty in females enhances the risk of an outcome of multiple sclerosis in children and the development of central nervous system autoimmunity in mice // *Multiple Sclerosis Journal*. 2015. Vol. 21. N. 6. P. 735–748. DOI: 10.1177/1352458514551453.
11. Renoux C., Vukusic S., Mikaeloff Y. et al.; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset // *N. Engl. J. Med*. 2007. Vol. 356. N. 25. P. 2603–2613. DOI: 10.1056/NEJMoa067597.
12. Wang C.X., Greenberg B.M. Pediatric multiple sclerosis: From recognition to practical clinical management // *Neurol. Clin*. 2018. Vol. 36. N. 1. P. 135–149. DOI: 10.1016/j.ncl.2017.08.005.
13. Yeh E.A., Chitnis T., Krupp L. et al.; US Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence. Pediatric multiple sclerosis // *Nat. Rev. Neurol*. 2009. Vol. 5. N. 11. P. 621–631. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.158.
14. Gorman M.P., Healy B.C., Polgar-Turcsanyi M. et al. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis // *Arch. Neurol*. 2009. Vol. 66. N. 1. P. 54–59. DOI: 10.1001/archneurol.2008.505.
15. Huppke B., Ellenberger D., Rosewich H. et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty // *Eur. J. Neurol*. 2014. Vol. 21. N. 3. P. 441–446. DOI: 10.1111/ene.12327.
16. Simone I.L., Carrara D., Tortorella C. et al. Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms // *Neurology*. 2002. Vol. 59. N. 12. P. 1922–1928. DOI: 10.1212/01.wnl.0000036907.37650.8e.
17. Krupp L.B., Banwell B., Tenenbaum S.; International Pediatric MSSG. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders // *Neurology*. 2007. Vol. 68. P. 7–12.
18. Tenenbaum S., Chitnis T., Nakashima I. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents // *Neurology*. 2016. Vol. 87. P. 59–66.
19. Alroughani R., Ahmed S.F., Al-Hashel J. Pediatric-onset multiple sclerosis disease progression in Kuwait: A retrospective analysis // *Pediatr. Neurol*. 2015. Vol. 53. P. 508–512. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.010.
20. Derle E., Kurme A.T., Konuskan B. et al. Unfavorable outcome of pediatric onset multiple sclerosis: Follow-up in the pediatric and adult neurology departments of one referral center, in Turkey // *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2016. Vol. 9. P. 1–4. DOI: 10.1016/j.msard.2016.06.002.
21. Ghezzi A. Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset // *Neurol. Sci*. 2004. Vol. 25. N. 4. P. 336–339. DOI: 10.1007/s10072-004-0336-y.
22. Menascu S., Khavkin Y., Zilkha-Falb R. et al. Clinical and transcriptional recovery profiles in pediatric and adult multiple sclerosis patients // *Ann. Clin. Transl. Neurol*. 2021. Vol. 8. N. 1. P. 81–94. DOI: 10.1002/acn3.51244.
23. Duignan S., Brownlee W., Wassmer E. et al. Paediatric multiple sclerosis: A new era in diagnosis and treatment // *Dev. Med. Child Neurol*. 2019. Vol. 61. N. 9. P. 1039–1049. DOI: 10.1111/dmcn.14212.
24. Jakimovski D., Awan S., Eckert S.P. et al. Multiple sclerosis in children: Differential diagnosis, prognosis, and disease-modifying treatment // *CNS Drugs*. 2022. Vol. 36. N. 1. P. 45–59. DOI: 10.1007/s40263-021-00887-w.
25. Amato M.P., Krupp L.B., Charvet L.E. et al. Pediatric multiple sclerosis: Cognition and mood // *Neurology*. 2016. Vol. 87. N. 9. Suppl. 2. P. 82–87. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002883.
26. Julian L., Serafin D., Charvet L. et al. Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: Results from a United States network // *J. Child Neurol*. 2013. Vol. 28. P. 102–107. DOI: 10.1177/0883073812464816.
27. Öztürk Z., Gücüyener K., Soysal Ş. et al. Cognitive functions in pediatric multiple sclerosis: 2-years follow-up //

- Neurological Research. 2020. Vol. 42. N. 2. P. 159–163. DOI: 10.1080/01616412.2019.1710417.
28. Alroughani R., Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: A review // *BMC Neurol.* 2018. Vol. 18. N. 1. P. 27. DOI: 10.1186/s12883-018-1026-3.
29. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // *Lancet Neurol.* 2018. Vol. 17. N. 2. P. 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
30. Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P. et al.; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. 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. Vol. 19. N. 10. P. 1261–1267. DOI: 10.1177/1352458513484547.
31. Rubin J.P., Kuntz N.L. Diagnostic criteria for pediatric multiple sclerosis // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013. Vol. 13. N. 6. P. 354. DOI: 10.1007/s11910-013-0354-3.
32. Broda W., Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis — current status of epidemiology, diagnosis and treatment // *Neurol. Neurochir. Pol.* 2020. Vol. 54. N. 6. P. 508–517. DOI: 10.5603/PJNNS.a2020.0069.
33. Kaunzner U.W., Gauthier S.A. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: An update on best practice // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2017. Vol. 10. N. 6. P. 247–261. DOI: 10.1177/1756285617708911.
34. Barraza G., Deiva K., Husson B., Adamsbaum C. Imaging in pediatric multiple sclerosis: An iconographic review // *Clin. Neuroradiol.* 2021. Vol. 31. N. 1. P. 61–71. DOI: 10.1007/s00062-020-00929-8.
35. Waubant E., Chabas D.C., Okuda D.T. et al. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of MS onset vs adults // *Arch. Neurol.* 2009. Vol. 66. N. 8. P. 967–971. DOI: 10.1001/archneurol.2009.135.
36. Chabas D., McCulloch C., Strober J. et al. Age modifies MS phenotype at onset // *Mult. Scler.* 2008. Vol. 14. Suppl. 1. P. 61.
37. Mesaros S., Rocca M.A., Absinta M. et al. Evidence of thalamic gray matter loss in pediatric multiple sclerosis // *Neurology.* 2008. Vol. 70. P. 1107–1112. DOI: 10.1212/01.wnl.0000291010.54692.85.
38. Till C., Ghassemi R., Aubert-Broche B. et al. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis // *Neuropsychology.* 2011. Vol. 25. P. 319–332. DOI: 10.1037/a0022051.
39. Aubert-Broche B., Fonov V., Narayanan S. et al.; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth // *Neurology.* 2014. Vol. 83. N. 23. P. 2140–2146. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001045.
40. Kerbrat A., Aubert-Broche B., Fonov V. et al. Reduced head and brain size for age and disproportionately smaller thalami in child-onset MS // *Neurology.* 2012. Vol. 78. N. 3. P. 194–201. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318240799a.
41. Waldman A., Ghezzi A., Bar-Or A. et al. Multiple sclerosis in children: An update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research // *Lancet Neurol.* 2014. Vol. 13. P. 936–948. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70093-6.
42. Mikaeloff Y., Caridade G., Assi S. et al. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort // *Pediatrics.* 2006. Vol. 118. N. 3. P. 1133–1139. DOI: 10.1542/peds.2006-0655.
43. Hottenrott T., Dersch R., Berger B. et al. The intrathecal, polyspecific antiviral immune response in neurosarcoidosis, acute disseminated encephalomyelitis and autoimmune encephalitis compared to multiple sclerosis in a tertiary hospital cohort // *Fluids Barriers CNS.* 2015. Vol. 12. P. 27. DOI: 10.1186/s12987-015-0024-8.
44. Pohl D., Rostasy K., Reiber H. et al. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis // *Neurology.* 2004. Vol. 63. N. 10. P. 1966–1967. DOI: 10.1212/01.wnl.0000144352.67102.bc.
45. Hacohen Y., Mankad K., Chong W.K. et al. Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children // *Neurology.* 2017. Vol. 89. N. 3. P. 269–278. DOI: 10.1212/WNL.00000000000004117.
46. Jarius S., Paul F., Aktas O. et al. MOG encephalomyelitis: International recommendations on diagnosis and antibody testing // *J. Neuroinflammation.* 2018. Vol. 15. N. 1. P. 134. DOI: 10.1186/s12974-018-1144-2.
47. Ghezzi A., Banwell B., Boyko A. et al. The management of multiple sclerosis in children: A European view // *Mult. Scler.* 2010. Vol. 16. N. 10. P. 1258–1267. DOI: 10.1177/1352458510375568.
48. Lattanzi S., Cagnetti C., Danni M. et al. Oral and intravenous steroids for multiple sclerosis relapse: A systematic review and meta-analysis // *J. Neurol.* 2017. Vol. 264. N. 8. P. 1697–1704. DOI: 10.1007/s00415-017-8505-0.
49. Chitnis T., Ghezzi A., Bajer-Kornek B. et al. Pediatric multiple sclerosis: Escalation and emerging treatments // *Neurology.* 2016. Vol. 87. N. 9. Suppl. 2. P. 103–109. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002884.
50. Tenenbaum S.N., Banwell B., Pohl D. et al.; REPLAY Study Group. Subcutaneous Interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis: A retrospective study // *J. Child Neurol.* 2013. Vol. 28. N. 7. P. 849–856. DOI: 10.1177/0883073813488828.
51. Yeh E.A., Waubant E., Krupp L.B. et al. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis // *Arch. Neurol.* 2011. N. 68. P. 437–444. DOI: 10.1001/archneurol.2010.325.
52. Baroncini D., Zaffaroni M., Moiola L. et al. Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable first-line agents: A multicentre, Italian, retrospective, observational study // *Mult. Scler.* 2019. N. 25. P. 399–407. DOI: 10.1177/1352458518754364.
53. Chitnis T., Arnold D.L., Banwell B. et al.; PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. N. 11. P. 1017–1027. DOI: 10.1056/NEJMoa1800149.
54. Deiva K., Huppke P., Banwell B. et al. Consistent control of disease activity with Fingolimod versus IFN  $\beta$ -1a in paediatric-onset multiple sclerosis: Further insights from PARADIGMS // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. Vol. 91. N. 1. P. 58–66. DOI: 10.1136/jnnp-2019-321124.
55. Chitnis T., Banwell B., Kappos L. et al.; TERIKIDS Investigators. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): A multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* 2021. Vol. 20. N. 12. P. 1001–1011. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00364-1.
56. Ribbons K.A., McElduff P., Boz C. et al. Male sex is independently associated with faster disability accumulation in relapse-onset MS but not in primary progressive MS // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. N. 6. P. 1–11. DOI: 10.1371/journal.pone.0122686.
57. Ysraelit M.C., Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development // *Immunology.* 2019. Vol. 156. N. 1. P. 9–22. DOI: 10.1111/imm.13004.
58. Finkelsztejn A., Brooks J.B., Paschoal F.M. Jr. et al. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature //

- BJOG. 2011. Vol. 118. N. 7. P. 790–797. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x.
59. Costanza M., Pedotti R. Prolactin: Friend or foe in central nervous system autoimmune inflammation? // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. N. 12. P. 2026. DOI: 10.3390/ijms17122026.
60. Zhornitsky S., Yong V.W., Weiss S., Metz L.M. Prolactin in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19. N. 1. P. 15–23. DOI: 10.1177/1352458512458555.
61. De Carvalho Jennings Pereira W.L., Flauzino T., Alfieri D.F. et al. Prolactin is not associated with disability and clinical forms in patients with multiple sclerosis // *Neuromolecular. Med.* 2020. Vol. 22. N. 1. P. 73–80. DOI: 10.1007/s12017-019-08565-3.
62. Sicotte N.L., Liva S.M., Klutch R. et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol // *Ann. Neurol.* 2002. Vol. 52. N. 4. P. 421–428. DOI: 10.1002/ana.10301.
63. Soldan S.S., Alvarez Retuerto A.I., Sicotte N.L., Voskuhl R.R. Immune modulation in multiple sclerosis patients treated with the pregnancy hormone estriol // *J. Immunol.* 2003. Vol. 171. N. 11. P. 6267–6274. DOI: 10.4049/jimmunol.171.11.6267.
64. Voskuhl R.R., Wang H., Wu T.C. et al. Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet Neurol.* 2016. Vol. 15. N. 1. P. 35–46. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00322-1.
65. Straub R.H. The complex role of estrogens in inflammation // *Endocr. Rev.* 2007. Vol. 28. N. 5. P. 521–574. DOI: 10.1210/er.2007-0001.
66. Bove R., Chitnis T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal.* 2014. Vol. 20. N. 5. P. 520–526. DOI: 10.1177/1352458513519181.
67. Sloka J.S., Pryse-Phillips W.E., Stefanelli M. The relation between menarche and the age of first symptoms in a multiple sclerosis cohort // *Mult. Scler.* 2006. Vol. 12. N. 3. P. 333–339. DOI: 10.1191/135248506ms1267oa.
68. Bove R., Chua A.S., Xia Z. et al. Complex relation of HLA-DRB1\*1501, age at menarche, and age at multiple sclerosis onset // *Neurol. Genet.* 2016. Vol. 2. N. 4. P. 1–7. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000088.
69. Ramagopalan S.V., Valdar W., Crisculi M. et al.; Canadian Collaborative Study Group. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: A population based study // *Eur. J. Neurol.* 2009. Vol. 16. N. 3. P. 342–347. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02431.x.
70. Lulu S., Graves J., Waubant E. Menarche increases relapse risk in pediatric multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2016. Vol. 22. P. 193–200. DOI: 10.1177/1352458515581873.
71. Bykova O.V., Khachatryan L.G., Goltsova N.G. et al. Serum prolactin level in patients with pediatric multiple sclerosis // *New Armenian Medical Journal.* 2016. Vol. 10. N. 3. P. 58–64.
72. Mexhitaj I., Nyirenda M.H., Li R. et al. Abnormal effector and regulatory T cell subsets in paediatric-onset multiple sclerosis // *Brain.* 2019. Vol. 142. N. 3. P. 617–632. DOI: 10.1093/brain/awz017.
73. Balint B., Haas J., Schwarz A. et al. T-cell homeostasis in pediatric multiple sclerosis: Old cells in young patients // *Neurology.* 2013. Vol. 81. N. 9. P. 784–792. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a2ce0e.
74. Schwarz A., Balint B., Korporal-Kuhnke M. et al. B-cell populations discriminate between pediatric- and adult-onset multiple sclerosis // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2016. Vol. 4. N. 1. P. 1–9. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000309.
75. Lyakh L.A., Sanford M., Chekol S. et al. TGF-beta and vitamin D<sub>3</sub> utilize distinct pathways to suppress IL-12 production and modulate rapid differentiation of human monocytes into CD83<sup>+</sup> dendritic cells // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174. N. 4. P. 2061–2070. DOI: 10.4049/jimmunol.174.4.2061.
76. Chen S., Sims G.P., Chen X.X. et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on human B cell differentiation // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. N. 3. P. 1634–1647. DOI: 10.4049/jimmunol.179.3.1634.
77. Penna G., Amuchastegui S., Cossetti C. et al. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol // *J. Immunol.* 2006. Vol. 177. N. 12. P. 8504–8511. DOI: 10.4049/jimmunol.177.12.8504.
78. Ramagopalan S.V., Maugeri N.J., Handunnetthi L. et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1\*1501 is regulated by vitamin D // *PLoS Genet.* 2009. Vol. 5. N. 2. P. 1–6. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000369.
79. Gregori S., Giarratana N., Smirardo S. et al. A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice // *Diabetes.* 2002. Vol. 51. N. 5. P. 1367–1374. DOI: 10.2337/diabetes.51.5.1367.
80. Mowry E.M., Krupp L.B., Milazzo M. et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 67. N. 5. P. 618–624. DOI: 10.1002/ana.21972.

## REFERENCES

- Gusev EI, Boiko AN, Stolyarov ID. *Multiple Sclerosis*. M.: Real Taim; 2009. 296 p. (In Russ.)
- Gusev EI. *Multiple Sclerosis*. Clinical guidance. EI Gusev, IA Zavalishin, AN Boiko, editors. M.: Real Taim; 2011. 520 p. (In Russ.)
- Ghezzi A, Baroncini D, Zaffaroni M et al. Pediatric versus adult MS: similar or different? *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*. 2017;2(5):1–14. DOI: 10.1186/s40893-017-0022-6.
- Jeong A, Oleske D, Holman J. Epidemiology of pediatric-onset multiple sclerosis: A systematic review of the literature. *J Child Neurol.* 2019;34(12):705–712. DOI: 10.1177/0883073819845827.
- Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520–532. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8.
- El'chaninova EYu, Smagina IV. Pediatric multiple sclerosis. *Nevrologicheskii Zhurnal (Neurological Journal)*. 2017;22(2):64–71. (In Russ.) DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-2-64.
- Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *The Lancet Neurology.* 2007;6(10):887–902. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70242-9.
- Deiva K. Pediatric onset multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2020;176(1–2):30–36. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.02.002.
- Langille MM, Rutatangwa A, Francisco C. Pediatric multiple sclerosis: A review. *Adv Pediatr.* 2019;66:209–229. DOI: 10.1016/j.yapd.2019.03.003.
- Ahn JJ, O'Mahony J, Moshkova M et al. Puberty in females enhances the risk of an outcome of multiple sclerosis in children

- and the development of central nervous system autoimmunity in mice. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(6):735–748. DOI: 10.1177/1352458514551453.
11. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y et al; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *NEngl J Med*. 2007;356(25):2603–2613. DOI: 10.1056/NEJMoa067597.
12. Wang CX, Greenberg BM. Pediatric multiple sclerosis: From recognition to practical clinical management. *Neurol Clin*. 2018;36(1):135–149. DOI: 10.1016/j.ncl.2017.08.005.
13. Yeh EA, Chitnis T, Krupp L et al; US Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence. Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(11):621–631. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.158.
14. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M et al. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(1):54–59. DOI: 10.1001/archneurol.2008.505.
15. Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol*. 2014;21(3):441–446. DOI: 10.1111/ene.12327.
16. Simone IL, Carrara D, Tortorella C et al. Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002;59(12):1922–1928. DOI: 10.1212/01.wnl.0000036907.37650.8e.
17. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MSSG. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007;68:7–12.
18. Tenenbaum S, Chitnis T, Nakashima I et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology*. 2016;87:59–66.
19. Alroughani R, Ahmed SF, Al-Hashel J. Pediatric-onset multiple sclerosis disease progression in Kuwait: A retrospective analysis. *Pediatr Neurol*. 2015;53:508–512. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.010.
20. Derle E, Kurne AT, Konuskan B et al. Unfavorable outcome of pediatric onset multiple sclerosis: Follow-up in the pediatric and adult neurology departments of one referral center, in Turkey. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9:1–4. DOI: 10.1016/j.msard.2016.06.002.
21. Ghezzi A. Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset. *Neurol Sci*. 2004;25(4):336–339. DOI: 10.1007/s10072-004-0336-y.
22. Menascu S, Khavkin Y, Zilkha-Falb R et al. Clinical and transcriptional recovery profiles in pediatric and adult multiple sclerosis patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(1):81–94. DOI: 10.1002/acn3.51244.
23. Duignan S, Brownlee W, Wassmer E et al. Paediatric multiple sclerosis: A new era in diagnosis and treatment. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(9):1039–1049. DOI: 10.1111/dmcn.14212.
24. Jakimovski D, Awan S, Eckert SP et al. Multiple sclerosis in children: Differential diagnosis, prognosis, and disease-modifying treatment. *CNS Drugs*. 2022;36(1):45–59. DOI: 10.1007/s40263-021-00887-w.
25. Amato MP, Krupp LB, Charvet LE et al. Pediatric multiple sclerosis: Cognition and mood. *Neurology*. 2016;87(9(2)):82–87. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002883.
26. Julian L, Serafin D, Charvet L et al. Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: Results from a United States network. *J Child Neurol* 2013; 28:102–107. DOI: 10.1177/0883073812464816.
27. Öztürk Z, Gücüyener K, Soysal Ş et al. Cognitive functions in pediatric multiple sclerosis: 2-years follow-up. *Neurological Research*. 2020;42(2):159–163. DOI: 10.1080/01616412.2019.1710417.
28. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: A review. *BMC Neurol*. 2018;18(1):27. DOI: 10.1186/s12883-018-1026-3.
29. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
30. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP et al; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. 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. DOI: 10.1177/1352458513484547.
31. Rubin JP, Kuntz NL. Diagnostic criteria for pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(6):354. DOI: 10.1007/s11910-013-0354-3.
32. Broła W, Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis — current status of epidemiology, diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(6):508–517. DOI: 10.5603/PJNNS.a2020.0069.
33. Kaunzner UW, Gauthier SA. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: An update on best practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(6):247–261. DOI: 10.1177/1756285617708911.
34. Barraza G, Deiva K, Husson B, Adamsbaum C. Imaging in pediatric multiple sclerosis: An iconographic review. *Clin Neuro-radiol*. 2021;31(1):61–71. DOI: 10.1007/s00062-020-00929-8.
35. Waubant E, Chabas DC, Okuda DT et al. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of MS onset vs adults. *Arch Neurol*. 2009;66(8):967–971. DOI: 10.1001/archneurol.2009.135.
36. Chabas D, McCulloch C, Strober J et al. Age modifies MS phenotype at onset. *Mult Scler*. 2008;14(1):61.
37. Mesaros S, Rocca MA, Absinta M et al. Evidence of thalamic gray matter loss in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2008;70:1107–1112. DOI: 10.1212/01.wnl.0000291010.54692.85.
38. Till C, Ghassemi R, Aubert-Broche B et al. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. *Neuropsychology*. 2011;25:319–332. DOI: 10.1037/a0022051.
39. Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S et al; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology*. 2014;83(23):2140–2146. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001045.
40. Kerbrat A, Aubert-Broche B, Fonov V et al. Reduced head and brain size for age and disproportionately smaller thalami in child-onset MS. *Neurology*. 2012;78(3):194–201. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318240799a.
41. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A et al. Multiple sclerosis in children: An update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol*. 2014;13:936–948. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70093-6.
42. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S et al. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics*. 2006;118(3):1133–1139. DOI: 10.1542/peds.2006-0655.
43. Hottenrott T, Dersch R, Berger B et al. The intrathecal, polyspecific antiviral immune response in neurosarcoidosis, acute disseminated encephalomyelitis and autoimmune encephalitis compared to multiple sclerosis in a tertiary hospital cohort. *Fluids Barriers CNS*. 2015;12:27. DOI: 10.1186/s12987-015-0024-8.
44. Pohl D, Rostasy K, Reiber H et al. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(10):1966–1967. DOI: 10.1212/01.wnl.0000144352.67102.bc.
45. Hacohen Y, Mankad K, Chong WK et al. Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in

- children. *Neurology*. 2017;89(3):269–278. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004117.
46. Jarius S, Paul F, Aktas O et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):134. DOI: 10.1186/s12974-018-1144-2.
47. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A et al. The management of multiple sclerosis in children: A European view. *Mult Scler*. 2010;16(10):1258–1267. DOI: 10.1177/1352458510375568.
48. Lattanzi S, Cagnetti C, Danni M et al. Oral and intravenous steroids for multiple sclerosis relapse: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(8):1697–1704. DOI: 10.1007/s00415-017-8505-0.
49. Chitnis T, Ghezzi A, Bajer-Kornek B et al. Pediatric multiple sclerosis: Escalation and emerging treatments. *Neurology*. 2016;87(9(2)):103–109. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002884.
50. Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D et al; REPLAY Study Group. Subcutaneous Interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol*. 2013;28(7):849–856. DOI: 10.1177/0883073813488828.
51. Yeh EA, Waubant E, Krupp LB et al. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2011;68:437–444. DOI: 10.1001/archneurol.2010.325.
52. Baroncini D, Zaffaroni M, Moiola L et al. Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable first-line agents: A multicentre, Italian, retrospective, observational study. *Mult Scler*. 2019(25):399–407. DOI: 10.1177/1352458518754364.
53. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B et al; PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1017–1027. DOI: 10.1056/NEJMoa1800149.
54. Deiva K, Huppke P, Banwell B et al. Consistent control of disease activity with Fingolimod versus IFN  $\beta$ -1a in paediatric-onset multiple sclerosis: Further insights from PARADIGMS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(1):58–66. DOI: 10.1136/jnnp-2019-321124.
55. Chitnis T, Banwell B, Kappos L et al; TERIKIDS Investigators. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): A multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(12):1001–1011. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00364-1.
56. Ribbons KA, McElduff P, Boz C et al. Male sex is independently associated with faster disability accumulation in relapse-onset MS but not in primary Progressive MS. *PLoS One*. 2015;10(6):1–11. DOI: 10.1371/journal.pone.0122686.
57. Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*. 2019;156(1):9–22. DOI: 10.1111/imm.13004.
58. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM Jr et al. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG*. 2011;118(7):790–797. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x.
59. Costanza M, Pedotti R. Prolactin: Friend or foe in central nervous system autoimmune inflammation? *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2026. DOI: 10.3390/ijms17122026.
60. Zhornitsky S, Yong VW, Weiss S, Metz LM. Prolactin in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(1):15–23. DOI: 10.1177/1352458512458555.
61. De Carvalho Jennings Pereira WL, Flauzino T, Alfieri DF et al. Prolactin is not associated with disability and clinical forms in patients with multiple sclerosis. *Neuromolecular Med*. 2020;22(1):73–80. DOI: 10.1007/s12017-019-08565-3.
62. Sicotte NL, Liva SM, Klutch R et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol*. 2002;52(4):421–428. DOI: 10.1002/ana.10301.
63. Soldan SS, Alvarez Retuerto AI, Sicotte NL, Voskuhl RR. Immune modulation in multiple sclerosis patients treated with the pregnancy hormone estriol. *J Immunol*. 2003;171(11):6267–6274. DOI: 10.4049/jimmunol.171.11.6267.
64. Voskuhl RR, Wang H, Wu TC et al. Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(1):35–46. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00322-1.
65. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28(5):521–574. DOI: 10.1210/er.2007-0001.
66. Bove R, Chitnis T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(5):520–526. DOI: 10.1177/1352458513519181.
67. Sloka JS, Pryse-Phillips WE, Stefanelli M. The relation between menarche and the age of first symptoms in a multiple sclerosis cohort. *Mult Scler*. 2006;12(3):333–339. DOI: 10.1191/135248506ms1267oa.
68. Bove R, Chua AS, Xia Z et al. Complex relation of HLA-DRB1\*1501, age at menarche, and age at multiple sclerosis onset. *Neurol Genet*. 2016;2(4):1–7. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000088.
69. Ramagopalan SV, Valdar W, Criscuoli M et al; Canadian Collaborative Study Group. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: A population based study. *Eur J Neurol*. 2009;16(3):342–347. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02431.x.
70. Lulu S, Graves J, Waubant E. Menarche increases relapse risk in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22:193–200. DOI: 10.1177/1352458515581873.
71. Bykova OV, Khachatryan LG, Goltsova NG et al. Serum prolactin level in patients with pediatric multiple sclerosis. *New Armenian Medical Journal*. 2016;10(3):58–64.
72. Mexhitaj I, Nyirenda MH, Li R et al. Abnormal effector and regulatory T cell subsets in paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain*. 2019;142(3):617–632. DOI: 10.1093/brain/awz017.
73. Balint B, Haas J, Schwarz A et al. T-cell homeostasis in pediatric multiple sclerosis: Old cells in young patients. *Neurology*. 2013;81(9):784–792. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a2ce0e.
74. Schwarz A, Balint B, Korporel-Kuhnke M et al. B-cell populations discriminate between pediatric- and adult-onset multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;4(1):1–9. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000309.
75. Lyakh LA, Sanford M, Chekol S et al. TGF- $\beta$  and vitamin D<sub>3</sub> utilize distinct pathways to suppress IL-12 production and modulate rapid differentiation of human monocytes into CD83<sup>+</sup> dendritic cells. *J Immunol*. 2005;174(4):2061–2070. DOI: 10.4049/jimmunol.174.4.2061.
76. Chen S, Sims GP, Chen XX et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179(3):1634–1647. DOI: 10.4049/jimmunol.179.3.1634.
77. Penna G, Amuchastegui S, Cossetti C et al. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol. *J Immunol*. 2006;177(12):8504–8511. DOI: 10.4049/jimmunol.177.12.8504.
78. Ramagopalan SV, Mauger NJ, Handunnetthi L et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1\*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet*. 2009;5(2):1–6. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000369.

79. Gregori S, Giarratana N, Smioldo S et al. A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2002;51(5):1367–1374. DOI: 10.2337/diabetes.51.5.1367.

80. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(5):618–624. DOI: 10.1002/ana.21972.

## ОБ АВТОРЕ

**Лебедев Валерий Михайлович**, зав. отд. неврологии, младший научный сотрудник, Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3358-5768>;  
eLibrary SPIN: 6740-8384;  
e-mail: lebedevvaleriy@bk.ru

## AUTHOR INFO

**Valeriy M. Lebedev**, Head of Neurology Depart., Junior Researcher, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3358-5768>;  
eLibrary SPIN: 6740-8384;  
e-mail: lebedevvaleriy@bk.ru