

СКРИПЧЕНКО
ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНЦЕФАЛИТОВ,
ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ
И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ

14.01.11 - Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Научный консультант: доктор медицинских наук, доцент

Лобзин Владимир Юрьевич

Официальные оппоненты: Клочева Елена Георгиевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. акад. И.И. Мечникова» Минздрава РФ

Шулешова Наталья Викторовна

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ

Пенина Галина Олеговна

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей экспертов» Минтруда и соцзащиты РФ

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «__»_____2019 г. в _____ час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «__»_____2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В настоящее время сохраняется высокая частота органического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у детей, связанного как с воспалительными, так и гипоксически-ишемическими процессами, следствием которых является демиелинизация и/или дегенерация нервных волокон (Гузева В.И. с соавт., 2016; Пальчик А.Б., 2007; Скоромец А.П. с соавт., 2012). Энцефалиты (ЭФ), диссеминированные энцефаломиелиты (ДЭМ) и рассеянный склероз (РС) являются наиболее частыми заболеваниями ЦНС у детей (Скрипченко Н.В. с соавт., 2016). Тяжесть поражения нервной системы, быстрота развития заболевания, высокая летальность и частота инвалидизации у детей обуславливают актуальность их изучения (Лобзин Ю.В. с соавт., 2013; Thompson H., Thakur K., 2017). Особенностью детского возраста является тот факт, что отсутствие общеинфекционных, менингеальных и общемозговых симптомов, изменений на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) в дебюте заболевания не исключает ЭФ или ДЭМ. Также возможна типичная клиническая картина этих заболеваний в сочетании с обнаружением в крови или ЦСЖ инфекционных возбудителей, и диагноз не вызывает сомнения, однако это является «маской» дебюта нейроопухомы, триггером к манифестации которой является активация инфекции, или РС, последний наиболее часто встречается в подростковом возрасте (Суровцева А.В., 2015; Заваденко Н.Н. с соавт., 2016; Трофимова Т.Н. с соавт., 2017). Также известны факты перехода ДЭМ в РС, что служит предметом активного изучения и обсуждения (Бембеева Р.Ц. с соавт., 2014; Иванова Г.П., 2012; Smyk D. et al., 2014;). Наличие общих причинно-значимых факторов, ряда универсальных патогенетических механизмов, схожесть клинических проявлений в дебюте заболевания, отсутствие абсолютных диагностически-значимых критериев обуславливают необходимость своевременной дифференциальной диагностики для выбора тактики ведения, что определяет исход заболевания (Скоромец А.А. с соавт., 2007; Одинак М.М. с соавт., 2009, Granerod J. et al., 2010; Тотолян Н.А. с соавт., 2012). Для диагностики воспалительных заболеваний нервной системы разработаны международные критерии. В тоже время общепризнано, что данные критерии не являются абсолютными, они могут иметь место и при ЭФ, и других воспалительных заболеваниях ЦНС (Бисага Г.Н. с соавт., 2004; Бойко А.Н. с соавт., 2008; Быкова О.В. с соавт., 2010; Столяров И.Д. с соавт., 2013). Все вышеизложенное определило цель и задачи данного исследования, в котором авторами под термином «детерминанты» (от лат. *determinans* – определяющий, синоним - признаки) понимались определяющие факторы, элементы или признаки, обуславливающие то или иное явление.

Степень разработанности темы исследования. Большой вклад в изучение проблемы воспалительных заболеваний ЦНС у детей внесли многие авторы (Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н., 1990; Сорокина М.Н. с соавт., 2004; Петрухин А.С., 2004; Гузева В.И. с

соавт., 2016; Бамбеева Р.Ц. с соавт, 2014; Быкова О.В. с соавт., 2010; Иванова Г.П., 2012; Иова А.С. с соавт., 2009; Чухловина М.Л., 2009; Спиринов Н.Н., 2011; Железникова Г.Ф. с соавт., 2016). К настоящему времени имеются исследования по изучению патогенетических механизмов развития различных воспалительно-демиелинизирующих заболеваний ЦНС, по разработке критериев их диагностики. Однако отсутствует наукометрический подход к определению клинико-лабораторных дифференциально-диагностических детерминант энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей, не определена диагностическая и прогностическая значимость мультимодальных вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции, не уточнено значение инфекционного фактора в развитии сосудистых изменений, не уточнены генетические аспекты причин неблагоприятного течения воспалительных заболеваний у детей с хронической персистирующей герпесвирусной инфекцией, не определены показания для биопсии головного мозга, не разработан комплекс многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Цель исследования. Определить клинико-лабораторные детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей путем оценки клинико-этиологических, нейрофизиологических, нейровизуализационных, иммунных, патобиохимических, морфологических, генетических данных для разработки комплекса многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики.

Задачи исследования

1. Изучить клинические проявления диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей в динамике заболевания
2. Представить этиологический спектр инфекционных возбудителей у больных энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом и оценить значение выявленных вирусов в развитии заболевания
3. Охарактеризовать системный и локальный иммунный ответ при энцефалитах, диссеминированных энцефаломиелитах и рассеянном склерозе в зависимости от этиологического спектра герпесвирусов
4. Провести сравнительный анализ данных магнитно-резонансной томографии у детей с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом в динамике заболевания, а также в зависимости от характера течения
5. Оценить дифференциально-диагностическое и прогностическое значение вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции у детей с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом

6. Представить сравнительный анализ проницаемости гематоэнцефалического барьера и состояния интраклеточного синтеза иммуноглобулина G при энцефалитах, диссеминированных энцефаломиелитах и рассеянном склерозе у детей

7. Уточнить значение сосудистого фактора в патогенезе воспалительных демиелинизирующих заболеваний у детей

8. Изучить структурные изменения головного мозга ребенка, больного рассеянным склерозом, путем морфологического исследования биоптата головного мозга

9. Изучить мутации в гене TNFRSF13B и в гене, кодирующем белки Toll-подобного рецептора 3, у детей длительно и часто болеющих, в том числе, с органическим поражением центральной нервной системы, имеющих хроническую вирусную инфекцию.

10. Разработать комплекс многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей.

Научная новизна. Впервые наукометрический анализ доказательных исследований по определению клинических, инструментальных и лабораторных детерминант дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей позволил получить надежные доказательства в поддержку их дифференциально-диагностической персонализированной значимости.

Впервые доказана высокая диагностическая значимость транскраниальной магнитной стимуляции и мультимодальных вызванных потенциалов и уточнено их значение в диагностике и прогнозировании характера течения энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза. Выявлены нейрофизиологические параметры с высокой предсказательной способностью трансформации диссеминированного энцефаломиелита в рассеянный склероз, прогнозирования неблагоприятного течения рассеянного склероза и энцефалитов.

Впервые научно обоснована в диагностически трудных случаях органического поражения нервной системы целесообразность проведения биопсии головного мозга с исследованием биопсийного материала с помощью широкой панели современных морфологических, иммуноморфологических и этиологических методов.

Впервые установлено, что при воспалительно-демиелинизирующих заболеваниях нервной системы иммунопатогенез определяется спектром герпесвирусов. Доказано, что прогностически неблагоприятными ассоциациями при энцефалитах являются сочетания вируса варицелла зостер и вируса герпеса человека 6 типа, при диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе – вируса Эпштейна-Барр и вируса герпеса человека 6 типа.

Впервые доказано значение повреждения эндотелия сосудов, ассоциированных с хронической сочетанной герпесвирусной инфекцией, в патогенезе воспалительно-демиелини-

зирующих заболеваний нервной системы. Определен характер морфологических изменений мозговой ткани при рассеянном склерозе у детей.

Впервые выявлена локальная персистенция герпесвирусов в эндотелии микроциркуляторного русла головного мозга и клеточных элементах микроглии, высказана гипотеза о возможной взаимосвязи хронической эндотелиальной дисфункции, демиелинизации и прогрессирования заболевания.

Впервые представлено научное обоснование для генетического обследования пациентов с органическим поражением центральной нервной системы при наличии хронической персистирующей герпесвирусной инфекции, ассоциированной с неблагоприятным течением органического поражения головного мозга, на предмет поиска мутации в генах TNFRSF13B и Toll-подобного рецептора 3.

Впервые разработана методология персонализированного подхода к дифференциальной диагностике энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей с помощью комплекса многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики в зависимости от индивидуальных клинических, инструментальных и лабораторных показателей, позволяющая с высокой диагностической способностью (87-100%) проводить дифференциальную диагностику как в амбулаторно-поликлинических учреждениях, так и в условиях различных профильных стационаров.

Теоретическая и практическая значимость исследования. На основании определения клинико-патогенетических детерминант при энцефалитах, диссеминированных энцефаломиелитах и рассеянном склерозе у детей, разработан комплекс многофакторных математико-статистических моделей их поэтапной дифференциальной диагностики, позволяющий с высокой диагностической способностью (87-100%) проводить персонализированную дифференциальную диагностику как в амбулаторно-поликлинических учреждениях, так и в условиях различных профильных стационаров, что имеет социальное значение. Научно обоснована целесообразность стереотаксической биопсии головного мозга в диагностически трудных случаях органического поражения ЦНС. Представлено научное обоснование для генетического обследования пациентов длительно и часто болеющих, в том числе, с органическим поражением центральной нервной системы, имеющих хроническую вирусную инфекцию, на предмет поиска мутации в гене TNFRSF13B и в гене, кодирующем белки Toll-подобного рецептора 3, что способствует своевременному формированию тактики ведения пациентов.

Методология и методы исследования. В диссертационной работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Работа выполнена в дизайне сравни-

тельного открытого исследования с использованием фундаментальных, клинических, инструментальных, лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, серологических, нейрофизиологических, нейровизуализационных, иммунологических, патобиохимических, морфологических, статистических методов. Статистический анализ первичных данных проведен с помощью описательной, сравнительной параметрической, непараметрической и многофакторной статистики. Для определения основных детерминант, обеспечивших построение статистически значимых с высокой классификационной способностью моделей дифференциальной диагностики органических поражений центральной нервной системы, использован дискриминантный анализ.

Положения, выносимые на защиту

В патогенезе воспалительно-демиелинизирующих заболеваний нервной системы у детей лежат комплексные механизмы, среди которых приоритетное значение имеет повреждение эндотелия сосудов, ассоциированное с хронической сочетанной герпесвирусной инфекцией.

Характер течения воспалительных заболеваний центральной нервной системы у детей определяется спектром выявляемых вирусных агентов, среди которых ведущее значение в формировании неблагоприятного течения как энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов, так и рассеянного склероза имеют хронические персистирующие сочетанные герпесвирусные инфекции, такие как вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса человека 6 типа. Своевременная диагностика причинно значимой герпесвирусной инфекции позволяет провести коррекцию тактики комплексного ведения, что оптимизирует исходы.

Исследование транскраниальной магнитной стимуляции и мультимодальных вызванных потенциалов головного мозга у детей с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом с учетом показателей проводимости и амплитудных параметров ответов позволяет определять характер, тяжесть поражения головного мозга, выявлять субклинические нарушения функции центральной нервной системы, проводить мониторинг восстановительных процессов и прогнозировать исходы заболевания.

Дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированного энцефаломиелита и рассеянного склероза с помощью комплекса многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики, основанная на пошаговом отборе наиболее значимых клиничко-лабораторных признаков, имеет диагностическую способность и чувствительность более 91% вне зависимости от этапа оказания медицинской помощи.

Степень достоверности и апробации результатов. Достоверность полученных результатов обеспечена репрезентативным объемом выборок пациентов, обследованных современными высокоинформативными, валидными и однозначно интерпретируемыми методами, использованием надежных методов сбора, обработки и анализа первичной документации,

применением адекватных статистических методов оценки научных данных, полученных в ходе исследования. Исследования являются репрезентативными, о чем свидетельствуют представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации аргументированы результатами выполненных исследований и их адекватной статистической обработкой.

Результаты исследований и основные положения работы были доложены и обсуждены на международных, национальных конгрессах, симпозиумах, ежегодных научно-практических конференциях: Балтийском конгрессе по детской неврологии, СПб, 2013-2018 г.; Ежегодном конгрессе неврологов и нейрохирургов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа РФ с международным участием «Инновации в клинической неврологии», СПб, 2013-2018 г.; Всемирном Конгрессе Неврологов WCN (Вена, 2013; Сантьяго, 2015; Киото, 2017); Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», СПб, 2013-2017 г.г.; Российском конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (СПб, 2013-2018 г.); 13th International Child Neurology Congress (ICNC), Brazil, Iguazu Falls, 2014; 8 Российской конференции «Нейроиммунопатология», Москва, 2014; Всероссийской научно-практической конференции «Герпесвирусные инфекции. Проблемы и перспективы терапии», СПб, 2015 г.; 11th European Paediatric Neurology Society Congress (Вена, 2015); V International symposium «Interaction of the nervous and immune systems in health and disease», СПб, 2015 г.; VII Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы – единство и многообразие», Новосибирск, 2015; II конгрессе Российского комитета исследователей рассеянного склероза «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Вопросы патогенеза, диагностики и терапии», Ярославль, 2015; V International symposium “Interaction of the nervous and immune systems in health and disease”, СПб, 2015; Международной (русскоязычной) неврологической Школе в Судаке «Инновации в клинической неврологии», Судак, 2015-2018 г.; Научно-практической конференции «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация», СПб, 2016-2017 г.; Всероссийской научно-практической конференции «Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы. Редкие и атипичные формы», Ярославль, 2017 г.; European Congress of clinical Neurophysiology ECCN, Будапешт, 2017 г.; Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз», СПб, 2015-2017г.г.; Научно-практической конференции «Диагностическая и терапевтическая магнитная стимуляция», СПб, 2017г.; V Всероссийском форуме «Наши дети. Здоровье детей и факторы его формирующие», СПб, 2017г.; Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва, 2017, 2018 г.; IX научно-практической конференции «Актуальные вопросы

неврологии», СПб, 2017 г.; XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 2018 г.; Конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны», СПб, 2018; «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», СПб, 2018.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 38 печатных работ, в том числе 32 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. В ходе выполнения работы получено 4 патента на изобретение, в том числе 1 международный Евразийский, 3 – Российских.

Внедрение результатов исследований в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность клиники ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», СПбГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», в БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная больница МЗ УР, г. Ижевск, ГБУЗ «Городская детская больница №1 г. Казань МЗ Республики Татарстан, ФГБУЗ клиническая больница №8 ФМБА России, г. Обнинск, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина», Ленинградская область г. Гатчина ООО «Стомамедсервис», Севастопольская городская больница № 6, Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения Детская городская клиническая больница №8, г. Челябинск, ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы». Получено 24 акта внедрения.

Основные положения диссертационного исследования используются в лекциях, семинарах и практических занятиях на кафедре инфекционных заболеваний у детей ФП И ДПО и кафедре психоневрологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором лично выполнена постановка цели и задач исследования, наукометрический анализ и определение клинико-лабораторных детерминант дифференциальной диагностики, оценка диагностической значимости разработанной модели поэтапной дифференциальной диагностики различных воспалительных заболеваний ЦНС у детей. Автором проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования. Автор лично осуществляла курирование большинства пациентов (80%), сбор, статистическую обработку и анализ клинической информации и результатов дополнительных методов исследования, полученных в ходе обследования больных (доля участия – 100%). Автором лично подготовлены заявочные

материалы на изобретения, на которые получены патенты, в том числе один международный. Автором лично составлена электронная база данных полученных результатов, проведен их статистический анализ и обобщение данных, написание текста диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором лично осуществлялось внедрение результатов исследования в профильные медицинские учреждения.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 459 страницах текста компьютерного набора, состоит из введения, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 331 источника, в том числе 130 отечественных и 201 зарубежных авторов, 27 приложений. Текст иллюстрирован 69 таблицами, 87 рисунками и 27 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных и методов исследования

Под наблюдением находилось 300 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, из них 120 детей с ЭФ, с ДЭМ - 100 пациентов, с РС - 80 больных, поступивших в ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России за период 2013-2017 гг. Наблюдение за пациентами проводилось при госпитализации в стационар в остром периоде и/или при обострении заболевания, а также при амбулаторном наблюдении пациентов в амбулаторно-поликлиническом центре ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266.

Диагностика ЭФ основывалась на наличии общеинфекционных, общемозговых и очаговых неврологических симптомов и установлении роли инфекционных возбудителей в их развитии. Средний возраст детей с ЭФ составил $4,2 \pm 1,5$ лет. В зависимости от длительности нарастания неврологической симптоматики, среди пациентов с ЭФ и ДЭМ диагностировалось острое течение, при котором имело место нарастание симптомов в течение 3-14 дней с полным обратным регрессом в течение 1-2 месяцев; затяжное течение, при котором отмечались повторные рецидивы или непрерывное прогрессирование длительностью от 2-х недель до 6 месяцев с обратным частичным или полным регрессом в течение 6 - 12 месяцев; хроническое течение, при котором были повторные рецидивы или непрерывное прогрессирование длительностью более 6 месяцев с обратным частичным или полным регрессом в течение 1-3 лет на фоне терапии. Острое течение ЭФ имело место в 76,7% случаев ($n=92$), затяжное течение у 17,5% детей ($n=21$), хроническое течение у 5,8% пациентов ($n=7$).

В диагностике ДЭМ учитывались международные критерии (Krupp et al., 2013). Средний возраст детей с ДЭМ составил $9,7 \pm 1,1$ лет. Острое течение ДЭМ имело место в 57% случаев ($n=57$), затяжное течение у 20,0% детей ($n=20$), хроническое течение у 23,0% пациентов ($n=23$), причем у 7-и пациентов (7,0%) с хроническим течением ДЭМ имел место исход в РС. Высокий процент неблагоприятного исхода ДЭМ обусловлен тем, что в ДНКЦИБ госпитализировались «трудные» пациенты со всех территорий РФ, имевших анамнез болезни от 1 до 5-и лет.

Диагностика РС проводилась на основании международных критериев McDonald, 2005/2010 г. с дополнениями McDonald, 2017 г. и учитывались международные критерии диагностики РС у детей, 2013 г. (Krupp et al., 2013). Средний возраст детей с РС составил $13,5 \pm 1,9$ лет. Следует отметить, что в 90,0% случаев ($n=72$) наблюдался РППС, а у 10,0% имели место прогрессирующие типы течения (ВППС и РППС). РППС характеризовалось отсутствием в 52,7% случаев или минимальным прогрессированием болезни (не более 0,5 балла EDSS за 1 год) в 47,3%, тогда как прогрессирующие типы течения имели более значимое нарастание дефицита как после каждого обострения, так и за год (более 1,0 балла / год). При этом при РППС нарастание дефицита отмечалось с первых эпизодов болезни, при ВППС после периода рецидивирующе-ремиттирующего течения продолжительностью 1-2 года.

Исследование цитокинового статуса: интерлейкинов (ИЛ) -ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерфероны (ИФН- γ , ИФН- α) в крови и ЦСЖ, полученной при первой люмбальной пункции, проведено у 136 пациентов, из них детей с ЭФ было 23 человека, ДЭМ – 38, РППС – 50, группа контроля - 25 человек, в которую вошли дети без поражения ЦНС. Анализ содержания цитокинов проводился в каждой подгруппе в зависимости от этиологии воспалительного поражения ЦНС как при моно-, так и при сочетанной инфекции, среди которой были выделены пациенты, у которых причинно-значимым фактором были ВЭБ+ВГЧ6 (ЭФ- $n=8$; ДЭМ- $n=9$; РППС- $n=25$).

Исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера и индекса интраклеточного синтеза иммуноглобулинов проведено у 56 детей в возрасте от 10 до 17 лет, из них у 14-и диагностирован ЭФ (12 - в стадии обострения, 2 – в стадии ремиссии), у 14 - ДЭМ (11 человек в стадии обострения, 3 человека - в стадии ремиссии), у 28 детей - РС (19 детей в стадии обострения, 9 - в стадии ремиссии) и 16-и пациентов контрольной группы. Это были дети с острой респираторной вирусной инфекцией, синдром менингизма.

Уточнение сосудистого фактора в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС проведено у 57 детей в возрасте от 5 до 17 лет, из них с ДЭМ 37 пациентов, РС – 20 больных.

С целью уточнения диагностических и прогностических возможностей мультимодальных ВП и ТКМС у детей с ЭФ, ДЭМ и РС всего обследовано 200 детей, из них 50 детей с РС, средний возраст $14 \pm 3,7$ лет, 50 детей с ДЭМ, средний возраст $14 \pm 3,5$ лет, 50 детей с ЭФ, средний возраст $12 \pm 2,2$ лет и 50 детей группы контроля (здоровые дети аналогичного возраста),

средний возраст $14 \pm 3,1$ лет. Полная нейрофизиологическая диагностика проводилась в период госпитализации в ДНКЦИБ в течение 30-45 дней от момента появления первых симптомов поражения ЦНС.

Для изучения особенностей поражения ЦНС при ЭФ, ДЭМ и РС проведено исследование аутопатов головного мозга 4х пациентов, из них у 2-х пациентов, наблюдавшихся с неуточненным диагнозом: ЭФ? ДЭМ? Гистиоцитоз?. Объемное образование головного мозга? - постмортально, а также у 2-х детей с неуточненным диагнозом: ЭФ? ДЭМ? РС? - прижизненно исследована ткань головного мозга, полученная при диагностической стереотаксической биопсии.

Клинический мониторинг. Комплексное клиничко-неврологическое обследование всех пациентов проводилось с момента госпитализации больных в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с последующим ежедневным динамическим осмотром в стационаре в течение всего периода госпитализации и катamnестическом наблюдении в течение 3-5-и лет. Мониторинг детей с РС включал балльную оценку неврологического статуса по шкале повреждений функциональных систем по Дж.Куртцке (1983) и шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) в баллах.

Методы этиологической диагностики. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась всерная этиологическая верификация инфекционных возбудителей в крови и ЦСЖ. Диагностика герпесвирусных инфекций, таких как ВПГ 1,2 типа, ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ, ВВЗ, осуществлялась с применением прямых (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени) и непрямых (ИФА, иммуноблот, иммуноцитохимия) диагностических тестов в лабораториях ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Обнаружение возбудителя в ЦСЖ являлось основанием для подтверждения его этиологического значения в развитии органического поражения ЦНС при ЭФ, ДЭМ и РС. Для уточнения давности и активности инфекционного процесса определяли индекс авидности IgG антител и коэффициент позитивности (Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В., 2013).

Иммуноцитоморфометрические методы включали иммуноцитохимическое исследование лейкоцитарной взвеси и клеток ЦСЖ на герпес-вирусы с использованием моноклональных мышиных антител к pp65 ЦМВ (Novocastra Lab., Великобритания, в разведении 1/200), к белку LMP ВЭБ (Thermo, США, в разведении 1/50), к ВВЗ (Novocastra Lab., Великобритания, в разведении 1/50), к ВГЧ- 6 типа (Chemicon, США, в разведении 1/50), поликлональных кроличьих антител к ВПГ (DBS, США, RTU) и полимерной иммуногисто-химической системы LabVision Quanto (Thermo, USA) в соответствии с рекомендациями производителей реагентов. По показаниям проводилось определение специфических антител Ig M, G в сыворотке крови к *Borrelia burgdorferi* s.l., *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Toxoplasma gondii* методом ИФА. Также по показаниям

проводилась ПЦР и ПЦР в режиме реального времени с исследованием крови и ЦСЖ на вирус клещевого энцефалита, парвовирус В19, энтеровирусы, вирус гриппа, парагриппа, аденовирус.

Молекулярно-генетическое исследование. Данный раздел работы был поддержан грантом РФФИ 15-15-00079. В рамках проекта было проведено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК 112 пациентов, имеющих частые респираторные заболевания (более 6 эпизодов в год у дошкольников и более 4 эпизодов в год у школьников), протекающих длительно и в осложненной форме, имеющих хроническую герпесвирусную инфекцию, из них 16 детей с затяжным и хроническим течением ЭФ и один с повторными фебрильными судорогами. Проводилось комплексное клинико-анамнестическое и лабораторное обследование этих пациентов. Высокопроизводительное мультигенное секвенирование осуществлялось на приборе MiSeq (Illumina, США). Таргетное обогащение по последовательностям 302 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов, проводилось посредством набора SeqCapEZ System (Roche). Среднее покрытие составило 70-90X, а глубина прочтения была достаточной в 98,8% исследованных регионов. Проводилась биоинформатическая обработка данных. При отборе потенциально патогенных вариантов учитывались следующие параметры: качество секвенирования, тип мутации, популяционная частота варианта в доступных базах данных (не более 3%), наличие сведений о патогенности в литературе или базах данных, а также данные *in silico* предиктивных программ (Polyphen-2, SIFT, MutationTaster и т.д.).

Биохимические и иммунологические методы. Лабораторные методы включали стандартные исследования ЦСЖ (общий белок, цитоз), определение концентраций альбумина и иммуноглобулина G в ЦСЖ и сыворотке крови с последующим расчетом белковых индексов (альбуминового, иммуноглобулинового, индекса интратекального синтеза иммуноглобулина G). Концентрацию IgG в ЦСЖ и сыворотке крови, альбумина в ЦСЖ определяли методом количественной иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе CLIMA 15 (Испания) с использованием тест-систем фирмы Sentinel (Италия). Концентрацию альбумина в сыворотке крови определяли унифицированным методом с бромкрезоловым зеленым на биохимическом автоматическом анализаторе ARCHИТЕКТ С8000 (ABBOTT, США) с использованием тест-систем того же производителя. Альбуминовый и иммуноглобулиновый индексы (отношение содержания каждого из белков в ЦСЖ к содержанию того же белка в сыворотке крови, умноженному на 10^3) и индекс интратекального синтеза иммуноглобулинов (отношение иммуноглобулинового индекса к альбуминовому индексу) сравнивали с аналогичными показателями в контрольной группе.

С целью диагностики повреждения эндотелия сосудистой стенки у всех пациентов в сыворотке крови определяли циркулирующие десквамированные эндотелиоциты (ДЦЭЦ) и Д-димер при

поступлении, на 30 сутки и через 3 и 6 месяцев. Определение количества ДЦЭЦ в сыворотке крови проводили по методу Hladovic J. (1978), в модификации Петрищева Н.Н. и соавт. (1999) (Hladovec J., 1978; Петрищев Н. Н., Беркович О. А., Власов Т. Д., 2001) Содержание Д-димера определяли методом латексной агглютинации с использованием тест-систем «D-Dimer Test» компании Ф. Хоффман Ля-Рош (Швейцария) на иммунохимическом экспресс анализаторе Кардиак Ридер (Cardiac Reader), производитель Roche Diagnostics (Швейцария). Исследование Д-димера и ДЦЭЦ проводилось в лаборатории гемостазиологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. В норме количество эндотелиальных клеток в плазме крови составляет от 2 до 4 кл/мкл (Hladovec J., 1978). При значениях количества эндотелиоцитов от 6 до 10 клеток повреждение стенок сосудов расценивается как умеренное, от 11 до 25 - как выраженное. В норме показатели Д-димера составляют менее 550 мкг/мл. Повышение 550-3000 мкг/мл указывает на умеренную, а выше 3000 мкг/мл – на выраженную гиперкоагуляцию.

Иммунологические исследования проводились в лаборатории отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и включали определение содержания следующих цитокинов - ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- α , ИФН- γ в крови и ЦСЖ. Уровень провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и интерферонов определялся методом твердофазного ИФА с помощью тест-систем «Цитокин» (Россия) на иммуноферментном анализаторе «Sunrise» (ТЕСАН, Австрия). Исследовалось содержание IgM и G к основному белку миелина в крови с использованием диагностикума «Навина» (Москва). Для определения уровня Ig к основному белку миелина в образце рассчитывали соотношение оптической плотности образца и оптической плотности отрицательного контроля, полученный коэффициент измерялся в условных единицах (у.е.) и он был ≤ 1 для сывороток здоровых лиц. В ЦСЖ определялось количественное содержание основного белка миелина методом ИФА с использованием тест-системы Beckman Coulter Company (США).

Всем детям проводился комплексный тест диагностики РС с исследованием наличия олигоклональных полос IgG в сыворотке крови и ЦСЖ, исследование уровня свободных каппа и лямбда-цепей иммуноглобулинов, использовалась парная проба ЦСЖ и венозной крови, исследование проводилось методом изоэлектро-фокусирующего электрофореза с иммуноблотингом. Определялся уровень основного белка миелина (ОБМ) в ЦСЖ при помощи иммуноферментного анализа в период ремиссии и обострения. Всем детям с клиникой ретробульбарного неврита дополнительно определялись аутоантитела к аквапорино-4 в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции. Исследования проводились на базе лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Первого СПбГМУ им. академика И.П. Павлова на стандартном оборудовании согласно инструкции производителя.

Морфологические методы исследования. Морфологический материал исследовался в лаборатории тканевых и патоморфологических методов диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Для гистологического исследования использовали серийные парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином. Иммуногистохимические исследования включали определение экспрессии в ткани головного мозга CD3, CD4, CD8, CD20, маркирующих Т- и В-лимфоциты, CD68, маркирующего перитциты, моноциты и клетки микроглии, CD163, маркирующего все циркулирующие моноциты, CD31, маркирующего клетки эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, GFAP (glial fibrillary acidic protein), маркирующего клетки астроцитарной глии, основного белка миелина, маркирующего миелин и характеризующий состояние миелиновых волокон, CNPase (cyclic nucleotide phosphodiesterase), экспрессирующейся в олигодендроцитах, Caspase3, маркирующей клетки, находящиеся в состоянии апоптоза, а также экспрессии Ki67 клетками для определения выраженности их пролиферативной активности. Учет результатов иммуногистохимического исследования осуществлялся в проходящем свете с использованием светового микроскопа при суммарном увеличении x400. В 2-х наблюдениях с целью визуализации и локализации специфической экспрессии, выполнена конфокальная микроскопия парафиновых срезов образцов ткани головного мозга, предварительно обработанных FITC-конъюгированными антителами к ВПГ 1 типа (Герпес-Скан, Россия) и ВЭБ с последующей инкубацией с синькой Эванса и использованием сканирующего конфокального микроскопа LSM880 (Karl Zeiss, Германия).

Методы нейровизуализационной диагностики. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и/или спинного мозга выполнялась всем детям с очаговыми нарушениями в неврологическом статусе при поступлении в стационар, а в последующем - в зависимости от динамики нейроструктурных изменений повторно через 3, 6, 12 месяцев, а далее - при необходимости до стабилизации или полного регресса изменений. МРТ проводилась на сверхвысокопольных томографах 1,5 и 3 Тесла на базах: ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (на томографе Signa Infinity Echo-Speed, фирмы General Electric), Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (на томографе Achiva, фирмы Philips), Российско-финского медицинского холдинга «АВА-ПЕТЕР-Скандинавия» (на томографе Signa Infinity Echo-Speed, фирмы General Electric). На стандартных срезах в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях оценивалась структура паренхимы полушарий мозга, ствола и подкорковых образований, спинного мозга. Программа нейровизуализационного обследования включала методики следующих импульсных последовательностей: T1 и T2-взвешенных изображений в трех плоскостях, FLAIR и DWI (диффузионно-взвешенного изображения). При проведении DWI оценивали измеряемый коэффициент диффузии. 15-и пациентам была проведена МРТ-трактография (DTI). Всем больным проводилось контрастное

усиление изображения с использованием препаратов омнискан или магневист в дозе 0,2 мг/кг вводимого внутривенно. 14 детям проводилась одновоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия (^1H МР-спектроскопия), выполненная на высокопольном аппарате (1,5 Тесла, Magnetom Vision). Трём пациентам с хроническим течением проводилась позитронно-эмиссионная томография головного мозга на томографе фирмы «Scanditronix» РС2048-15В с (^{18}F)-2-фтор-2-дизокси-D-глюкозой на базе Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН по стандартной методике.

Методы нейрофизиологической диагностики. С целью изучения функционального состояния ЦНС проводилось исследование мультимодальных вызванных потенциалов таких, как акустические коротколатентные стволовые (АСВП), когнитивные ВП Р300, зрительные ВП на реверсивный шахматный паттерн, коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) по стандартной методике (Гнездицкий В.В., 2011) на 4-х канальном электромиографе «Нейро-МВП» фирмы «Нейрософт» (Россия). При анализе акустических стволовых вызванных потенциалов рассчитывались межпиковые интервалы I-V, I-III, III-V, отражающие скорость проведения импульса по стволовым структурам мозга. При анализе ЗВП учитывались амплитуда и латентность зрительного коркового потенциала Р100. При исследовании когнитивных ВП Р300 на слуховой стимул использовалась стандартная стимуляция в ситуации случайно возникающего события и усреднение активности на редкие (значимые стимулы) и частые (незначимые стимулы) события. Оценивалась амплитуда Р300 (N2-Р3, мкВ) и латентность Р300 (мс). Исследование коротколатентных ССВП проводилось при чрескожной электрической стимуляции срединного нерва на уровне запястья (ССВП n. medianus) и большеберцового нерва (ССВП n. tibialis) на уровне медиальной лодыжки. Для анализа учитывались потенциалы N13 (потенциал шейного утолщения), N20 (потенциал нейронов корковых проекционных зон руки), N22 (потенциал поясничного утолщения), Р37 (корковый потенциал проекционных зон стопы), рассчитывался межпиковый интервал N13-N20 и N22-Р37, показывающие скорость проведения импульса по центральным афферентным проводникам, или время центрального сенсорного проведения (ВЦСП).

Для оценки функциональных свойств мотонейронов головного мозга и проводящих свойств пирамидных трактов головного и спинного мозга проводилась транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) согласно общепринятым стандартным процедурам (Войтенков В.Б. с соавт., 2015). Использовался транскраниальный магнитный стимулятор Нейро-МСД (фирма «Нейрософт», Россия), стандартный кольцевой койл 90 мм в диаметре. Для регистрации применялся миограф Нейро-МВП 4 (фирма «Нейрософт», Россия), чашечковые поверхностные электроды. Регистрировались вызванные моторные ответы (ВМО) с рук (m. abductor pollicis brevis) и ног (m. abductor hallucis). Рассчитывались и анализировались

корковый ВМО, время центрального моторного проведения (ВЦМП) при исследовании мышц рук и ног. ТКМС и мультимодальные ВП исследовались с двух сторон. Полученные результаты сравнивались между группами.

Математико-статистические методы обработки данных. Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием персонального компьютера и табличного редактора Excel из состава офисного приложения Windows. Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью модулей "Анализ данных" и "Мастер диаграмм" табличного редактора Excel, а также модулей Basic Statistics / Tables (Базовые статистики и таблицы) и ANOVA (дисперсионный анализ) пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, США). Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического метода оценки гипотез критерия t-Стьюдента (Урбах В.Ю., 1975; Юнкеров В.И., 2000; Григорьев С.Г., 2003). Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью параметрического коэффициента корреляции r Пирсона и непараметрических критериев χ^2 -Пирсона. Оценка степени влияния качественных факторов, отградуированных на 3-ех и более уровнях, на количественный признак-отклик проводилась с помощью однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа, алгоритм которого обеспечивает расчет средних значений количественного признака-отклика для различных уровней факторов и их взаимодействия. Результат решения представлен в табличном и графическом виде с указанием 95%-х доверительных интервалов и оценки значимости различия этих средних значений параметра для различных уровней факторов по критерию Фишера. Выявление статистически значимых детерминант дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС и расчет математико-статистических моделей прогноза изучаемых поражений ЦНС осуществлялся с помощью дискриминантного анализа (Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В., 2011). Анализ диагностической значимости вызванных потенциалов (ВП) и вызванного моторного ответа (ВМО) проводился с использованием ROC-анализа пакета программ MedCalc 15.2.2 (MedCalc Software, Бельгия). Оценивались величины площадей под ROC-кривыми (AUROC), значения чувствительности и специфичности. Учитывались модели с хорошей (при AUROC 0,7–0,8) и очень хорошей (при AUROC > 0,8) предсказательной способностью при оптимальных уровнях чувствительности и специфичности (Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., 2016).

Результаты собственных исследований

Клинико-лабораторные аспекты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей

При оценке возрастной структуры детей в 3-х группах выявлено, что ЭФ в 71,1% случаев наблюдались у детей до 6 лет, тогда как ДЭМ - в 82,7% у детей в возрасте от 4 до 15 лет. При РС в 72,5% случаев возраст детей был старше 13 лет. Средний возраст детей с ЭФ составил $4,2 \pm 1,5$ лет, с ДЭМ - $9,7 \pm 1,1$ лет, а пациентов с РС - $13,5 \pm 1,9$ лет. При сравнительном анализе возрастной структуры больных с ЭФ, ДЭМ и РС в зависимости от характера течения, выявлено, что на фоне преобладания острого и затяжного течения ЭФ во всех возрастных группах, хроническое течение имело место как у детей раннего возраста (4 из 7 человек), переносивших анэнцефалиты врожденного генеза, так и у подростков (3 человека) (таблица 1). Тогда как при ДЭМ наряду с высокой частотой острого течения во всех возрастных группах, затяжное течение превалировало в возрасте 4-12 лет (70%), а хроническое – у детей 13-17 лет (67,9%). В отличие от ЭФ и ДЭМ, рассеянный склероз не встречался у детей до 10 лет, а неблагоприятные типы течения имели место у пациентов в возрасте 13-17 лет. Полученные результаты свидетельствуют о том, что одним из дифференциально-диагностических паттернов ЭФ, ДЭМ и РС является возраст пациентов.

При оценке гендерных различий выявлено, что ЭФ и ДЭМ чаще встречаются у мальчиков, которые составили $\sim 2/3$ всех случаев, тогда как при РС - девочки. Острое начало заболевания с быстрым прогрессированием общемозговых и/или очаговых симптомов в течение 1-4 суток было более характерно для ЭФ, а также отмечалось в 56% случаев и при ДЭМ. Тогда как при РС чаще отмечалось постепенное развитие клинической картины, в течение нескольких дней, а иногда и недель. Также при РС в 56,3% случаев неврологические симптомы (головокружение и атаксия, нарушение зрения на один глаз, расстройства чувствительности по гемитипу) наблюдались у детей в течение нескольких месяцев – до двух лет, и в 80% ($n=64$) регрессировали при отсутствии какого-либо лечения. При анализе амбулаторных карт и сборе анамнестических данных о перенесенных инфекционных заболеваниях у детей с ЭФ, ДЭМ и РС, установлено, что наиболее частой оказалась ветряная оспа (50,8%, 88%, 86,2% соответственно).

Синдром инфекционного мононуклеоза наблюдался при ДЭМ и РС в 91,9% случаев ($n=57$) за 1-3 года до развития неврологических симптомов, реже – за 4 и более лет. В ходе анализа клинической симптоматики выявлено, что у детей с ЭФ, в отличие от ДЭМ, чаще встречалось нарушение сознания с угнетением до уровня сопора-комы (87,5% против 26%) и наблюдались эпилептические приступы (77,5% против 24%).

Среди очаговой неврологической симптоматики пирамидные и мозжечковые симптомы оказались доминирующими у пациентов трех групп. Однако при РС, по сравнению с ЭФ, чаще встречались рефлекторные пирамидные нарушения (анизорефлексия, клonusy), чем парезы (38,8% против 9,2%)

Таблица 1.- Возрастная структура больных с ЭФ, ДЭМ и РС в зависимости от характера течения (n/%)

Возраст	Течение	до 1 г	1-3л	4-6л	7-9л	10-12л	13-15л	16-17л
ЭФ, n=120	острое ¹ n=92/76,7	19/ 20,7*	22/ 23,9*	30/ 32,6	4/ 4,3	6/ 6,5*	5/ 5,4	6/ 6,5*
	затяжное ² n=21/17,5	1/4,8	2/9,5**	7/ 33,3	0	3/14,3	1/4,8	7/ 33,3
	хроническое ³ n=7/5,8	3/ 42,9	1/ 14,3	0	0	0	1/14,3***	2/ 28,6***
ДЭМ, n=100	острое ¹ n=57/57	0	4/7,0*	15/ 26,3	18/ 31,6	14/24,6	4/7,0*	2/3,5
	затяжное ² n=20/20	0	3/13	5/25	5/25**	4/20	2/10**	1/5**
	хроническое ³ n=23/23	0	3/13***	0	2/8,7***	1/4,3	11/ 47,8	6/ 20,1
РС ³ , n=80	РПРС n=72/90	0	0	0	0	26/36,1	44/61,1	2/2,8
	ВПРС n=5/6,3	0	0	0	0	0	0	5/100
	РПРС n=3/3,7	0	0	0	0	0	2/66,7	1/ 33,3

Примечание: *-достоверные различия между p1 и p2<0,05, ** достоверные различия между p2 и p3<0,05, *** достоверные различия между p1 и p3 <0,05

Благодаря проведенному исследованию и обобщению данных по дифференциально-диагностической характеристике клинических симптомов при ЭФ, ДЭМ и РС в зависимости от характера течения выявлено, что при остром, затяжном и хроническом течении ЭФ достоверно чаще имело место наличие общеинфекционных, менингеальных симптомов, эпилептических приступов и нарушение сознания в отличие от различного характера течения ДЭМ. Обращает на себя внимание высокая частота когнитивных расстройств при хроническом течении ЭФ и

ДЭМ (42,9% и 65,2%) в отличие от РРРС (20,8%), при котором достоверно чаще отмечались глазодвигательные нарушения (43,1% против 21,7% при ДЭМ, 0 – при ЭФ), ретробульбарный неврит (38,9% против 26,1% при ДЭМ, 0 – при ЭФ) и рефлекторные расстройства (43,1% против 0 при ДЭМ, 14,3% – при ЭФ). Нарушение функции тазовых органов имело место при ЭФ в 5,8% случаев, при ДЭМ – в 16%, а при РС – в 21,3%, с достоверным преобладанием в последнем случае у детей с прогрессирующими типами течения РС (ВПРС – 80%, РПРС – 66,7% против 15,3% – при РРРС). У детей с хроническим течением ЭФ в исходе заболевания имел место неврологический дефицит. Тогда как при ДЭМ острое течение (57% случаев) характеризовалось нарастанием неврологических нарушений в течение 3-17 ($8,1 \pm 6,0$) суток, периодом стабилизации в течение 10-14 дней и регрессом симптомов от 1,5 до 2,5 месяцев. Отличалось монофазным течением с регрессом очаговых симптомов у всех пациентов в течение трех месяцев. Затяжное течение ДЭМ характеризовалось более продолжительным периодом нарастания симптомов от 2 недель до 3-4 месяцев (в среднем $3,1 \pm 0,5$ месяца), как правило, имеющим волнообразный или мультифазный характер, а также более длительным периодом регресса симптомов, в среднем составил $6,8 \pm 1,2$ месяца. В исходе затяжного течения ДЭМ в 75% случаев имел место стойкий резидуальный дефицит. При хроническом течении ДЭМ во всех случаях наблюдалось мультифазное или волнообразное течение демиелинизирующего процесса с развитием обострений. В исходе хронического течения ДЭМ у 69,6% больных отмечалась стабилизация и регресс заболевания, тогда как у 7-и пациентов имела место трансформация в РС. В половине случаев трудность дифференциальной диагностики на протяжении 1-1,5 лет и «не типичный» характер течения заболевания для окончательной постановки диагноза потребовал проведения стереотаксической биопсии головного мозга, которая позволила в одном случае подтвердить трансформацию ДЭМ в РС (срок болезни 1 год), в другом - подтвердить ДЭМ, а в третьем выставить диагноз гистиоцитоза. Представленные данные являются научным обоснованием целесообразности применения биопсии головного мозга при воспалительных заболеваниях ЦНС в трудных клинических случаях. При анализе клинических особенностей у пациентов с РС установлено, что в 90% случаев имел место РРРС, тогда как лишь в 6,3% - ВПРС и в 3,7% - РПРС. Продолжительность заболевания детей с неблагоприятными типами течения РС составила более 5 лет. На основании анамнеза течения РС было установлено, что средний возраст дебюта у больных с РРРС составил $12 \pm 0,7$ лет. При анализе частоты встречаемости различных клинических синдромов в зависимости от возраста было выявлено, что у детей от 10 до 12 лет достоверно чаще регистрировался общеинфекционный и болевой синдром, по сравнению с пациентами от 16 до 17 лет, у которых достоверно чаще наблюдались нарушения функции зрительного нерва, чувствительности, тазовые и когнитивные расстройства. При первой госпитализации, 2 тип синтеза (поликлональный в сыворотке крови и олигоклональный в ЦСЖ), наиболее характерный

для РС, был выявлен у 64,7% (n=52) пациентов. Выявление 1 типа синтеза (поликлональный в сыворотке крови и ЦСЖ) у 21,3% (n=17) детей, наблюдалось среди пациентов с недавним дебютом заболевания (не более 1 года) и при небольшом количестве очагов. При повторном исследовании на более поздних сроках у 11 из 17 детей, имевших 1 тип синтеза, был выявлен 2 тип синтеза IgG, что подтверждает изменение характера синтеза в процессе болезни. При ЭФ имел место поликлональный ответ более чем в половине случаев. Тогда как при ДЭМ, наиболее часто встречался 3 тип синтеза IgG с наличием олигоклональных полос в крови (больше) и ЦСЖ (меньше). При анализе ряда лабораторных параметров крови и ЦСЖ у больных ЭФ, ДЭМ и РС было установлено, что содержание ОБМ имело достоверно более высокий уровень при РС, чем при ДЭМ и ЭФ. У детей с ЭФ, повышение ОБМ выше нормы наблюдалось только в 14,2% случаев (n=17). Количество клеток в ЦСЖ также максимально повышалось у детей с ЭФ и ДЭМ, а больные с РС имели наименьший средний показатель плеоцитоза. Это свидетельствовало о более выраженном как системном, так и интратекальном воспалении при ЭФ и ДЭМ, чем при РС.

При проведении сравнительного анализа клинических симптомов у детей в дебюте хронического течения ЭФ, хронического течения ДЭМ с трансформацией в РС и в дебюте РС, установлено, что средний возраст дебюта при ЭФ составил $7 \pm 2,5$ лет, тогда как ДЭМ $14 \pm 1,8$, а РС - $12 \pm 2,1$ года. В дебюте ЭФ в 71,4% случаев определялись общеинфекционные, менингеальные и общемозговые (71,4%, 28,6%, 28,6% соответственно), с развитием эпилептических приступов у 85,7% детей, полисимптомностью неврологической симптоматики у всех пациентов, причем преобладали пирамидные и экстрапирамидные расстройства (100% и 71,4% соответственно). В исходе ЭФ в 41,7% наблюдений имели место когнитивные расстройства. Тогда как для ДЭМ с хроническим течением с последующей трансформацией в РС было характерным развитие заболевания на фоне нормальной температуры (субфебрилитет отмечался лишь у 1 из 7 пациентов), появление полисимптомной неврологической симптоматики (85,7%) на фоне сильной головной боли с нарушением сознания в 71,4% наблюдений (5 из 7), развитием чувствительных расстройств у 71,5% детей, пирамидных, и мозжечковых расстройств, гемигипестезии лица, нарушением функции тазовых органов (57,1%, 85,7%, 42,9%, 42,9% соответственно). В тоже время дебют РС характеризовался клинической диссоциацией, моносимптомностью (45%), причем первыми симптомами были снижение остроты зрения, как правило, проходящей без лечения, транзиторный птоз и диплопия. Среди неврологических проявлений до 72,5% наблюдений имело место расстройства координации и тремора, в 60% - нарушение поверхностной чувствительности, гипо-, гипер- или парестестезии, в 36% - снижение остроты зрения на один глаз, в 37,5% - боли в спине и конечностях. Обращало на себя внимание, что у детей головная боль отмечалась лишь в 13,8% наблюдений и

сопровождалась повышенной утомляемостью и астенией, что служило причинами диагностических ошибок.

В ходе исследования этиологических дифференциально-диагностических паттернов ЭФ, ДЭМ и РС выявлено, что при ЭФ этиологически значимый фактор был установлен в 88,4% (n=106) наблюдений, в том числе в 44,3% (n=49) была диагностирована сочетанная инфекция в виде вирусно-вирусных или вирусно-бактериальных ассоциаций, а у 55,7% (n=59) – моноинфекция. Тогда как при ДЭМ инфекционные агенты были выявлены у 84,0% пациентов (n=84), в том числе у 35,7% (n=30) больных – сочетанная инфекция, а у 64,3% (n=54) – моноинфекция, а при РС в периоде обострения сочетанная инфекция наблюдалась в 58,8% наблюдений (n=47), а моноинфекция – в 26,6% (n=17). Благодаря анализу спектра инфекционных агентов у детей с ЭФ, ДЭМ и РС в зависимости от характера течения, выявлено, что в отличие от острого и затяжного течения ЭФ и ДЭМ, при хроническом течении достоверно чаще имели место три или четыре герпесвирусных сочетания, в числе которых доминировала ассоциация ВЭБ и ВГЧ-6 типа. При ЭФ с хроническим течением она имела место у 5-и из 7-и детей (71,4%), при ДЭМ – у 13 из 23 (56,5%). У детей с РС подобная сочетанная герпесвирусная инфекция выявлена в 59,7% случаев, из них в 25% наблюдений коррелировала с неблагоприятным типом течения РС. При повторном обследовании больных в случаях развития или нарастания неврологической симптоматики, во всех наблюдениях титры специфических IgG увеличивались в 3-4 раза, что подтверждало причинно-значимую роль инфекционного фактора.

Дифференциально-диагностические паттерны нейровизуализационной и нейрофизиологической диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей

В ходе проведенного исследования установлено, что у большинства детей (80%, n=96) с ЭФ при обследовании в остром периоде заболевания очаговые изменения на МРТ выявлялись в T2-взвешенном изображении (ВИ) и FLAIR-импульсной последовательности (ИП), а у 11,7% (n=14) – только на DWI изображениях и отсутствовали на T2-ВИ и FLAIR-ИП. При ДЭМ в 5-и наблюдениях также выявлялись очаги только на DWI при отсутствии на T2-ВИ и FLAIR-ИП. Пациенты с РС все имели очаги в T2-ВИ и FLAIR-ИП и DWI. Количество очагов, их форма, диаметр и локализация имели свои особенности при ЭФ, ДЭМ и РС. Так, локализация очагов при ЭФ преобладала в коре – 61,7%, тогда как при ДЭМ субкортикально – 72% и в базальных ганглиях – 32%, а при РС в мозолистом теле – 75% и перивентрикулярно – 92,5%. Анализ показал, что дифференциально-диагностическими МРТ паттернами ЭФ являлись: наличие 1-3 асимметричных очагов с неровными краями с захватом 1 или нескольких долей, размером более 20 мм в 76,7% наблюдений, наличие локального характера отека с масс-эффектом на прилежащую ткань мозга, накопление контраста в 69,2%. Геморрагическое пропитывание вещества головного мозга имело место у 20,8% пациентов с

ЭФ, вызванными ВПГ и ВЭБ+ ВГЧ-6. У 85% детей при ЭФ очаги локализовались в коре и/или подкорковых ганглиях. В исходе наблюдалось формирование кист (83,3%) и зон глиоза (96,6%) течение 6 месяцев, причем выраженность кистозно-глиозных изменений в исходе ЭФ была связана с ВПГ. Полный регресс всех очагов в течение 6 месяцев имел место в 68,4% случаев. Для ДЭМ характерным было обнаружение 5 и более очагов в 80% наблюдений, размером более 10 мм (90%) – с масс-эффектом у каждого второго ребенка, неправильной формы (71%), асимметричные (85%), накапливающие контраст в 75% случаев. В 62% наблюдений очаги выявлялись в режиме T1-ВИ. При ДЭМ наиболее преобладала как субкортикальная (72%), так и перивентрикулярная (37%) локализация очагов. В половине наблюдений очаги выявлялись в спинном мозге, чаще в области шейных сегментов, а в стволе обнаруживались у 35% пациентов. Полный регресс всех очагов в течение 6 месяцев имел место в 87% наблюдений, зоны глиоза выявлялись у 49% детей, кисты – у 12%. Для РС характерным было обнаружение очагов в 97,5% на T1-ВИ в количестве более 6-и (92,5%), из них в 67,5% наблюдений более 10-и. У 75% детей размер очагов не превышал 10 мм с накоплением контраста в 85%, из них у 30% детей в виде кольца и у 42,5% - полукольца. В 70% наблюдений очаги имели округлую или овальную форму, в 50% определялись «пальцы Доусона». Типичным для РС была локализация очагов в мозолистом теле (75%), перивентрикулярно (92,5%), субкортикально (62,5%) и в мозжечке (62,5%). Обращало на себя внимание, что в 25% наблюдений через 3 месяца и в 50% - через 6 месяцев появление «новых» очагов. Характерной особенностью при РС было отсутствие полного регресса очаговых изменений на МРТ у всех наблюдаемых детей, а также развитие в 60% – через 3 месяца и в 87,5% - через 6 месяцев – внутренней гидроцефалии за счет атрофических изменений.

Благодаря анализу по выявлению дифференциально-диагностических паттернов нейрофизиологической диагностики, установлено, что при исследовании ЗВП на шахматный паттерн среднее значение латентного периода P100 у детей группы контроля составило $99,6 \pm 3,9$ мс, у детей в остром периоде ЭФ $101,6 \pm 4,1$ мс, у детей с ДЭМ $112 \pm 6,8$ мс, у детей с РС $119 \pm 7,5$ мс. Наблюдалось достоверное увеличение латентного периода P100 у детей с ДЭМ и РС ($p < 0,01$), амплитуда N75-P100 достоверно была меньше у детей в группе ЭФ и ДЭМ ($p < 0,01$). На основании исследования ССВП выявлено, что во всех группах пациентов, в отличие от группы контроля, достоверно уменьшалась амплитуда корковых потенциалов нейронов постцентральной извилины зоны ноги (P37-N45) и зоны руки (N20-P25) ($p < 0,01$). Наблюдалось большее уменьшение амплитуды корковых потенциалов у пациентов с ДЭМ. Отличие между ЭФ и ДЭМ было в изменении межпикового интервала. Так, при ЭФ и ДЭМ имело место достоверное увеличение только межпикового интервала N22-P37, а при РС достоверно были увеличены межпиковый интервал N22-P37 и межпиковый интервал N13-P20. В 13% наблюдений в остром периоде ЭФ имело место повышение амплитуд ССВП n. tibialis, что

можно объяснить изменениями функциональной активности корковых нейронов ирритативного характера. Снижение амплитуд корковых потенциалов ССВП n. medianus отмечалось в 36% наблюдений. При оценке гендерных различий выявлено, что ЭФ и ДЭМ чаще встречаются у мальчиков, которые составили $\sim 2/3$ всех случаев, тогда при РС - девочки. Острое начало заболевания с быстрым прогрессированием общемозговых и/или очаговых симптомов в течение 1-4 суток было более характерно для ЭФ, а также отмечалось в 56% наблюдений и при ДЭМ. Тогда как при РС чаще отмечалось постепенное развитие клинической картины, в течение нескольких дней, а иногда и недель. Также при РС в 56,3% случаев неврологические симптомы (головокружение и атаксия, нарушение зрения на один глаз, расстройства чувствительности по гемитипу) наблюдались у детей в течение нескольких месяцев – до двух лет, и в 80% (n=64) регрессировали при отсутствии какого-либо лечения. При анализе амбулаторных карт и сборе анамнестических данных о перенесенных инфекционных заболеваниях у детей с ЭФ, ДЭМ и РС, установлено, что наиболее частой оказалась ветряная оспа (50,8%, 88%, 86,2% соответственно). при ЭФ, в 44% при ДЭМ и в 61% случаев – при РС. На основании сравнительного анализа показателей ТКМС амплитуды ВМО и ВЦМП в различных группах, выявлено, что у пациентов с ЭФ наблюдалось достоверное снижение коркового ВМО m. abductor hallucis, тогда как у детей с ДЭМ и РС амплитуды сохранялись в пределах нормы. Демиелинизирующий процесс пирамидных трактов по показателям увеличения ВЦМП закономерно был повышен у детей с ДЭМ и РС. У всех наблюдаемых пациентов выявлена положительная корреляционная связь между степенью тяжести заболевания при дебюте по шкале EDSS и амплитудными параметрами потенциалов N20-P25 ($r = 0,5910$, $p=0,000$) и P37-N45 ССВП ($r = 0,5860$, $p=0,000$). Амплитудные параметры когнитивных ВП имели низкую корреляционную зависимость: амплитуда P300, хотя также была снижена во всех 3-х группах (ЭФ, $r = 0,0628$, $p=0,665$; ДЭМ, $r = 0,0613$, $p=0,625$, РС, $r = 0,0723$, $p=0,525$). Средняя степень тяжести расценивалась при EDSS от 1 до 4 баллов, тяжелая степень тяжести от 4 до 9,5 баллов EDSS.

По данным проведенного ROC-анализа показателей ВП и ТКМС у пациентов с различными исходами ЭФ выявлена достоверная связь корковой амплитуды ССВП при стимуляции большеберцового нерва и ТКМС коркового ВМО с m. abductor hallucis ($p<0,01$). Значение амплитуды P37-N45 $< 0,7$ мкВ и ВМО корковый с m. abductor hallucis $< 0,1$ мВ в острый период ЭФ оказались очень хорошими прогностическими моделями в отношении развития неблагоприятного исхода ЭФ с наличием очаговых неврологических симптомов различной степени выраженности через 6 месяцев от начала заболевания (P37-N45 чувствительность 76,0%, специфичность 94,0%, AUROC $> 0,8$, $p<0,01$; корковый ВМО с m. abductor hallucis чувствительность 74,0%, специфичность 89,0%, AUROC $> 0,8$, $p<0,01$).

Проведенный корреляционный анализ показателей ТКМС и мультимодальных ВП у детей в группах с демиелинизирующим поражением ЦНС показал положительную связь ДЭМ и РС по латентному периоду P100 ($r = 0,5405$, $p=0,000$) и по межпиковому интервалу III-V ($r = 0,4502$, $p=0,006$). Параметры ТКМС и ССВП имели низкую корреляционную связь: ВЦСП n. medianus ($r = 0,0774$, $p=0,875$), ВЦСП n. tibialis ($r = 0,0980$, $p=0,681$), ВЦМП m. abductor pollicis bravis ($r = 0,0754$, $p=0,575$), ВЦМП m. abductor hallucis ($r = 0,0959$, $p=0,581$). Параметры когнитивных ВП также имели низкую корреляционную связь между ДЭМ и РС: амплитуда P300 ($r = 0,0748$, $p=0,665$), латентность P300 ($r = 0,1159$, $p=0,501$). ROC-анализ показателей ТКМС и ВП у детей из группы ДЭМ, у которых в динамике наблюдался исход в РС ($n=10$), показал достоверную связь с латентным периодом P100. При этом значение латентного периода >124 мс оказалось моделью с очень хорошей предсказательной способностью в отношении исхода ДЭМ в РС (чувствительность 95,6%, специфичность 85,5%, AUROC $> 0,8$, $p<0,01$). В меньшей степени исход ДЭМ в РС оказался связан со значением межпикового интервала III-V $\geq 2,3$ мс и по данным ROC-анализа обладал хорошей предсказательной способностью (чувствительность 87,1%, специфичность 68,3%, AUROC $> 0,7$, $p<0,01$). Средним уровнем значимости в формировании моделей исхода энцефалита оказались показатели ТКМС, ССВП и когнитивных ВП.

Корреляционная зависимость показателей ТКМС и мультимодальных ВП у детей с РС ($n=12$, 24%), у которых через 5 лет наблюдался прогресс заболевания и нарушение функций по EDSS $\geq 4,5$ балла показала положительную корреляционную связь прогрессирования РС с отсутствием корковых ВМО с мышц ног ($r = 0,5712$, $p=0,000$), ВЦСП N13-P20 ($r = ,4074$, $p=0,000$), ВЦСП N22-P37 ($r =0,4010$, $p=0,000$) и с латентным периодом P100 ЗВП ($r = 0,5102$, $p=0,000$). У детей с РС, у которых через 5 лет наблюдался прогресс заболевания с инвалидизацией (оценка по шкале EDSS $\geq 4,5$ балла), показатели латентного периода P100 ЗВП и отсутствие ВМО с m. abductor hallucis на ТКМС являются моделями с очень хорошей и хорошей предсказательной способностью. Значение латентного периода P100 >132 мс (чувствительность 65,5%, специфичность 85,0%, AUROC $> 0,7$, $p 0,005$) и отсутствие корковых ВМО с m. abductor hallucis (чувствительность 75,0%, специфичность 83,0%, AUROC $> 0,8$, $p 0,001$) в дебюте заболевания указывают на высокий риск прогрессирования РС и дальнейшей инвалидизации.

Сравнительная характеристика патогенетических механизмов энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей

Исходя из того, что в ходе данного исследования были выявлены достоверные различия течения ЭФ, ДЭМ и РС в зависимости от выявленных у них этиологических факторов, было высказано предположение, что в развитии этих заболеваний ключевую роль играют

особенности взаимодействия каждого герпесвируса с иммунной системой при моно-инфекции или в сочетании с другими герпесвирусами. На основании сравнительного анализа системного и локального ответа цитокинов в зависимости от спектра герпесвирусов у пациентов с ЭФ, ДЭМ или РС выявлено, что при ЭФ системный ответ цитокинов характеризовался слабым подъемом уровня ИЛ-1 β ($209\pm 41,1$ пг/мл при норме 136 ± 26 пг/мл) наряду с 3-4-кратным ростом (по средним значениям) уровня хемокина ИЛ-8 (CXCL8) ($17657,1$ при норме 49 ± 11 пг/мл), без различий между группами с моно- или сочетанной инфекцией. Представляет интерес сниженный относительно «нормы» уровень ИЛ-6 на 1-й неделе развития ЭФ ($17,7\pm 11,5$ против нормы 48 ± 10 пг/мл) с дальнейшим 10-кратным ростом независимо от спектра возбудителей (170 ± 101 пг/мл). Обращает на себя внимание тенденция к дефициту ИФН- α и ИФН- γ на 1й неделе болезни у пациентов с сочетанием ВВЗ и ВГЧ-6, что отличает их не только от детей с моноинфекцией ВВЗ, но и с сочетанной инфекцией из 4 герпес-вирусов. Можно предположить, что для сочетанной инфекции ВВЗ+ВГЧ-6 характерна недостаточность продукции ИФН I и II типов, главных компонентов противовирусного ответа при ВВЗ-инфекции. У пациентов всех подгрупп концентрации в крови противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 на 1-й неделе ЭФ оказались ниже нормы (ИЛ-4) или в ее пределах (ИЛ-10), с дальнейшим ростом в динамике болезни. Не исключено, что слабая продукция этих иммунорегуляторных цитокинов также могла способствовать развитию воспалительного процесса в ЦНС. Сывороточный уровень главного провоспалительного цитокина врожденного иммунитета ФНО- α в подгруппе с моноинфекцией ВЭБ не отличался от «нормы - 26 ± 5 пг/мл», тогда как у пациентов остальных подгрупп он был повышен, с более чем двукратным превышением «нормы» в подгруппах с сочетанной (ЦМВ+ВГЧ-6+ВПГ+ВЭБ), (ВВЗ+ВЭБ+ВГЧ-6) и (ВЭБ+ВГЧ-6) инфекциями. Противоположная тенденция отмечена в отношении главного противовоспалительного цитокина как врожденного, так и приобретенного иммунитета — ИЛ-10. Характерными оказались особенности системного ответа главного фактора противовирусного адаптивного иммунитета — ИФН- γ . Если у пациентов с моноинфекцией ВЭБ при обследовании на 1-й неделе средний сывороточный уровень ИФН- γ 10-кратно превышал «норму- 26 ± 8 пг/мл», то дети с сочетанной (ВВЗ+ВЭБ+ВГЧ-6) и (ВЭБ+ВГЧ-6) инфекциями имели самые низкие концентрации цитокинов, в пределах нормальных значений. В целом выявлено, что сочетание ВЭБ и ВГЧ-6 вызывает существенную aberrацию противовирусной защиты, которая заключается в редукции ответа не только ИФН- γ , но и ИЛ-10, что сильнее всего проявляется у пациентов с сочетанной (ВВЗ+ВЭБ+ВГЧ-6) и (ВЭБ+ВГЧ-6). У детей с РС, содержание в крови ИЛ-1 β «норма- 27 ± 7 пг/мл» и ИЛ-6 «норма - 48 ± 10 пг/мл» оказалось несколько выше «нормы» (ИЛ-1 β) или в ее пределах (ИЛ-6), при наименьших значениях у детей с сочетанием ВЭБ и ВГЧ-6 ($4,1\pm 0,5$ пг/мл для ИЛ-1 β и $2,1\pm 0,1$ для ИЛ-6). У пациентов с моноинфекцией ВЭБ (1-я подгруппа) или с

сочетанной инфекцией ВЭБ+ВГЧ-6+ВПГ (2-я) имело место многократное накопление в крови ИЛ-8 и ИЛ-10, гораздо менее выраженное в подгруппах 3 (ВВЗ+ВЭБ+ВГЧ-6+ВПГ) и, особенно, 4 (ВЭБ+ВГЧ-6). Выявлено, что уровни в крови цитокина Th1-типа ИФН- γ были существенно повышенными в 1-й и 2-й подгруппах, но не в 3-й или 4-й. Наоборот, содержание в циркуляции цитокина Th2-типа ИЛ-4 нарастало относительно «нормы» только у пациентов двух последних подгрупп. У больных РРРС с сочетанной ВЭБ+ВГЧ-6 инфекцией, уровни цитокинов врожденного иммунитета ИЛ-1 β , ИЛ-6 (в крови и ЦСЖ), ИЛ-8 и ИЛ-10 (в крови) оказались самыми низкими, что указывает на выраженную иммуносупрессию, индуцированную совместным воздействием этих герпес-вирусов. Адаптивный иммунитет Th1-типа также в этой подгруппе был редуцирован, но на локальном уровне сохранялось некоторое преобладание ИФН- γ над ИЛ-4. Следует отметить, что в случаях сочетанной герпесвирусной инфекции у пациентов с РРРС 2-й и 3-й подгрупп также присутствовали ВЭБ и ВГЧ-6, но в сочетании только с ВПГ (2-я) или ВПГ и ВВЗ (3-я). Можно предположить, что присоединение других герпес-вирусов вносит свой вклад в модуляцию ответа цитокинов, смягчая эффект ВЭБ+ВГЧ-6 (ВПГ) или действуя в синергизме с ним (ВВЗ). Об этом свидетельствуют значения сывороточных уровней ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- γ и ИЛ-4 во 2-й подгруппе, сближающие их с 1-й или, напротив, в 3-й подгруппе, сближающие их с 4-й. То есть, при воспалительно-демиелинизирующих заболеваниях ЦНС особого внимания требуют ко-инфекции, ассоциированные с подавлением продукции ИФН- γ и ведущие к пролонгированию фазы продуктивной герпесвирусной инфекции, такие как ВВЗ+ВГЧ-6 и ВЭБ+ВГЧ-6, характеризующиеся выраженным иммуносупрессивным эффектом. Выявление этих неблагоприятных сочетаний герпес-вирусов в дальнейшем может быть использовано в целях прогноза течения заболевания и своевременной коррекции терапии.

В ходе проведения сравнительного анализа патобиохимических лабораторных показателей и расчетных индексов в сыворотке крови в группах с ЭФ, ДЭМ и РС в зависимости от периода заболевания, не выявлено достоверных отличий концентраций альбумина и иммуноглобулина G от группы контроля, тогда как в ЦСЖ обнаружено превышение концентрации иммуноглобулина G при нормальном уровне альбумина. На основании клинико-лабораторного обследования детей с ЭФ, ДЭМ и РС выявлены различные отклонения в концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови и ЦСЖ, показателях белковых индексов, свидетельствующих о разной степени проницаемости гематоэнцефалического барьера, активации системного и локального гуморального иммунного ответа, интратекальной синтезе IgG. Выявлен значительный разброс значения ИИС IgG при ЭФ, ДЭМ и РС (от 0,1 до 11,9) без достоверных различий между средними значениями ($1,1 \pm 0,3$ при манифестации ЭФ, $1,6 \pm 0,5$ – при манифестации ДЭМ, $1,6 \pm 0,2$ - при обострении РС). ИИС IgG

в контрольной группе составил в среднем $0,64 \pm 0,16$ (диапазон 0,3-1,0). Максимальная частота встречаемости увеличенного интратекального синтеза IgG выявлена у детей с РС (при обострении РС – 74%, в стадии ремиссии – 67%), тогда как при ЭФ и ДЭМ увеличение наблюдалось у 50% больных. Как при ЭФ, так и при ДЭМ имело место более благоприятное течение заболевания с регрессом клинических и МРТ-проявлений при увеличении концентрации иммуноглобулина IgG в ЦСЖ и усилении его интратекального синтеза. При РС у детей выявлялись особенности патобиохимических изменений вне зависимости от периода заболевания. Нормальные показатели цитоза и белка, содержания в ЦСЖ IgG, иммуноглобулинового индекса и ИИС IgG коррелировали с частыми 4-5 раз в год обострениями, наличием множественных очагов на МРТ, не накапливающих контраст. Тогда как повышение цитоза и IgG в ЦСЖ, иммуноглобулинового индекса и ИИС IgG, наличие множественных очагов на МРТ коррелировали с реактивацией хронической сочетанной герпесвирусной инфекции (ВЭБ, ВПГ, ВГЧ-6). При обострении РС, ассоциированного с реактивацией хронической герпесвирусной инфекцией, имело место нарастание ИИС IgG.

В ходе данного исследования уточнено значение повреждения сосудистой стенки в развитии ДЭМ и РС. Выявлено, что у всех пациентов с ДЭМ и РС при первом обследовании наблюдалось повышение содержания ДЦЭЦ и Д-димера ~ в 1,5-3 раза выше нормы. Максимально высокие показатели наблюдаются у пациентов с острым течением демиелинизирующего процесса (в среднем Д-димер составляет $1358,3 \pm 356,5$ мкг/мл и ДЦЭЦ - $12,2 \pm 2,5$ кл/мкл), а при затяжном и, особенно, при хроническом течении показатели достоверно ниже, что свидетельствует об уменьшении выраженности повреждения сосудов при повторных обострениях и при более продолжительном течении болезни. Среди выявляемых у обследованных пациентов инфекционных возбудителей герпесвирусная инфекция составила 80,3%, причем реактивация хронической инфекции выявлялась в 2/3 случаев, а первичная инфекция лишь в 1/3 и только при ДЭМ. Выявлена зависимость между повышением содержания ДЦЭЦ в периферической крови и Д-димера через 6 месяцев и хроническим течением сочетанной герпесвирусной инфекции. Доказана взаимосвязь инфекционного этиологического фактора, определяющего характер течения демиелинизирующего процесса, с выраженностью сосудистых нарушений. Продолжительное в течение 6 месяцев выявление маркеров текущей сочетанной инфекции, такой как ВЭБ + ВГЧ-6 (80%) или ВВЗ+ВЭБ+ВПГ (20%) имело место как у пациентов с ДЭМ, так и РС, что ассоциировалось с повышенным содержанием ДЦЭЦ и Д-димера, а отрицательные результаты детекции возбудителей после терапии – с восстановлением нормальных параметров ДЦЭЦ и Д-димера и регрессом клинических и МРТ- изменений. Установлено, что содержание ДЦЭЦ и Д-димера взаимосвязаны с выраженностью повреждения эндотелия церебральных сосудов по данным МРТ: у пациентов с ДЭМ при выявлении множественных участков контрастирования очагов демиелинизации наблюдаются достоверно более высокие показатели ДЦЭЦ

(в среднем - $14,3 \pm 2,5$ клеток/мкл), а у детей с геморрагическим компонентом воспаления в очагах – самый высокий показатель Д-димера (в среднем, 1690 ± 296 мкг/мл). Результаты данного исследования позволяют предположить, что как при ДЭМ, так и при РС имеет место хроническая эндотелиальная дисфункция, ассоциированная с хроническим течением герпесвирусной инфекции, что является определяющим в формировании характера течения заболевания. Это предположение было подтверждено при морфологическом исследовании головного мозга при различных воспалительных заболеваниях ЦНС у детей. Так, исследование биопсийного материала пациентки Р., 15 лет с рабочим диагнозом: «РС? ДЭМ, хроническое течение?» позволило уточнить характер поражения мозговой ткани, а также патогенетические механизмы, лежащие в основе повреждения. На основании результатов анализа биопсийного материала выставлен диагноз: РС. Выявлено, что у ребенка имел место выраженный полиморфизм структурных изменений в разных отделах патологического очага. Наиболее поздние («свежие») изменения наблюдались в периферических отделах бляшки на границе с неизменной мозговой тканью (рисунок 1).

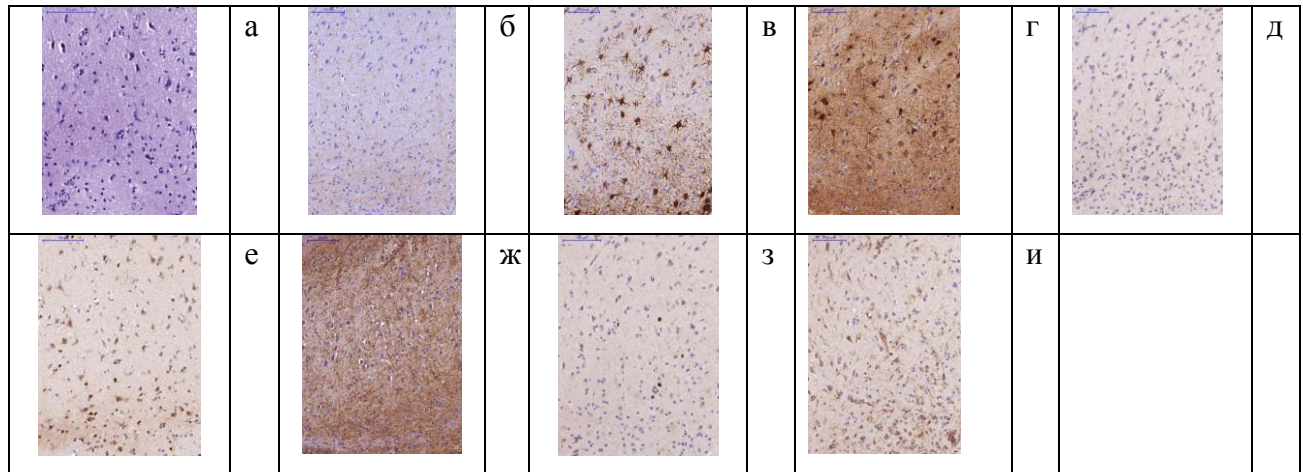


Рисунок 1. - Структурные патологические изменения в периферических отделах бляшки (нижняя часть изображений) на границе с интактными отделами ткани глубоких отделов коры головного мозга (верхняя часть изображений) – а – окраска гематоксилином и эозином, б-и – иммуногистохимический метод, DAB: б – основной белок миелина, в – GFAP, г – S100, д – CD68, е – Caspase3, ж – CNPase, з – CD3, и – CD31. Объяснения в тексте. Морфологический препарат вещества головного мозга пациентки Р., 15 лет (история болезни № 2346, 2017 г).

Отмечалось неравномерное разряжение нейропиля (рисунок 1а), здесь же располагались бесструктурные мелкогранулярные скопления миелина (рисунок 1б), астроциты утрачивали отростки (рисунок 1в), отмечалось значительное снижение содержания S100-позитивных элементов глии (рисунок 1г), реакция микроглии была минимально выраженной (рисунок 1д). При этом отмечалось значительное увеличение содержания глиальных элементов в мозговой ткани, экспрессирующих Caspase3, то есть находящихся в состоянии апоптоза (рисунок 1е) при отсутствии их пролиферативной активности (по экспрессии Ki67). Процесс ремиелинизации, характеризующийся наличием отростков олигодендроцитов, экспрессирующих

CNPase в этой зоне выражен не был (рисунок 1ж). Совокупность подобных изменений позволяет рассматривать характер имеющихся патологических изменений как преимущественно альтеративный, развивающийся посредством апоптоз-опосредованного механизма. Наличие Т-лимфоцитов (преимущественно CD8) в зоне текущей демиелинизации (рисунок 1з) иллюстрирует нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера и подразумевает клеточно-опосредованный иммунный механизм повреждения, однако низкое содержание цитотоксических лимфоцитов может свидетельствовать и о значении других механизмов инициирования апоптоза, в том числе и с участием растворимых форм проапоптозных факторов. Клетки эндотелиальной выстилки сосудов микроциркуляторного русла в зоне текущей демиелинизации характеризуются полиморфизмом, увеличением ядер с выраженным сужением просвета сосудов (рисунок 1и), которые могут являться морфологическим субстратом снижения гемоперфузии.

Патологические изменения, имеющиеся в толще бляшки, представлены как отеком и очаговым разряжением нейропиля, экссудативными васкулитами, так и неравномерным увеличением клеточных элементов в мозговой ткани (рисунок 2).

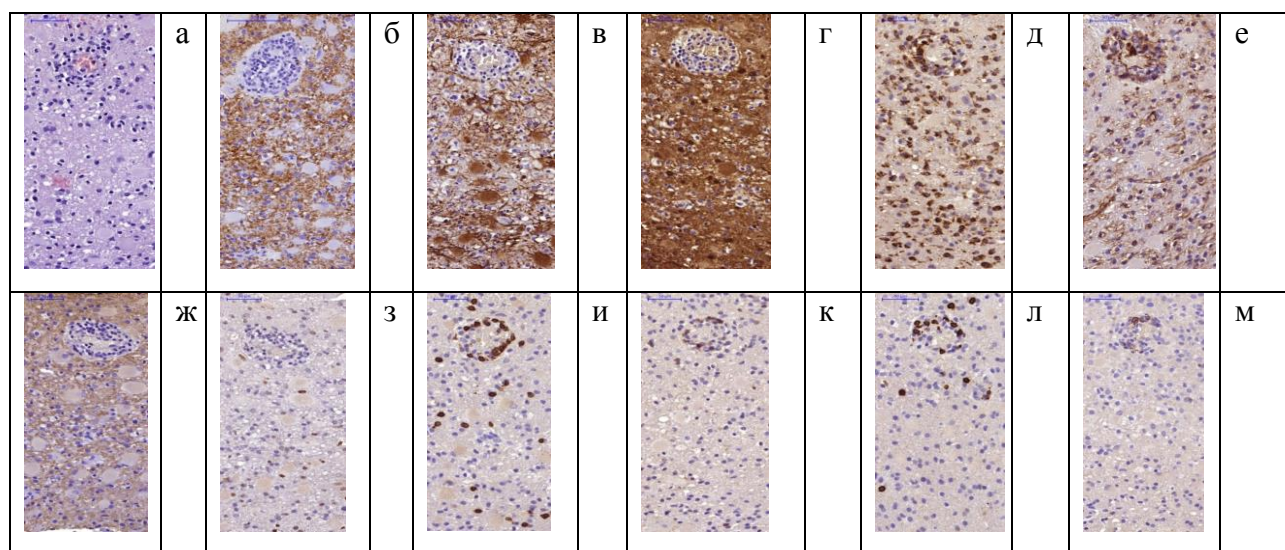


Рисунок 2. - Структурные патологические изменения в глубоких отделах бляшки – а – окраска гематоксилином и эозином, б-м – иммуногистохимический метод, DAB: б – основной белок миелина, в – GFAP, г – S100, д – CD68, е – CD31, ж – CNPase, з – Caspase3, и – CD3, к – CD4, л – CD8, м – CD20. Объяснения в тексте. Морфологический препарат вещества головного мозга пациентки Р., 15 лет (история болезни № 2346, 2017г).

Содержание миелина в этих отделах измененной мозговой ткани значительное, часть содержащей основной белок миелина субстанции расположена внеклеточно, в виде скоплений бесструктурных масс, часть – в виде скоплений в цитоплазме макрофагов, однако наряду с этим, имеются упорядоченное расположение немногочисленных миелиновых волокон.

Патологические изменения, имеющиеся в толще бляшки, представлены как отеком и очаговым разряжением нейропиля, экссудативными васкулитами, так и неравномерным увеличением клеточных элементов в мозговой ткани (рисунок 2а).

Содержание миелина в этих отделах измененной мозговой ткани значительное, часть содержащей основной белок миелина субстанции расположена внеклеточно, в виде скоплений бесструктурных масс, часть – в виде скоплений в цитоплазме макрофагов, однако наряду с этим, имеются упорядоченное расположение немногочисленных миелиновых волокон. Избыточно содержащиеся в ткани глиальные клеточные элементы (рисунок 2г) представлены измененными – как гипертрофированными, так и дегенеративно измененными астроцитами (рисунок 2в) и многочисленными CD68-позитивными макрофагами (рисунок 2д), большая часть которых являются клетками микроглии (и имеет иммунофенотип CD68+CD163-). Экспрессия CNPase (рисунок 2ж), носящая выраженный неравномерный, но упорядоченный характер, свидетельствует о значительном присутствии в очаге олигодендроцитов и их отростков и, вероятно, текущем процессе ремиелинизации, косвенным подтверждением которой является появление упорядоченных волокнистых структур, экспрессирующих ОБМ. При этом, сохраняются признаки текущего, значительно менее выраженного, чем в зоне «свежих» изменений, апоптоза клеток, свидетельством чему является экспрессия Caspase3 (рисунок 2з). Низкий показатель текущего апоптоза, в сочетании с значительно более выраженной пролиферативной активностью клеток, достигающей значения 5%, позволяет характеризовать имеющийся процесс как преимущественно пролиферативный. Однако, наличие полиморфной клеточной инфильтрации в патологически измененной нервной ткани, представленной в основном CD3+CD8+ Т-лимфоцитами (рисунок 2и, 2л), а также циркулирующими моноцитами (CD68+CD163+), свидетельствует о сохраняющемся нарушении гематоэнцефалического барьера и клеточно-опосредованном иммунном повреждении. Морфологическим субстратом повреждения стенок кровеносных сосудов в толще бляшки является их полиморфноклеточная инфильтрация преимущественно CD3+CD8+ Т-лимфоцитами (рисунок 2и, 2л), CD3+CD4+ Т-лимфоцитами (рисунок 2и, 2л), CD20+ В-лимфоцитами (рисунок 2л) и моноцитами (рисунок 2д), приводящая к значительному сужению просвета сосуда и реактивным изменениям клеток эндотелиальной выстилки (рисунок 2е). Кортикальные отделы головного мозга, расположенные в непосредственной близости (над) крупным очагом демиелинизации демонстрировали нормальное строение. Количество миелиновых волокон соответствовало числу и расположению отростков олигодендроцитов, астроциты были представлены в небольшом количестве, не имели признаков активации. Выраженных патологических изменений клеток микроглии также не было выражено, перичитарная реакция была слабо выраженной. S-100-позитивные клетки были представлены в

небольшом количестве и расположены равномерно. Немногочисленные клетки глии находились в состоянии апоптоза. Сосуды микроциркуляторного русла расположены равномерно и не имели грубых структурных изменений. Патологической лимфоцитарной Т-клеточной инфильтрации не было.

По результатам исследования биоптата было установлено сочетание дегенеративных изменений, особенно элементов астроцитарного звена глии, с выраженными ее реактивными изменениями в виде гипертрофии части астроцитов и резкого преобладания пролиферации микроглии с выраженной макрофагальной реакцией, а также наличие признаков текущего клеточно-опосредованного иммунного повреждения и характер патологической клеточной инфильтрации в подкорковых отделах. Эти патологические изменения наиболее характерны для РС. Отсутствие выраженных патологических изменений мозговой ткани в непосредственной близости от очага РС, имеющего признаки прогрессирования, свидетельствует об избирательном характере поражения ткани головного мозга при этом заболевании, причина которого остается дискуссионной. Возможно, избирательность клеточно-опосредованного иммунного поражения, лежащего в основе тяжелого прогрессирующего многоочагового демиелинизирующего патологического процесса в ткани головного мозга, обусловлена в той же степени, что и избирательность инфекционного процесса за счет локальной персистенции нейротропного вируса, патологического процесса, имеющего также преимущественно клеточно-опосредованный иммунный механизм повреждения. Следует отметить, что при многократных комплексных исследованиях крови, ЦСЖ, слюны, мочи на предмет поиска инфекционных агентов, результаты у данного пациента были отрицательными. В тоже время, именно положительный эффект от эмпирически проводимой противовирусной терапии у данного ребенка, указывал на несомненное значение инфекционного фактора в развитии заболевания, несмотря на отрицательные результаты этиологической верификации. В этой связи, параллельно проведено детальное исследование биоптата головного мозга с помощью конфокальной микроскопии на предмет адресного поиска актуальных инфекционных возбудителей, в частности, герпесвирусов. При иммуногистохимическом исследовании биоптата, экспрессии антигенов ВПГ 1 и 2 типов, ЦМВ, ВВЗ, токсоплазм не выявлено. Однако, установлена необильная гранулярная экспрессия антигенов вируса Эпштейна-Барр, преимущественно в эндотелиальных клетках и клеточных элементах микроглии, что сопровождается выраженным текущим воспалением, изменяющим просвет сосудов, а следовательно и кровоснабжение мозга (рисунок 3 А, Б).

Благодаря молекулярно-генетическому исследованию детей длительно и часто болеющих, в том числе, с органическим поражением центральной нервной системы, имеющих хроническую вирусную инфекцию, выявлено, что частота встречаемости гетерозиготных

мутаций в гене TNFRSF13B составила 5% (n=6), из них у 3 детей (2,7%) с поражением нервной системы. В последнем случае наличие данной мутации у детей коррелировало с тяжелым органическим поражением головного мозга. Помимо этого, у одного пациента с рецидивирующим герпетическим энцефалитом с исходом в грубый неврологический дефицит выявлен редкий вариант Toll-подобного рецептора 3, который *in silico* предиктивных программах (PolyPhen2, SIFT, MutationTaster) расценен как патогенный и свидетельствовал о возможной моногенной генетической предрасположенности к герпетическому энцефалиту. Принимая во внимание полученные результаты, следует полагать, что неблагоприятное течение заболеваний, протекающих с органическим поражением ЦНС, является основанием для углубленного генетического обследования с поиском мутаций как в гене TNFRSF13B, так и в гене Toll-подобного рецептора 3.

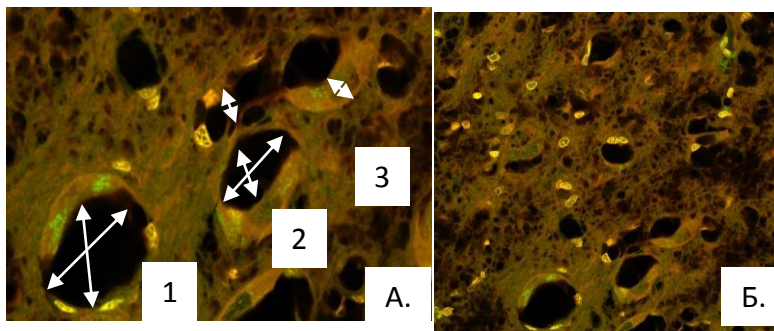


Рисунок 3. - А. 1-редукция микроциркуляторного русла 2-десквамация части эндотелиальных клеток сосудов интратекального микроциркуляторного русла 3- набухание сохранных эндотелиальных клеток; Б. Экспрессия антигенов вируса Эпштейна-Барр в эндотелиальных клетках (зеленое окрашивание). Морфологический препарат вещества головного мозга пациентки Р., 15 лет (история болезни № 2346, 2017г).

Поэтапное моделирование дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей

На основании проведенного исследования разработан комплекс математико-статистических моделей дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС на различных этапах оказания медицинской помощи: в амбулаторно-поликлинических условиях, в стационарах 1-го уровня (районный) и/или в медицинских учреждениях, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь. На всех этапах модели представлены в форме линейных дискриминантных функций (ЛДФ), число которых равно числу классифицируемых групп, характерных для определенного этапа. Итоговая модель первого этапа имеет вид:

$$\begin{aligned} \text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) &= -99,1 + 27,4 \times X_1 + 49,0 \times X_2 + 3,9 \times X_3 - 8,9 \times X_4 - 1,2 \times X_5 + 15,0 \times X_6 + 5,7 \times X_7 - 11,5 \times X_8 + 41,9 \times X_9; \\ \text{ЛДФ}_2 (\text{ДЭМ}) &= -59,3 + 30,8 \times X_1 + 21,3 \times X_2 + 4,0 \times X_3 - 2 \times X_4 + 2,6 \times X_5 + 7,5 \times X_6 + 10,8 \times X_7 + 3,6 \times X_8 + 28,0 \times X_9; \\ \text{ЛДФ}_3 (\text{РС}) &= -81,7 + 26,8 \times X_1 + 43,3 \times X_2 + 6,3 \times X_3 - 15,0 \times X_4 - 17,2 \times X_5 + 8,5 \times X_6 + 5,5 \times X_7 - 4,1 \times X_8 + 37,4 \times X_9 \end{aligned}$$

В модели первого этапа рекомендуется использовать клинические признаки, указанные в таблице 2.

Таблица 2.- Перечень признаков, включенных в модель дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС у детей на первом этапе

Признаки и их градации	Код	Функции и их коэффициенты			Уровень значимости, р
		ЛДФ ₁ (ЭФ)	ЛДФ ₂ (ДЭМ)	ЛДФ ₃ (РС)	
Возраст дебюта: 1-6 лет – 1; 7-12 лет – 2; 13-17 лет – 3.	X ₁	27,4	30,8	26,8	0,000
Температура: субфебрильная – 1; фебрильная – 2; нормальная - 3.	X ₂	49,0	21,3	43,3	0,000
Менингеальные симптомы: нет – 0; да – 1.	X ₃	3,9	4,0	6,3	0,02
Нарушение сознания: нет – 0; да – 1.	X ₄	-8,9	-9,2	-15,0	0,000
Общемозговые симптомы: нет – 0; да – 1.	X ₅	-21,2	2,6	-17,2	0,000
Центральные парезы: нет – 0; да – 1.	X ₆	15,0	7,5	8,5	0,000
Нарушения рефлексов: нет – 0; да – 1.	X ₇	5,7	10,8	5,4	0,000
Когнитивные расстройства: нет – 0; да – 1.	X ₈	-11,5	3,6	-4,1	0,000
Судорожный синдром: да – 0; нет – 1.	X ₉	41,9	28,0	37,4	0,000
Constant		-99,1	-59,3	-81,7	

Для проведения дифференциальной диагностики у конкретного больного необходимо исследовать у него значения признаков, включенных в модель, подставить их в приведенные уравнения и решить их. Под X понимается конкретное значение показателя у конкретного больного. У больного наиболее вероятно будет тот диагноз, значение ЛДФ которого окажется наибольшим с учетом знака. Данный этап диагностики доступен к использованию в любом медицинском учреждении, включая амбулаторно-поликлинический.

Итоговая модель второго этапа имеет следующий вид:

$$\text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) = -9,2 + 1,8 \times X_1 + 5,0 \times X_2 + 1,6 \times X_3 + 3,4 \times X_4 - 0,2 \times X_5 - 1,6 \times X_6 + 5,2 \times X_7;$$

$$\text{ЛДФ}_2 (\text{ДЭМ}) = -11,8 + 4,6 \times X_1 + 1,2 \times X_2 - 0,1 \times X_3 + 2,3 \times X_4 + 7,7 \times X_5 + 9,0 \times X_6 - 4,0 \times X_7;$$

$$\text{ЛДФ}_3 (\text{РС}) = -30,8 + 16,6 \times X_1 - 2,8 \times X_2 - 0,6 \times X_3 + 1,0 \times X_4 + 7,0 \times X_5 + 20,6 \times X_6 - 10,2 \times X_7.$$

В модели второго этапа рекомендуется использовать МРТ признаки, указанные в таблице 3.

Таблица 3.- Перечень нейровизуализационных признаков, включенных в модель дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС

Признаки и их градации	Код	Функции и их коэффициенты			Уровень значимости, p
		ЛДФ ₁ (ЭФ)	ЛДФ ₂ (ДЭМ)	ЛДФ ₃ (РС)	
Очаги поражения на МРТ: отсутствуют – 0; 1-5 очагов – 1; 6-9 очагов – 2; 10 и более-3.	X ₁	1,8	4,6	16,6	0,000
Размер очагов: 3-20 мм – 1; 21-30 мм – 2; более 30 мм-3	X ₂	5,0	1,2	-2,8	0,000
Локализация накопления контраста: в центре очага – 1; в виде кольца – 2.	X ₃	1,6	-0,1	-0,6	0,000
Масс-эффекты вокруг очагов на МРТ: нет – 0; да – 1.	X ₄	3,4	2,3	1,0	0,000
Форма очагов: правильная – 1; неправильная – 2.	X ₅	-0,2	7,7	7,0	0,2
Пальцы Доусона на МРТ: нет – 0; да – 1.	X ₆	-1,6	9,0	20,6	0,000
Геморрагии очагов: нет – 0; есть – 1.	X ₇	5,2	-4,0	-10,2	0,000
Constant		-9,2	-11,8	-30,8	

Для проведения дифференциальной диагностики у конкретного больного необходимо исследовать у него значения признаков, включенных в модель, подставить их в приведенные уравнения и решить их. Под X понимается конкретное значение показателя у конкретного больного. У больного наиболее вероятно будет тот диагноз, значение ЛДФ которого окажется наибольшим с учетом знака.

С целью максимальной диагностической эффективности проводится третий этап, когда у пациентов проводят комплексное обследование на различные герпесвирусы, поскольку выявлена статистически значимая связь формы поражения ЦНС с вирусологическим спектром в ЦСЖ ($\chi^2 = 116$, $p < 0,001$), а также исследуются биохимические и иммунологические параметры с включением диагностически значимых, представленных в таблице 4, и включенных в итоговую модель третьего этапа:

$$\text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) = -13,2 + 2,0 \times X_1 + 3,8 \times X_2 + 5,0 \times X_3 - 0,8 \times X_4;$$

$$\text{ЛДФ}_2 (\text{ДЭМ}) = -13,6 + 2,0 \times X_1 + 2,6 \times X_2 + 1,5 \times X_3 + 6,1 \times X_4;$$

$$\text{ЛДФ}_3 (\text{РС}) = -22,6 + 5,0 \times X_1 + 4,2 \times X_2 - 5,3 \times X_3 + 10,0 \times X_4.$$

Таблица 4. – Перечень биохимических и иммунологических признаков, включенных в модель дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС

Признаки и их градации	Код	Функции и их коэффициенты			Уровень значимости, p
		ЛДФ ₁ (ЭФ)	ЛДФ ₂ (ДЭМ)	ЛДФ ₃ (РС)	
ИИС IgG: 0,3-0,4 – 1; 1,5-1,8 – 2; 3,7-4,7 – 3.	X ₁	2,0	2,0	5,0	0,000
Плеоцитоз: 3-7 – 1; 43-72 – 2; 95-150 – 3.	X ₂	3,8	2,6	4,2	0,000
Общий белок в ЦСЖ: до 0,3 г/л – 1; до 0,6 г/л – 2; до 1,0 г/л – 3.	X ₃	5,0	1,5	-5,3	0,000
IgG к основному белку миелина в крови: до 1,0 у.е. – 1; до 2,0 у.е. – 2; до 3,0 у.е. – 3.	X ₄	-0,8	6,1	10,0	0,000
Constant		-13,2	-13,6	-22,6	

Примечание: у.е. – условные единицы

Для проведения дифференциальной диагностики у конкретного больного необходимо исследовать у него значения признаков, включенных в модель, подставить их в приведенные уравнения и решить их. Под X понимается конкретное значение показателя у конкретного больного. У больного наиболее вероятно будет тот диагноз, значение ЛДФ которого окажется наибольшим с учетом знака.

Таким образом, на основании проведенного исследования определены клинико-лабораторные детерминанты дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС и разработана многомерная математико-статистическая модель их поэтапной дифференциальной диагностики, внедрение которой в практику способствует совершенствованию оказания медицинской помощи детям, что имеет социальный эффект.

ВЫВОДЫ

1. Энцефалиты в 71% случаев развиваются у детей до 6 лет, преимущественно мальчиков (61,7%), в отличие от диссеминированных энцефаломиелитов (66% - до 12 лет) и, особенно, рассеянного склероза (72,5% - старше 13 лет), которые в 2/3 случаев имеют место у девочек. Нарушение сознания и эпилептические пароксизмы при энцефалитах встречаются достоверно чаще (87,5% и 77,5% соответственно), чем при диссеминированных энцефаломиелитах (26% и 24% соответственно) и отсутствуют при рассеянном склерозе. Для рассеянного склероза у детей характерно сочетание нарушений чувствительности и рефлекторной пирамидной симптоматики (92,5%), а также наличие ретробульбарного неврита (40%).

2. При энцефалитах, диссеминированных энцефаломиелитах и рассеянном склерозе у детей выявляются диагностически значимые инфекционные возбудители с частотой 88,4%, 84,7% и 45% соответственно, с преобладанием сочетанных инфекций. Выраженность клинических проявлений энцефалитов и диссеминированных энцефаломиелитов, обострений при рассеянном склерозе, а также характер течения заболевания определяется спектром герпесвирусов, наиболее неблагоприятными среди которых являются ВВЗ+ВГЧ-6 и ВЭБ+ВГЧ-6, характеризующихся выраженным иммуносупрессивным эффектом, что служит прогностически неблагоприятным фактором и основанием для обязательной коррекции тактики ведения больного.

3. Научно-обоснованным в диагностически трудных случаях органического поражения ЦНС с неблагоприятным течением является проведение биопсии головного мозга с комплексным исследованием биопсийного материала, поскольку у детей с хроническим течением как энцефалитов (5,8%), так и диссеминированных энцефаломиелитов (23%) имеет место не только неспецифичность клинико-лабораторных данных, но и в 1/3 случаев трансформация диссеминированных энцефаломиелитов в рассеянный склероз. Своевременное уточнение характера и возможной причины патологического процесса позволяет оптимизировать тактику ведения.

4. Дифференциально-диагностическими МРТ-паттернами при энцефалитах, диссеминированных энцефаломиелитах и рассеянном склерозе у детей с высокой степенью достоверности являются количество и размер очагов измененного сигнала в ЦНС, их локализация, а также их динамика, коррелирующие с характером течения заболевания.

5. Исследование транскраниальной магнитной стимуляции и вызванных потенциалов разных модальностей таких, как зрительные вызванные потенциалы, когнитивных вызванных потенциалы, акустических стволовых вызванных потенциалов и соматосенсорные вызванные потенциалы n. tibialis и/или соматосенсорные вызванные потенциалы n. medianus у пациентов с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом позволяет в 97% случаев выявлять нарушения функции ЦНС, что указывает на их высокую диагностическую значимость в практической работе.

6. У больных с энцефалитами, диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом имеет место разная степень проницаемости гематоэнцефалического барьера, активации системного, интратекального гуморального иммунного ответа и индекса интратекального синтеза иммуноглобулина G, зависящих от нозологической формы, характера течения заболевания и спектра инфекционных возбудителей. Причем, при рассеянном склерозе выявлено наибольшее увеличение индекса интратекального синтеза иммуноглобулина G как при обострении, так в период ремиссии, что подтверждает непрерывно текущий патологический процесс.

7. Патогенез воспалительно-демиелинизирующих заболеваний нервной системы у детей - многофакторный, в котором приоритетное значение имеет повреждение эндотелия сосудов, в том числе и церебральных, ассоциированное с хроническим инфекционным процессом, что приводит к пролонгированной эндотелиальной дисфункции, продолжительность и степень выраженности которой коррелирует с характером течения заболевания.

8. При РС у детей имеет место выраженный полиморфизм структурных изменений в разных отделах патологических очагов в зависимости от сроков их формирования, наличие параллельно текущих процессов демиелинизации и ремиелинизации, избирательный характер поражения ткани головного мозга с выраженными патологическими изменениями сосудов микроциркуляторного русла, ассоциированными с локальным инфицированием эндотелиоцитов нейротропными вирусами.

9. Частота встречаемости гетерозиготных мутаций в гене TNFRSF13B среди часто и длительно болеющих детей имеет место в 5% случаев, из них у половины - с органическим поражением центральной нервной системы. У детей с герпетическими энцефалитами наличие редкого варианта Toll-подобного рецептора 3, который *in silico* предиктивных программах (PolyPhen2, SIFT, MutationTaster) расценен как патогенный, является фактором, обуславливающим неблагоприятное течение заболевания.

10. Разработанный комплекс многофакторных математико-статистических моделей дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей в зависимости от индивидуальных клинических,

инструментальных и лабораторных показателей позволяет с высокой диагностической способностью (87-100%) проводить дифференциальную диагностику как в амбулаторно-поликлинических учреждениях, так и в стационарах 1-го уровня (районный) и в медицинских учреждениях, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь, что способствует повышению эффективности оказания медицинской помощи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей рекомендуется применять комплекс многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики, основанный на пошаговом отборе наиболее значимых клинико-лабораторных признаков.

2. С целью прогнозирования неблагоприятного течения РС у детей рекомендуется проведение диагностической транскраниальной магнитной стимуляции и мультимодальных вызванных потенциалов. Отсутствие корковых ВМО с мышц ног ($r = 0,5712$, $p=0,000$), ВЦСП N13-P20 ($r = 0,4074$, $p=0,000$), ВЦСП N22-P37 ($r = 0,4010$, $p=0,000$) и с латентного периода P100 зрительных вызванных потенциалов ($r = 0,5102$, $p=0,000$) являются прогностически неблагоприятными факторами. Значение латентного периода P100 >132 мс (чувствительность 65,5%, специфичность 85,0%, AUROC $> 0,7$, $p 0,005$) и отсутствие корковых ВМО с *m. abductor hallucis* (чувствительность 75,0%, специфичность 83,0%, AUROC $> 0,8$, $p 0,001$) в дебюте заболевания указывают на высокий риск прогрессирования РС и дальнейшей инвалидизации.

3. Для прогнозирования неблагоприятного исхода энцефалита в острый период заболевания рекомендуется проведение диагностической транскраниальной магнитной стимуляции и соматосенсорных вызванных потенциалов. Наличие показателя соматосенсорных вызванных потенциалов амплитуды P37-N45 $< 0,7$ мкВ и показателя транскраниальной магнитной стимуляции амплитуды коркового вызванного моторного ответа с *m. abductor hallucis* $< 0,1$ мВ указывают на неблагоприятный исход с выраженными очаговыми неврологическими проявлениями не менее 6 месяцев от начала заболевания.

4. При наличии у пациента хронической персистирующей герпесвирусной инфекции, ассоциированной с неблагоприятным течением органического поражения головного мозга, рекомендуется генетическое обследование пациентов с поиском мутации в генах TNFRSF13B и Toll-подобного рецептора 3, предрасполагающих к иммунологической недостаточности противoinфекционного иммунитета и моногенной генетической предрасположенности к энцефалитам.

5. В диагностически сложных случаях органического поражения ЦНС у детей рекомендуется проведение биопсии головного мозга с комплексным исследованием биоптата с

помощью современных морфологических и иммуногистохимических методов, направленных, в том числе и на поиск инфекционных возбудителей, что позволяет уточнить характер и возможную причину патологического процесса, своевременно поставить диагноз и определить стратегию ведения пациента.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Требуют дальнейшего изучения генетические аспекты формирования неблагоприятного течения воспалительных заболеваний ЦНС у детей. Требуется уточнения патогенетического значения различных сочетаний герпесвирусов при хронической персистирующей инфекции у детей с органическим поражением ЦНС. Перспективно дальнейшее исследование биопсийного материала головного мозга при различных воспалительных заболеваниях ЦНС. Обоснованным является уточнение диагностической значимости современных методов нейровизуализационной диагностики, таких как диффузионно-тензорная магнитно-резонансная трактография, магнитно-резонансная спектроскопия, фракционная анизотропия на разных этапах воспалительных заболеваний ЦНС. Целесообразно продолжать исследования по изучению патогенеза различных воспалительно-демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей с акцентом на роль апоптоза с изучением характера экспрессии на поверхности лимфоцитов проапоптозных (Fas и FasL) и антиапоптозных (bcl-2) факторов, на комплексное изучение прогностических факторов трансформации диссеминированных энцефаломиелитов в рассеянный склероз.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Скрипченко, Е.Ю. Вирус ветряной оспы-опоясывающего герпеса и иммунный ответ / Е.Ю. Скрипченко, Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко // **Российский иммунологический журнал.- 2013.- Т. 7, №1.- С. 35-48.**
2. Скрипченко, Е.Ю. Нейроинфекции у детей / Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, Е.Ю. Скрипченко и др.// **Детские инфекции.- 2014.- Т. 13, № 1.- С. 8-18.**
3. Скрипченко, Е.Ю. Клинико-этиологическая и топическая характеристика энцефалитов у детей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко и др.// **Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2014.- Т. 59, № 3.- С. 104-111.**
4. Скрипченко, Е.Ю. Поражение зрительных путей при рассеянном склерозе у детей / В.Б. Войтенков, Е.Ю. Скрипченко, А.В. Климкин и др.// **Российский педиатрический журнал.- 2014.- Т. 17, № 3.- С. 4-8.**
5. Скрипченко, Е.Ю. По итогам научно-практической конференции «Нейроинфекции у детей» / Е.Ю. Скрипченко, О.В. Голева// **Нейрохирургия и неврология детского возраста.- 2015.- Т.44, № 2.- С.73-82.**
6. Скрипченко, Е.Ю. Нейрофизиологические методики в ранней дифференциальной диагностике рассеянного склероза и острого диссеминированного энцефаломиелита у детей / В.Б. Войтенков, Е.Ю. Скрипченко, А.В. Климкин и др.// **Неврологический журнал.- 2015.- Т.**

20, № 3.- С. 44-47.

7. Скрипченко, Е.Ю. Факторы иммунопатогенеза рассеянного склероза / Е.Ю. Скрипченко, Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко и др.// **Российский иммунологический журнал.- 2015.- Т.9(18), № 3.- С.261-282.**

8. Скрипченко, Е.Ю. Цитокины и герпесвирусы при рассеянном склерозе у детей / Г.Ф. Железникова, Е.Ю. Скрипченко, Г.П. Иванова и др.// **Инфекция и иммунитет.- 2015.- Т. 5, №1. - С.349-358.**

9. Скрипченко, Е.Ю. Федеральное руководство по детской неврологии / В.И. Гузева, А.Б. Пальчик, Е.Ю. Скрипченко и др.- М: ООО «МК», 2016. – 656 с.

10. Скрипченко, Е.Ю. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей (этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение): руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко и др.- М.: Комментарий, 2016.- 352 с.

11. Скрипченко, Е.Ю. Функциональное состояние мотонейронов у детей с воспалительным поражением головного мозга и его оценка с помощью транскраниальной магнитной стимуляции / В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Скрипченко и др.// **Неврологический журнал.- 2016.- Т.3, № 21.- С.165-167.**

12. Скрипченко, Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей / Е.Ю. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, А.Б. Пальчик, Г.П. Иванова и др.// **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.- 2016.- Т. 95, №2.- С.14-21.**

13. Скрипченко, Е.Ю. Герпесвирусы и рассеянный склероз / Г.Ф. Железникова, Е.Ю. Скрипченко, Г.П. Иванова и др.// **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2016.- № 9.- С. 133-143.**

14. Скрипченко, Е.Ю. Цитокины в патогенезе рассеянного склероза. Часть 1. Цитокины врожденного иммунитета / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева, Е.Ю. Скрипченко// **Цитокины и воспаление.- 2016.- Т. 15, № 2.- С.121-132.**

15. Скрипченко, Е.Ю. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы / Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, А.А. Вильниц, Е.Ю. Скрипченко// **Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2016.- № 4.- С.9-22.**

16. Способ лечения неврологических осложнений острого периода ветряной оспы у детей: Евразийский патент № 024163, МПК А61К 31/522, А61К 38/21, А61К 39/395, А61К 31/573, А61К 31/205, А61Р 25/00, А61Р 31/22/ Скрипченко, Е.Ю., Лобзин Ю.В., Пальчик А.Б. и др.; заявитель и патентообладатель ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; ГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ.- № 201300903; заявл. 2013.09.12; опубл. 2016.08.31, Бюл. № 8.

17. Способ лечения рассеянного склероза у детей: пат. 2596792 Российская Федерация, МПК А61К 38/20, А61К 38/21, А61К 39/395, А61Р 25/28/ Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю. (и др.); заявитель и патентообладатель ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; № 2015119534/15; заявл. 22.05.15; опубл. 10.09.16, Бюл. № 25.

18. Скрипченко, Е.Ю. Трудности дифференциальной диагностики очагового поражения ЦНС у детей (клинический случай) / Е.Ю. Скрипченко, А.А. Вильниц, В.Е. Карев, Н.В. Скрипченко// **Русский журнал детской неврологии. - 2017.- Т.12, №12. - С. 63-73.**

19. Скрипченко, Е.Ю. Неотложная педиатрия: Национальное руководство/ под ред. Б.М. Блохина.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. – 832 с.
20. Скрипченко, Е.Ю. Нейроинфекции у детей в современных условиях / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Е.Ю. Скрипченко и др.// **Практическая медицина.- 2017.- Т.111, №10. - С. 7-15.**
21. Скрипченко, Е.Ю. Эффективность цитофлавина при диссеминированных энцефаломиелитах у детей / Г.П. Иванова, Н.В., Скрипченко Е.Ю. Скрипченко и др.// **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2017.-Т.2, №11.- С. 67-74.**
22. Скрипченко, Е.Ю. Нейрофизиологические показатели в диагностике рассеянного склероза и острого диссеминированного энцефаломиелита у детей / В.Б. Войтенков, А.В. Климкин, Е.Ю. Скрипченко и др.// **Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2017.- Т.62, №3.- С.92-98.**
23. Скрипченко, Е.Ю. Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей / Е.Ю. Скрипченко, Г.П. Иванова, А.В. Суровцева и др.// **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.- 2017.- Т. 96, № 4.- С. 34-42.**
24. Скрипченко, Е.Ю. Зрительные и акустические вызванные потенциалы головного мозга у детей с острым диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом / А.В. Климкин, В.Б. Войтенков, Е.Ю. Скрипченко и др.// **Нейрохирургия и неврология детского возраста.- 2017.- №2.- С.13-20.**
25. Скрипченко, Е.Ю. Дифференциальная диагностика демиелинизирующих заболеваний нервной системы у детей: клинический случай х-сцепленной аденолейкодистрофии / Е.Ю. Скрипченко, А.И. Аксенова, Н.В. Скрипченко и др.// **Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2017.- Т.62, № 4. - С.81-87.**
26. Способ диагностики периода инфекционного заболевания, вызванного вирусом varicella zoster у детей: пат. 2629335 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 / Скрипченко Е.Ю., Мурина Е.А., Голева О.В., Осипова З.А.; заявитель и патентообладатель ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. - № 2016114930; заявл. 18.04.16; опубл. 28.08.17, Бюл. № 25.
27. Скрипченко, Е.Ю. Цитокины адаптивного иммунитета в патогенезе рассеянного склероза / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева, Е.Ю. Скрипченко// **Российский иммунологический журнал.- 2017.- Т.11, №1.- С.13-25.**
28. Скрипченко, Е.Ю. Хемокины в патогенезе рассеянного склероза / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева, Е.Ю. Скрипченко// **Российский иммунологический журнал. - 2017. - Т.11, №4.- С.605-619.**
29. Скрипченко, Е.Ю. Генетические аспекты рассеянного склероза / Е.Ю. Скрипченко, А.В. Суровцева, Н.В. Скрипченко и др.// **Нейрохирургия и неврология детского возраста.- 2017. – Т.51, №1.- С. 12-17.**
30. Скрипченко, Е.Ю. МРТ и вызванные потенциалы в дифференциальной диагностике энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей / Е.Ю. Скрипченко, Г.П. Иванова, Т.Н. Трофимова и др.// **Лучевая диагностика и**

терапия.- 2017.- Т.8, №1.- С.25-36.

31. Скрипченко, Е.Ю. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям / Е.Н. Суспицын, Е.Ю. Скрипченко, Е.Н. Имянитов, Н.В. Скрипченко// **Журнал Инфектологии.- 2017.- Т.9, №1.- С. 40-46.**

32. Скрипченко, Е.Ю. Мультиמודальные вызванные потенциалы и транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей / Е.Ю. Скрипченко, А.В. Климкин, В.Б. Войтенков и др.// **Русский журнал детской неврологии.- 2018.- Т.13, №1.- С.20-33**

33. Способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде: пат. 2648215 Российская Федерация, МПК G01N 33/48, A61B 5/055 / Скрипченко Е.Ю., Голева О.В., Суровцева А.В. и др.; заявитель и патентообладатель ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. - № 2017106831; заявл. 01.03.17 ; опубл. 22.03.18, Бюл. № 9.

34. Скрипченко, Е.Ю. Клинико-лучевые особенности нейроинфекций, ассоциированных с вирусом герпеса человека 6 типа у детей (на примере клинических случаев) / Е.Ю. Горелик, Е.Ю. Скрипченко, М.В. Иванова и др.// **Нейрохирургия и неврология детского возраста.- 2018. – Т.56, №2. - С. 36-46.**

35. Скрипченко, Е.Ю. Трудности дифференциальной диагностики органического поражения нервной системы у детей / Е.Ю. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.Е. Карев, Н.В. Скрипченко// **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Нервные и психические заболевания детского возраста.- 2018.- Т.118, №5.- С. 25-30.**

36. Скрипченко, Е.Ю. Инфекционные васкулиты в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей / Е.Ю. Скрипченко, Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, В.Е.Карев, Е.С. Егорова, Г.Ф. Железникова, А.В. Суровцева, Е.А. Мурина// **Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018.- Т.63, №3.- С. 76-83.**

37. Скрипченко, Е.Ю. Полиморфизм клинических проявлений иммунодефицита у детей с мутациями в гене TNFRSF13B / А.С. Левина, О.В. Голева, Е.Н. Суспицын, Е.Ю. Скрипченко, Е.Н. Имянитов, Н.В. Скрипченко// **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2018.- Т.97, №4.- С. 110-115.**

38. Скрипченко, Е.Ю. Сравнительная характеристика лабораторных показателей при энцефалите, диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей / Е.Ю. Скрипченко, Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова// **Русский журнал детской неврологии.- 2018.- Т.13, №3.- С.25-35.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСВП - акустические стволовые вызванные потенциалы

АТ – антитела

ВВЗ - вирус варицелла зостер

ВГЧ-6 - вирус герпеса человека 6 типа

ВИ - взвешенное изображение

ВМО - вызванный моторный ответ
ВП - вызванные потенциалы
ВПГ 1,2 - вирус простого герпеса 1,2 типа
ВПРС - вторично-прогрессирующее течение рассеянного склероза
ВЦСП - время центрального сенсорного проведения
ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЦЭЦ - десквамированные циркулирующие эндотелиоциты
ДЭМ - диссеминированные энцефаломиелиты
DWI- диффузионно-взвешенное изображение
ЗВП - зрительные вызванные потенциалы
ИА - индекс avidности
ИИС IgG - индекс интратекального синтеза иммуноглобулина G
ИЛ 4,6,8,10 – интерлейкин 4,6,8,10
ИП – импульсная последовательность
ИФН- α , $-\gamma$ - интерферон- α , $-\gamma$
ИФА - иммуноферментный анализ
КП - коэффициент позитивности
ЛДФ - линейная дискриминантная функция
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РНК - рибонуклеиновая кислота
РПРС - рецидивирующе-прогрессирующее течение рассеянного склероза
РРРС - рецидивирующе-ремиттирующее течение рассеянного склероза
РС - рассеянный склероз
ССВП - соматосенсорные вызванные потенциалы
ТКМС - транскраниальная магнитная стимуляция
ФНО- α - фактор некроза опухолей- α
ЦМВ - цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЭФ – энцефалиты